Tierney
Mc. Phee
Papadakis

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ Y HỌC HIỆN ĐẠI

TẬP 2

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Chẩn đoán và điều trị y học hiện đại

★★

Tierney
McPhee
Papadakis

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ Y HỌC HIỆN ĐẠI

★★

(Tái bản lần thứ nhất)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2013

LỜI GIỚI THIỆU

Cập nhật thông tin mới trong chẩn đoán và điều trị là nhu cầu bức thiết đồng thời cũng là nghĩa vụ của thầy thuốc trong thực hành chữa bệnh. Bốn tiêu chuẩn của thầy thuốc như mẹ hiền thì tiêu chuẩn đầu tiên là luôn luôn nâng cao kiến thức để kiến thức ngày càng sâu rộng.

Nhiều ấn phẩm của Nhà xuất bản Y học đã và đang đáp ứng tốt nhu cầu thường xuyên nâng cao kiến thức của thầy thuốc Việt Nam.

Cuốn sách dịch "*Chẩn đoán và điều trị y học hiện đại*" của Nhà xuất bản Y học ấn hành sẽ cung cấp thông tin đầy đủ và hệ thống cho các bác sĩ thực hành lâm sàng nội khoa ở mọi tuyến tham khảo và ứng dụng theo điều kiện của cơ sở mà họ đang hành nghề chữa bệnh.

Sách đề cập đến trên 1.000 bệnh với nội dung ngắn gọn, chính xác, chỉ ra các trọng điểm cần lưu tâm.

Đặc biệt là mở đầu với chương "Tiếp cận thông thường với bệnh nhân, duy trì sức khỏe và dự phòng bệnh tốt" nhấn mạnh dự phòng cấp I nhằm rèn luyện cơ thể và có hành vi tốt về sức khỏe để các yếu tố nguy cơ không ảnh hưởng đến việc hình thành bệnh tật là có hiệu quả nhất để sống khỏe và có chất lượng cao, giảm được rõ rệt những năm tháng mất đi vì bệnh tật (chỉ số DALY).

Người thầy thuốc cần quan tâm đến dự phòng cấp I cho bệnh nhân vì thường bệnh nhân chỉ chú ý uống thuốc mà quên lời dặn về dự phòng cấp 1, 2, 3 mà đôi khi chính thầy thuốc chữa bệnh cũng chưa chú ý đúng mực kết hợp phòng và chữa bệnh như trong cuốn sách này đã trình bày.

Sách được chia làm 2 tập, dịch thuật có chất lượng tốt, nội dung tiếp cận theo logic hệ thống, chắc chắn là sẽ có ích cho các bác sĩ nội khoa cũng như cho những ai có văn hoá phổ thông nếu tập trung đọc và suy ngẫm thì cũng có ích cho vấn đề dự phòng bệnh tật và biết hợp tác cùng với thầy thuốc kiểm nghiệm sự đáp ứng của cơ thể mình đối với việc chữa bệnh của thầy thuốc.

Một nguyên lý cơ bản của y học là dù sách có hay đến đâu như cuốn sách này thì người thầy thuốc đừng quên là sách hướng dẫn chữa bệnh còn chúng ta thầy thuốc là chữa người bệnh chứ không chỉ chữa bệnh. Vì vậy các yếu tố xã hội, môi trường, tâm lý, tính cá thể sinh học của bệnh nhân cần được luôn luôn chú ý mới phát huy tác dụng tối đa của cuốn sách này.

Hy vọng cuốn sách sẽ là một cô vấn tốt trong công tác chữa bệnh cứu người, kết hợp phòng và chữa bệnh như đường lối của Đảng và Nhà nước ta chỉ dẫn cho chúng ta từ khi hình thành nền kinh tế của nước Việt Nam dân chủ cộng hòa đến nay.

Giáo sư viện sĩ y học
PHẠM SONG

CÁC TÁC GIẢ

GS. BS. Daniel C. Adelman
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Những rối loạn miễn dịch và dị ứng

BS. Joshua S. Adler
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Đánh giá trước phẫu thuật

BS. Thomas M. Amidon
Khoa Y, Trường đại học tổng hợp Washington, Seattle
Tim

GS. BS. Michael J. Aminoff
GS tiết niệu học, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Hệ thần kinh

DS. David M. Barbour
Khoa Dược lâm sàng, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Thông tin về thuốc

GS. BS. Robert B. Baron
GS. Hội y học lâm sàng, Phó chủ tịch chi hội Nội khoa; Chủ nhiệm chương trình chăm sóc nội khoa ban đầu, Chủ nhiệm khoa y, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các bất thường về lipid; dinh dưỡng

GS. BS. Timothy G.Berger
Khoa da liễu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Da và phần phụ

GS. BS. Robert V. Brody
Giáo sư y khoa và y học gia đình, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco. Chủ tịch Hội đồng đạo đức. Trưởng phòng tư vấn đau của Bệnh viện đa khoa San Francisco
Chăm sóc giai đoạn cuối

BS. Maria E. Carlini
Chuyên khoa truyền nhiễm, Trường đại học y khoa Baylor, Houston
Bệnh do virus và ricketsia

GS. BS. Peter R. Carroll
Khoa tiết niệu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Niệu học

GS. BS. Henry F. Chambers
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Chủ nhiệm khoa truyền nhiễm, bệnh viện đa khoa San Francisco
Các bệnh truyền nhiễm: Vi khuẩn và Chlamidia

GS. BS. Mark S. Chesnutt
Trường đại học Y Oregon, Porland
Phổi

GS. BS. Richard Cohen
Khoa bệnh nghề nghiệp và môi trường, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các rối loạn do tác nhân vật lý

GS. BS. William R. Cromblehohne
Phó chủ nhiệm khoa sản phụ và khoa học sinh sản, Trường đại học tổng hợp Pittsburgh
Sản khoa

GS. BS. William M. Detmer
Khoa tin học y học, Trường đại học tổng hợp Stanford
Thử nghiệm và chẩn đoán và đề ra quyết định y học

GS.BS. Stuart J. Eisendrarth
Chủ nhiệm chương trình tư vấn tâm thần, Trường đại học tổng hợp California
Các rối loạn tâm thần

GS. BS. Arthur T. Evans
Chủ nhiệm khoa y học bà mẹ - thai nhi, Trường đại học y khoa Đông Virginia, Norfolk
Sản khoa

GS. BS. Paul A. Fitzgerald
Khoa y và nghiên cứu chuyển hoá, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các rối loạn nội tiết

GS. BS. Lawrence S. Friedman
Trường đại học y khoa Harvard
Khoa tiêu hoá bệnh viện đa khoa Massachusetts, Boston
Gan, đường mật và tụy

GS. BS. Armando E. Diuliano
Giáo sư ngoại khoa, Trường đại học tổng hợp California và Trường y khoa Los Angeles, Chủ nhiệm khoa phẫu thuật ung thư và Giám đốc trung tâm vú thuộc Viện ung thư John Wayne
Tuyến vú

TS. BS. Lee Goldman

Khoa y, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Đánh giá trước phẫu thuật

GS. BS. Robert S. Goldsmith

Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, khoa dịch tễ học

Các bệnh truyền nhiễm: sinh vật đơn bào và giun sán

GS. G. Sanford M. Goldstein

Khoa da liễu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Da và phần phụ

GS. DS. Joseph Guglielmo

Phó chủ nhiệm bộ môn Dược lâm sàng, Khoa Dược, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Các hoá chất chống nhiễm khuẩn và kháng sinh

GS. BS. Richard J. Hamill

Khoa y, vi sinh học và miễn dịch học, Trường đại học y Baylor, Houston

Các bệnh nhiễm trùng do nấm

GS. BS. David B. Helmann

Chủ nhiệm khoa y, Trường đại học tổng hợp Johns Hopkins, Baltimore

Các bệnh cơ xương khớp

GS. BS. Harry Hollander

Chủ nhiệm khoa y, phòng khám AIDS, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Nhiễm HIV; các bệnh nhiễm trùng do nấm

GS. BS. Robert K. Jackler

Khoa tai mũi họng và phẫu thuật thần kinh, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Tai mũi họng

GS. TS. Richard A. Jocobs

GS y khoa và dược học lâm sàng, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Các bệnh truyền nhiễm: xoắn khuẩn; Các hoá chất chống nhiễm khuẩn và kháng sinh

GS. BS. Micheal J. Kaplan

Khoa tai mũi họng, phẫu thuật đầu và cổ, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco. Chủ nhiệm khoa phẫu thuật tai mũi họng đầu và cổ, Trung tâm y học Veterans Affair San Francisco

Tai mũi họng

GS. BS. John H. Karam

Trung tâm nghiên cứu chuyển hoá và đái thao đường, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Đái tháo đường và hạ đường huyết

GS. BS. Mitchell H.Katz

Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Nhiễm HIV

GS. BS. Jeffrey L. Kishiyama

Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Các rối loạn miễn dịch và dị ứng

GS. BS. Kiyoshi Kurokawa

Trường đại học y Tokai, Kanagawa, Nhật Bản

Các rối loạn dịch và điện giải

BS. Jonatha E. Lichtmacher

Khoa tâm thần, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Rối loạn tâm thần

GS. BS. Chales A. Linker

Chủ nhiệm chương trình bệnh bạch cầu người lớn và ghép tủy xương, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Máu

GS. BS. H. Trent MacKey

Khoa sản phụ, Trường đại học tổng hợp California, và Trường đại học y khoa Davis

Phụ khoa

GS. BS. Bary M. Massie

Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Thành viên hội CVRI, Giám đốc trung tâm mạch vành và chủ nhhiệm khoa hồi sức thuộc Trung tâm y học Veterans Affair San Francisco

Tim, Cao huyết áp

GS. BS. Stephen J. McPhee

Khoa nội, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco

Tiếp cận thông thường với bệnh nhân; Duy trì sức khỏe và dự phòng bệnh tật; Các triệu chứng chung

GS. BS. Kenneth R. McQuaid

Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Giám đốc trung tâm nội soi, Veterans Affair, San Francisco

Đường tiêu hoá

BS. Brent R.W. Moelleken
Khoa phẫu thuật chỉnh hình, Trường đại học tổng hợp Califorlia, Los Angeles
Các rối loạn do các yếu tố vật lý

GS. BS. Gail Morrison
Khoa y, Trường đại học tổng hợp Pensylvania, Philadelphia
Thận

GS. TS. Diana Nicoll
Khoa xét nghiệm Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Chủ nhiệm trung tâm chẩn đoán Veterans Affairs, San Francisco
Thửnghiệm chẩn đoán và đề ra quyết định y học

GS. BS. Richard B.Odom
Chủ nhiệm khoa da liễu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Da và phần phụ

TS. BS. Toshihiro Okuda
Chuyên gia thận học, Khoa nội, Trung tâm y tế, Trường đại học Tokyo, Nhật Bản
Các rối loạn dịch và điện giải

GS. BS. Kent R.Olson
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Giám đốc trung tâm kiểm soát ngộ độc San Francisco
Ngộ độc

GS. BS. Maxine A. Papadakis
Khoa y, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Các rối loạn nước và điện giải

GS. BS. Joseph V. Presti Jr
Khoa y, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco, Giám đốc phòng tiết niệu thuộc trung tâm y học Veterans Affairs, San Francisco
Niệu học

GS. TS. Reed E. Pyeritz
Giáo sư di truyền học và nhi khoa, Chủ nhiệm khoa di truyền học người, Trường đại học tổng hợp Pennsylvania và Hahnemann
Di truyền y học

BS. Michael W. Rabow
Khoa nội, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Chăm sóc giai đoạn cuối

BS. Neil M. Resnick
Trưởng khoa lão và bệnh viện phụ nữ. Trung tâm y học Veterans Affairs và Trường đại học y Havard, Boston
Y học tuổi già

BS. Paul Riordan - Eva
Bệnh viện mắt Moorfields. Viện phẫu thuật thần kinh London và Trung tâm tư vấn y học London
Mắt

GS. BS. Hope S. Rugo
Chương trình bệnh bạch cầu người lớn và ghép tủy xương, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Ung thư

BS. STeven A. Schroeder
Trường đại học y khoa New Jersey
Tiếp cận thông thường với bệnh nhân; Duy trì sức khỏe và dự phòng bệnh tật; Các triệu chứng chung

BS. Wayne X. Shandera
Trường đại học y khoa Baylor, Houston
Các bệnh truyền nhiễm: Virus và rickettsia

GS. BS. John L. Stauffer
Khoa y, Trường đại học tổng hợp Pennsylvania và trung tâm y khoa Hershey
Phổi

GS. BS. Mashall L. Stoller
Giáo sư tiết niệu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco
Niệu học

GS. BS. Abba I. Terr
Khoa y Trường đại học tổng hợp Stanford
Các rối loạn miễn dịch và dị ứng

GS. BS. Lawrence M. Tierney Jr
Trường đại học tổng hợp California, San Francisco và trung tâm y học Veterans Affairs, San Francisco
Mạch máu và bạch huyết

GS. BS. Daniel G. Vaughan
Giáo sư nhãn khoa, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco và Trung tâm nghiên cứu nhãn khoa San Francisco
Mắt

BS. Suzanne Watnick
Chuyên khoa tiết niệu, Trường đại học tổng hợp California, San Francisco.
Thận

MỤC LỤC

1. Đánh giá trước phẫu thuật **1**

BS. Joshua S.Adler, BS. Lee Goldman; BS. Nguyễn Hải Yến

Những ảnh hưởng sinh lý của gây mê và phẫu thuật 1
Đánh giá trên bệnh nhân không triệu chứng 1
Đánh giá nguy cơ về tim 2
Đánh giá phổi trong phẫu thuật cắt bỏ không phải ở phổi 11
Đánh giá bệnh nhân bị bệnh gan 14
Đánh giá về huyết học trước phẫu thuật 15
Đánh giá thần kinh học 16
Xử trí bệnh nội tiết 18
Bệnh thận 21

2.Chăm sóc giai đoạn cuối **23**

BS. Michael W. Rabow; BS. Robert V. Brody; BS. Lê Bích Thủy

Giai đoạn cuối đời 23
Chẩn đoán giai đoạn cuối đời 23
Những mong đợi trong giai đoạn cuối 24
Vai trò của bác sỹ trong giai đoạn cuối 24
Chăm sóc gia đình 26
Các hạn chế trong chăm sóc ở giai đoạn cuối 28
Khung cảnh và cơ cấu của sự chăm sóc 29
Nền tảng đạo lý và pháp luật 29
Các định hướng tiến bộ 30
Các chỉ dẫn không cố gắng hồi sức 31
Chăm sóc của dưỡng đường 33
Các vấn đề văn hóa 34
Các nhiệm vụ cụ thể trong chăm sóc giai đoạn cuối 35
Xử lý triệu chứng 35
Dinh dưỡng và bù dịch 41
Ngừng sự trợ giúp 42
Các vấn đề tâm lý xã hội và tinh thần 43
Các nhiệm vụ sau khi bệnh nhân tử vong 47
Công bố tử vong 47
Khám nghiệm đại thể và hiến phủ tạng 48
Sự theo dõi và nỗi khổ đau 48

3. Gan, đường mật và tụy **51**

BS. Lawrence S.Friedman; BS. Nguyễn Hải Yến

Hoàng đảm (vàng da) 51
Các bệnh của gan 55
Viêm gan virus 55
Suy gan tối cấp 67
Viêm gan mạn tính 69
Viêm gan do rượu 73
Bệnh gan nhiễm độc và do thuốc 77
Gan nhiễm mỡ và viêm gan mỡ không do rượu 79
Xơ gan 80
Xơ gan mật tiên phát 91
Bệnh Nhiễm sắc tố sắt mô 92
Bệnh Wilson 94
Tắc tĩnh mạch gan (hội chứng Budd - Chiari) 96
Gan trong suy tim 97
Tăng áp lực tĩnh mạch cửa không do xơ gan 97
Áp xe gan 98
Áp xe gan do amíp 98
Áp xe sinh mủ 99
Các khối u gan 100
Carcinoma tế bào gan 100
Những khối u gan lành tính 102
Bệnh của ống mật 103
Bệnh sỏi mật 103
Viêm túi mật cấp 105
Các hội chứng ống túi mật 108
Bệnh sỏi ống mật chủ và viêm đường mật 109
Chít hẹp đường mật 113
Viêm ống mật xơ hóa nguyên phát 114
Carcinoma đường mật 115
Bệnh của tụy 117
Viêm tụy cấp tính 117
Viêm tụy mạn tính 123
Carcinoma tụy và vùng quanh bóng Vater 127

4. Rối loạn nước- điện giải **131**
BS. Toshihiro Okuda, TS. Kyoshi Kurokawa, BS. Maxine A.Papadakis; ThS. Nguyễn Văn Bằng

Chẩn đoán rối loạn nước- điện giải 131
Điều trị cụ thể rối loạn điện giải, thăng bằng toan-kiềm 133
Rối loạn nồng độ natri 133
Hạ natri máu 133
Tăng natri máu 142
Rối loạn nồng độ kali máu 144
Hạ kali máu 144
Tăng kali máu 147
Rối loạn nồng độ calci 150
Hạ calci máu 151
Tăng calci máu 153
Rối loạn nồng độ phospho 155
Hạ phospho máu 155
Tăng phosphat máu 158
Rối loạn nồng độ magnesi 159
Hạ magiê máu 160
Tăng magnesi máu 161
Các bệnh lý do tăng hoặc giảm độ thẩm thấu máu 162
Tăng độ thẩm thấu máu có ít hoặc không chuyển dịch nước 162
Tăng độ thẩm thấu máu có gây chuyển dịch nước 162
Rối loạn cân bằng toan- kiềm 163
Nhiễm toan hô hấp 165
Nhiễm kiềm hô hấp 166
Nhiễm toan chuyển hóa 167
Nhiễm kiềm chuyển hóa 177
Điều trị bằng dịch 180

5.Thận **183**
BS. Suzanne Watnick, Gail Morrison; Ths. Nguyễn Văn Bằng

Tiếp cận bệnh nhân bị bệnh thận 183
Thời gian bị bệnh 183
Xét nghiệm nước tiểu 184
Đánh giá mức lọc cầu thận 186
Các xét nghiệm ghi hình thận 189
Sinh thiết thận 191
Suy thận cấp 192
Hoại tử ống thận cấp 196
Viêm thận kẽ 200
Viêm cầu thận 201
Bệnh thận mạn tính 205
Các bệnh lý cầu thận 219
Hội chứng thận viêm 220
Các bệnh cầu thận có bệnh cảnh viêm thận 222
Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn 222
Bệnh lý thận IgA và ban xuất huyết Schonlein- Henoch 223
Viêm cầu thận ít rối loạn miễn dịch (có kháng thể kháng tương bào bạch cầu trung tính) 224
Viêm cầu thận có kháng thể kháng màng đáy cầu thận và hội chứng Goodpasture 225
Viêm cầu thận liên quan Globulin lạnh 226
Hội chứng thận hư 227
Thận hư trong các bệnh thận tiên phát 230
Bệnh tổn thương tối thiểu 230
Bệnh thận màng 231
Xơ hóa cầu thận thành ổ từng đoạn 232
Bệnh thận hư do các bệnh hệ thống 233
Bệnh thể hiện cả hội chứng thận hư lẫn thận viêm 235
Các bệnh ống thận- tổ chức kẽ 236
Các bệnh ống thận - mô kẽ mạn tính 237
Bệnh nang thận 240
Nang đơn độc hay đơn thuần 241
Bệnh thận đa nang di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường 242
Tủy thận xốp 244
Bệnh nang thận tủy - nhược năng cầu thận tuổi thanh thiếu niên 244
Các bệnh đa hệ thống có tổn thương thận 245
Bệnh đa u tủy xương 245
Bệnh hồng cầu hình liềm 246
Bệnh lao 246
Bệnh gout và thận 246

6. Niệu học **247**
BS.Joseph C. Presti, BS. Marshall L. Stoller, BS. Peter R. Carroll, FACS; BS. Nguyễn Hải Yến, BS. Lê Bích Thủy

Đánh giá về niệu học 247
Bệnh sử 247
Khám thực thể 252
Xét nghiệm nước tiểu 255
Đánh giá đái máu 259
Các nhiễm trùng đường sinh dục - tiết niệu 260
Viêm bàng quang cấp 263
Viêm thận- bể thận cấp 265
Viêm tuyến tiền liệt cấp do vi khuẩn 268
Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn 269
Viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn 271
Đau tuyến tiền liệt 272
Viêm mào tinh hoàn cấp 274
Bệnh sỏi niệu 276
Mất chủ động tiểu tiện 284
Rối loạn chức năng cương cứng nam giới và rối loạn chức năng sinh dục 289
Vô sinh nam 293
Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính 296
Các rối loạn ác tính đường sinh dục- tiết niệu 304
Ung thư tuyến tiền liệt 304
Ung thư bàng quang 315
Ung thư niệu quản và bể thận 320
Các khối u nguyên phát ở thận 321
Carcinoma tế bào thận 321
Những khối u khác ở thận 323
Những khối u thứ phát ở thận 324
Những khối u nguyên phát ở tinh hoàn 325
Những khối u thứ phát của tinh hoàn 329

7. Hệ thần kinh **331**
BS. Michael J.Aminoff FRCP; BS. Phan Hồng Minh

Đau đầu 331
Đau mặt 337
Động kinh 340
Các nguyên nhân thần kinh của ngất 351
Rối loạn cảm giác 352
Yếu cơ và liệt 353
Thiếu máu não cục bộ thoáng qua 353
Đột quỵ 358
Nhồi máu não ổ khuyết 359
Nhồi máu não 359
Chảy máu não 364
Chảy máu dưới màng nhện 366
Phình động mạch nội sọ 367
Dị dạng thông động tĩnh mạch 369
Huyết khối tĩnh mạch nội sọ 370
Các bệnh mạch máu tủy 371
Các tổn thương choán chỗ nội sọ và tủy 372
U não nguyên phát 372
U nội sọ di căn 376
Tổn thương choán chỗ nội sọ ở bệnh nhân AIDS 378
U tủy nguyên phát và di căn 378
Áp xe não 380
Biến chứng thần kinh không do di căn của bệnh ác tính 380
Giả u não (tăng áp lực nội sọ lành tính) 382
Một số bệnh thần kinh da 383
Các rối loạn vận động 384
Run lành tính vô căn (run gia đình) 384
Hội chứng Parkinson 385
Bệnh Huntington 391
Xoắn vặn trương lực tự phát 393
Loạn trương lực xoắn vặn khu trú 394
Giật rung cơ 395
Bệnh Wilson 396
Các vận động bất thường do thuốc 396
Hội chứng Gilles de la Tourette 396
Sa sút trí tuệ 398
Xơ cứng rải rác từng đám 398
Thiếu vitamin E 401
Co cứng cơ 401
Bệnh tủy ở bệnh nhân AIDS 402
Bệnh tủy do virus gây bệnh bạch cầu lympho T ở người 403
Thoái hóa tủy bán cấp phối hợp 403
Bệnh não Wernicke 403
Trạng thái sững sờ và hôn mê 403
Trạng thái sững sờ và hôn mê do tổn thương cấu trúc 406
Trạng thái sững sờ và hôn mê do rối loạn chuyển hóa 407
Chết não 407
Trạng thái tồn tại thực vật 408
Hội chứng giam hãm 408

Chấn thương đầu 409
Chấn thương tủy 411
Rỗng tủy 412
Các bệnh neuron vận động 413
Bệnh lý thần kinh ngoại biên 415
Bệnh đa dây thần kinh và viêm đơn dây thần kinh nhiều ổ 416
Bệnh đơn dây thần kinh 425
Liệt Bell 429
Đau lưng và cổ do trật đĩa đệm 430
Đau vùng lưng dưới 430
Đau cổ 434
Tổn thương đám rối thần kinh cánh tay và thắt lưng 435
Rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ 436
Bệnh nhược cơ nặng 436
Hội chứng nhược cơ (hội chứng Lambert- Eaton) 439
Bệnh ngộ độc thịt (ngộ độc clostridium botulism) 439
Các rối loạn liên quan đến sử dụng kháng sinh aminoglycosid 440
Các rối loạn bệnh lý cơ 441
Hội chứng liệt chu kỳ 444

8. Rối loạn tâm thần **445**

BS. Stuart J. Eisendrath; BS. Jonathan E. Lichtmaches; TS. Nguyễn Sinh Phúc

Đánh giá tâm thần 446
Các phương pháp điều trị 449
Các rối loạn tâm thần thường gặp 451
Stress và rối loạn thích ứng 451
Các rối loạn lo âu và rối loạn phân li 455
Các rối loạn dạng cơ thể 465
Các rối loạn đau dai dẳng 470
Các rối loạn tâm thần tình dục 475
Các rối loạn nhân cách 482
Tâm thần phân liệt và các rối loạn loạn thần khác 486
Rối loạn khí sắc (trầm cảm và hưng phấn) 505
Các rối loạn giấc ngủ 534
Mất ngủ 535
Ngủ nhiều 537
Loạn ngủ 539
Các rối loạn tấn công 541
Các rối loạn do dùng thuốc 544
Phụ thuộc và lạm dụng rượu 545
Phụ thuộc thuốc và các chất khác 553
Mê sảng, sa sút trí tuệ và các rối loạn nhận thức khác 563
Các rối loạn tâm thần ở người cao tuổi 571
Những vấn đề tâm thần liên quan đến nằm viện và các rối loạn do dùng thuốc, do phẫu thuật 574

9. Nội tiết **581**

Paul A. Fizgerald; ThS. Vũ Bích Nga; ThS. Nguyễn Quang Bẩy

Các biểu hiện thường gặp trong bệnh nội tiết 581
Bệnh tuyến yên và vùng dưới đồi 590
Suy tuyến yên 590
Đái tháo nhạt 596
Chứng khổng lồ và to đầu chi 600
Tăng prolactin máu 603
Bệnh tuyến giáp 608
Các xét nghiệm về chức năng tuyến giáp 609
Các xét nghiệm tuyến giáp bằng huyết thanh 611
Xạ hình tuyến giáp và đo độ tập trung iod phóng xạ 613
Xạ hình tuyến giáp 614
Các xét nghiệm khác 614
Ảnh hưởng của các bệnh ngoài tuyến giáp và các thuốc đối với xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp 615
Bướu nhân giáp trạng 616
Ung thư giáp trạng 622
Các rối loạn thiếu hụt iod 630
Suy giáp và phù niêm 632
Cường giáp (nhiễm độc giáp) 638
Viêm tuyến giáp 652
Tuyến cận giáp 656
Suy cận giáp và giả suy cận giáp 656
Cường cận giáp 662
Bệnh xương do chuyển hóa 670
Loãng xương 670
Nhuyễn xương 674
Bệnh Paget xương 677
Các bệnh vỏ thượng thận 681
Sinh lý vỏ thượng thận 681

Suy vỏ thượng thận 682
Suy vỏ thượng thận cấp 682
Suy vỏ thượng thận mạn tính (bệnh Addison) 685
Hội chứng Cushing 690
Rậm lông và nam hóa 694
Tăng aldosteron huyết tiên phát 699
Bệnh tủy thượng thận 701
Khối u tế bào ưa crôm 701
Bệnh các tế bào tiểu đảo tụy 707
U tụy tế bào tiểu đảo 707
Bệnh tinh hoàn 709
Giảm năng tuyến sinh dục nam 709
U tinh hoàn ở người lớn 714
Bệnh buồng trứng 714
Vô kinh tiên phát 714
Vô kinh thứ phát 717
Hội chứng Turner 724
Đa u tuyến nội tiết 727
MEN 1 (Hội chứng Wermer) 727
MEN 2a (Hội chứng Sipple) 728
MEN 2b 729
Sử dụng glucocorticoid trên lâm sàng 730

10. Đái tháo đường và hạ đường huyết 733

BS.John H. Karam; BS.Dương Trọng Nghĩa

Đái tháo đường 733
Hôn mê đái tháo đường 800
Nhiễm toan ceton do đái tháo đường 801
Hôn mê tăng thẩm thấu tăng đường huyết không có nhiễm ceton 808
Nhiễm toan lactic 811
Các trạng thái hạ đường huyết 813
Hạ đường huyết do u tế bào B tụy 815
Hạ đường huyết do các u ngoài tụy 820
Hạ đường huyết sau bữa ăn 821
Hạ đường huyết liên quan với rượu 822
Hạ đường huyết giả tạo 823
Hạ đường huyết do bệnh lý miễn dịch 823
Hạ đường huyết do pentamidin 824

11. Các bất thường về lipid 825

BS. Robert B.Baron; BS. Lê Bích Thủy

Lipid và lipo protein 825
Các lipoprotein và bệnh sinh của bệnh xơ vữa 826
Các phân đoạn lipid và nguy cơ mắc bệnh mạch vành 828
Tác dụng điều trị của việc làm giảm cholesterol 831
Các bệnh lý thứ phát ảnh hưởng đến chuyển hoá lipid 832
Các biểu hiện lâm sàng 833
Sàng lọc cholesterol máu cao 834
Điều trị tăng cholesterol LDL 839
Triglycerid máu cao 847

12. Dinh dưỡng 849

BS. Robert B. Baron; BS. Nguyễn Hải Yến

Nhu cầu dinh dưỡng 849
Năng lượng 850
Protein 852
Carbonhydrat 853
Chất béo 854
Các vitamin 855
Các chất khoáng 855
Sự tương tác giữa chất dinh dưỡng và thuốc 857
Những lời khuyên về ăn uống 857
Cách tính một khẩu phần như thế nào? 859
Đánh giá tình trạng dinh dưỡng 862
Tiền sử chế độ ăn 862
Khám lâm sàng 862
Các xét nghiệm 863
Các rối loạn dinh dưỡng 865
Suy dinh dưỡng protein năng lượng 865
Béo phì 869
Các rối loạn ăn uống 876
Chán ăn tâm thần 876
Ăn vô độ tâm thần 878
Các rối loạn chuyển hóa vitamin 880
Các vitamin tan trong nước 880
Thiamin (B1) 880

Riboflavin (B2) 882
Niacin 883
Vitamin B6 (pyridoxin) 884
Vitamin B12 và folat 885
Vitamin C (acid ascrbic) 886
Các vitamin tan trong dầu 887
Vitamin A 887
Vitamin D 889
Vitamin E 889
Vitamin K 890
Chế độ ăn trị liệu 890
Chế độ ăn thay đổi độ đặc của thức ăn 890
Chế độ ăn hạn chế chất dinh dưỡng 892
Chế độ ăn bổ sung dinh dưỡng 894
Hỗ trợ dinh dưỡng 895
Những chỉ định hỗ trợ dinh dưỡng 896
Các phương pháp hỗ trợ dinh dưỡng 896
Nhu cầu dinh dưỡng 899
Các dung dịch hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa 901
Các biến chứng của hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa 903
Các dung dịch hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa 904
Các biến chứng của hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa 906
Theo dõi bệnh nhân trong quá trình hỗ trợ dinh dưỡng 908

13. Một số vấn đề chung trong các bệnh truyền nhiễm 909

BS. Richard A. Jacobs; BS. Nguyễn Minh Hà

Sốt không rõ nguyên nhân 909
Nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch 914
Nhiễm khuẩn bệnh viện 922
Nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương 924
Các vết thương do người và súc vật cắn 930
Các bệnh lây truyền qua đường tình dục 932
Nhiễm khuẩn ở những người tiêm chích 934
Ỉa chảy nhiễm khuẩn cấp tính 937
Ỉa chảy ở người du lịch 941
Tạo miễn dịch chủ động chống lại các bệnh nhiễm khuẩn 943
Tạo miễn dịch khuyến cáo cho trẻ nhỏ, trẻ em và vị thành niên 943
Tạo miễn dịch khuyến cáo cho người lớn 943
Tạo miễn dịch khuyến cáo cho những người du lịch 952
Test quá mẫn và giải mẫn cảm 956

14. Nhiễm HIV 959

BS. Harry Hollander, BS. Mitchell H.Katz; BS. Cao Thanh Thủy

15. Bệnh do virus và rickettsia 1013

BS. Maria E. Carlini; BS. Wayne X Shandera; ThS. Nguyễn Văn Bàng

Bệnh do virus 1013
Virus herpes gây bệnh trên người 1015
Virus herpes typ 1 và 2 1016
Thủy đậu (varicella) và zona (herpes zoster) 1021
Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn 1027
Những hội chứng khác dovirus Epstein- Barr 1030
Bệnh do virus cự bào 1031
Virus herpes typ 6, 7, 8 (HHV) gây bệnh cho người 1033
Nhiễm virus có thể phòng ngừa chủ yếu bằng vaccin 1034
Bệnh sởi 1034
Quai bị 1038
Bệnh bại liệt 1041
Rubeon (bệnh sởi Đức) 1044
Các virus hướng thần kinh khác 1047
Bệnh dại 1047
Viêm não do arbovirus 1050
Viêm màng não đám rối màng mạch tăng lympho bào 1053
Những tác nhân gây bệnh giống virus có thời gian tiềm tàng kéo dài (kể cả bệnh Prion) 1054
Những virus ái tính với tế bào lympho T ở người (HTLV) 1056
Những bệnh virus toàn thân khác 1057
Dengue 1057
Sốt do ve Colorado 1059

Sốt xuất huyết 1060
Bệnh do Hantavirus 1061
Sốt vàng 1062
Nhiễm virus đường hô hấp thường gặp 1063
Virus hợp bào đường hô hấp 1064
Cúm 1065
Nhiễm adenovirus 1068
Nhiễm virus phát ban khác 1069
Nhiễm parovirus 1069
Nhiễm poxvirus 1070
Virus và viêm dạ dày ruột 1071
Những virus gây ra một vài hội chứng 1071
Nhiễm virus Coxsackie 1071
Nhiễm Echovirus 1073
Bệnh do rickettsia 1074
Bệnh sốt phát ban do rickettsia 1076
Sốt phát ban thành dịch do chấy rận 1076
Sốt phát ban thành dịch do bọ chét (sốt chuột) 1078
Sốt phát ban do mò truyền (sốt Tsutsugamushi) 1079
Sốt đốm 1080
Sốt đốm xuất huyết vùng núi Rocky 1080
Bệnh đậu do Rickettsia 1082
Sốt do ve 1083
Các bệnh giống rickettsia và bệnh do các rickettsia khác 1084
Bệnh do Ehrlichiae 1084
Sốt Q 1084
Hội chứng Kawasaki 1087

16. Các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn và Chlamydia gây ra 1089

BS. Henry F. Chambers; ThS. Nguyễn Văn Bàng

Nhiễm khuẩn do các vi khuẩn gram dương 1089
Nhiễm khuẩn do liên cầu 1089
Viêm họng 1089
Nhiễm khuẩn da do liên cầu 1091
Các nhiễm khuẩn khác do liên cầu nhóm A 1093
Nhiễm khuẩn do liên cầu ngoài nhóm A 1094
Nhiễm khuẩn do các cầu khuẩn ruột 1095
Nhiễm khuẩn do phế cầu 1095
Viêm phổi do phế cầu 1095
Viêm màng não do phế cầu 1098
Nhiễm khuẩn do tụ cầu vàng 1100
Nhiễm khuẩn da và mô mềm 1100
Viêm tuỷ xương 1101
Nhiễm tụ cầu khuẩn huyết 1103
Hội chứng sốc nhiễm độc 1104
Nhiễm khuẩn do tụ cầu không tiết coagulase 1104
Các bệnh do trực khuẩn clostridium 1106
Hoại tử sinh hơi (hoại tử cơ do trực khuẩn clostridium) 1106
Bệnh uốn ván 1107
Ngộ độc clostridium botulinum (Ngộ độc đồ hộp) 1110
Bệnh than 1111
Bệnh bạch hầu 1112
Bệnh do vi khuẩn Listeria 1114
Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn 1115
Nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram âm 1125
Ho gà (Nhiễm khuẩn Bordetella pertussis) 1125
Viêm màng não do não mô cầu 1126
Nhiễm khuẩn do Hemophilus influenzae 1129
Nhiễm khuẩn do Moraxella catarrhalis 1130
Bệnh do Legionnella 1131
Vãng khuẩn huyết và nhiễm trùng huyết do vi khuẩn gram âm 1132
Các bệnh do Salmonella 1135
Sốt do bệnh đường ruột (thương hàn) 1135
Viêm dạ dày - ruột do Salmonella 1138
Vãng khuẩn huyết do Salmonella 1138
Bệnh lỵ trực trùng 1139
Viêm dạ dày -ruột do Escherichia coli 1140
Bệnh tả 1141
Các bệnh nhiễm khuẩn do các loài Vibrio khác gây nên 1142
Bệnh do các loài campylobacter gây ra 1143
Bệnh do Brucella 1144
Bệnh do Tularemia 1146
Bệnh dịch hạch 1147
Các bệnh do lậu cầu khuẩn 1149
Bệnh hạ cam 1152
U hạt vùng bẹn 1152
Bệnh do các loài vi khuẩn Bartonella 1153
Bệnh mèo cào 1154
Các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí 1154
Các bệnh do nấm Actinomyces 1158
Bệnh do Nocardia 1160
Các bệnh nhiễm khuẩn do Mycobacteria 1160
Các bệnh do Mycobacteria không điển hình, không phải là lao 1160
Viêm màng não do lao 1166
Bệnh phong 1168
Các bệnh nhiễm khuẩn do Chlamydia 1170

Các bệnh do Chlamydia trachomatis 1170
Bệnh u hạt lympho hoa liễu 1170
Viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung do Chlamydia 1172
Chlamydia psittaci và bệnh sốt vẹt (Bệnh truyền nhiễm của chim) 1173
Bệnh do Chlamydia pneumoniae chủng TWAR 1174

17. Các bệnh nhiễm xoắn khuẩn 1175

TS. Richard A. Jacobs; ThS. Phạm Thanh Thủy

Giang mai 1175
Diễn biến tự nhiên và các nguyên tắc chẩn đoán và điều trị 1175
Các giai đoạn lâm sàng của giang mai 1188
Giang mai tiên phát 1188
Giang mai thứ phát 1189
Giang mai tái phát 1190
Giang mai yên lặng (ẩn) muộn 1191
Giang mai muộn (giang mai kỳ ba) 1192
Giang mai ở bệnh nhân nhiễm HIV 1197
Giang mai ở phụ nữ mang thai 1199
Giang mai bẩm sinh 1199
Bệnh xoắn khuẩn không lây qua đường tình dục 1201
Bệnh ghẻ cóc (Frambesia) 1202
Pinta 1202
Giang mai lưu hành địa phương 1203
Các bệnh nhiễm xoắn khuẩn khác 1203
Sốt hồi quy 1203
Sốt do chuột cắn (Sốt chuột cắn do xuắn khuẩn, bệnh Sodocu) 1205
Bệnh do Leptospira 1206
Bệnh Lyme (Nhiễm Borrelia Lyme) 1209

18. Bệnh truyền nhiễm do ký sinh đơn bào và giun sán 1223

BS. Robert S. Goldsmith; BS. Phạm Thanh Thủy

Bệnh do ký sinh đơn bào 1223
Bệnh do Trypanosoma châu Phi 1223
Bệnh do trypanosoma Châu Mỹ 1228
Bệnh do amip 1231
Bệnh do các amip gây bệnh không ký sinh 1243
Bệnh do babesia 1245
Bệnh do balantidium 1247
Nhiễm coccidium và microsporidia: bệnh do cryptos poridium, bệnh do isospora, bệnh do cyclospora và bệnh do sarcocystis 1248
Bệnh do giardia 1254
Bệnh do leishmania 1258
Nhiễm leishmania nội tạng (Kala Azar) 1262
Nhiễm leishmania da 1264
Bệnh do leishmania ở da và niêm mạc 1267
Sốt rét 1268
Bệnh do toxoplasma 1291
Bệnh giun sán 1298
Bệnh sán lá 1298
Bệnh sán máng (nhiễm schistosoma) 1298
Nhiễm sán lá ruột (fasciolopsiasis) 1306
Nhiễm sán lá gan (fascioliasis) 1307
Nhiễm sán lá gan clonorchis và opisthorchis (clonorchiasis và opisthorchiasis) 1309
Nhiễm sán lá phổi (paragonimiasis) 1311
Các bệnh nhiễm sán dây 1313
Nhiễm sán dây 1313
Bệnh do ấu trùng sán lợn (cysticercus) 1318
Bệnh do ấu trùng sán echinococus 1324
Bệnh nang túi 1324
Bệnh nang chùm 1330
Nhiễm giun tròn 1331
Nhiễm giun anisakia 1331
Nhiễm giun angiostrongylus 1333
Nhiễm giun angiostrongylus cantonensis 1333
Nhiễm giun angiostrongylus costariensis 1334
Bệnh giun đũa 1335
Bệnh ấu trùng di trú ở da 1339
Bệnh giun rồng 1340
Bệnh giun kim 1342
Bệnh giun chỉ 1345
Bệnh giun gnathostoma 1349
Bệnh giun móc 1350

Bệnh giun chỉ loa loa 1354
Bệnh giun chỉ onchocerca 1356
Bệnh giun lươn 1359
Bệnh giun xoắn 1364
Bệnh giun tóc 1369
Bệnh ấu trùng di trú nội tạng 1370

19. Các bệnh nhiễm trùng do nấm 1375
BS. Richard J. Hamill; BS. Nguyễn Minh Hà

Bệnh nấm Candida 1375
Bệnh nấm Histoplasma 1378
Bệnh nấm Coccidioides immitis 1381
Bệnh phổi do Pneumocystis carinii 1384
Bệnh nấm Cryptococcus neoformans 1389
Bệnh nấm Aspergillus 1392
Bệnh nấm Mucor 1393
Bệnh nấm Blastomyces 1394
Bệnh nấm Blastomyces vùng Nam Mỹ 1395
Bệnh nấm Sporotrichum 1396
Các nhiễm trùng do Penicillium marneffei 1396
Nhiễm nấm da kéo dài 1397
U nấm (Mycetoma) 1397
Các dạng nấm gây nhiễm trùng cơ hội khác 1398
Điều trị chống nấm 1399

20. Các hoá chất chống nhiễm khuẩn và kháng sinh 1401
TS. BS. Richard A.Jacobs, DS. B.Joseph Guglielmo; BS. Trần Thị Phương Thuý.

Các penicillin 1419
Các penicillin tự nhiên 1420
Các penicillin phổ rộng 1422
Các penicillin kết hợp với các chất ức chế β-lactamase 1423
Các penicillin kháng penicillinase 1424
Tác dụng phụ của các penicillin 1425
Các cephalosporin 1426
Các cephalosporin thế hệ thứ nhất 1432
Các cephalosporin thế hệ thứ hai 1436
Các cephalosporin thế hệ thứ ba và thứ tư 1437
Các tác dụng phụ của các cephalosporin 1439
Các thuốc beta - lactam khác 1440
Nhóm erythromycin (các macrolid) 1442
Các azalid 1443
Nhóm tetracyclin 1445
Cloramphenicol 1447
Các aminoglycosid 1449
Streptomycin 1452
Neomycin và kanamycin 1452
Amikacin 1453
Gentamicin 1454
Tobramycin 1454
Spectinomycin 1455
Các polymyxin 1455
Các thuốc kháng lao 1455
Isoniazid 1456
Ethambutol 1457
Rifampin và rifabutin 1457
Streptomycin 1459
Pyrazinamid 1459
Cách kết hợp liều cố định 1460
Các thuốc để chọn lựa thay thế trong điều trị lao 1460
Các sulfonamid và các thuốc kháng folat 1461
Các sulfon dùng trong điều trị bệnh phong 1465
Các thuốc chuyên dùng kháng khuẩn 1466
Bacitracin 1466
Mupirocin 1466
Clindamycin 1467
Metronidazol 1468
Vancomycin 1469
Streptogramin 1471
Các Quinolon 1471
Pentamidin và Atovaquon 1475
Các thuốc sát khuẩn đường niệu 1476
Nitrofurantoin 1476
Fosfomycin 1477
Các thuốc làm toan hoá nước tiểu 1477
Các thuốc tác dụng toàn thân trong nhiễm khuẩn đường niệu 1477
Các thuốc chống nấm 1478
Amphotericin B 1478

Griseofulvin 1480
Nystatin 1481
Flucytosin 1482
Natamycin 1482
Terbinafin 1482
Các imidazol và triazol kháng nấm 1483
Hoá trị liệu kháng virus 1487

21. Những rối loạn do các tác nhân vật lý 1497

BS. Richard Cohen, BS. Brent R. W. Moelleken; DS. Võ Văn Bình

Các rối loạn do lạnh 1497
Hạ thân nhiệt 1498
Hạ nhiệt chân tay 1502
Cước 1503
Tê cóng 1503
Hội chứng dầm nước 1506
Các rối loạn do nóng 1507
Các hội chứng đặc hiệu do tiếp xúc với nóng 1508
Bỏng 1512
Phân loại 1512
Các phản ứng toàn thân đối với tổn thương bỏng 1515
Xử trí ban đầu 1516
Hồi sức thể dịch 1517
Vết thương bỏng 1518
Hỗ trợ bệnh nhân 1520
Sốc điện 1521
Các phản ứng bức xạ ion hoá 1523
Tác động cấp tính (tức thì) của bức xạ ion hoá trên các mô bình thường. 1524
Các tác động mạn tính (muộn) của các liều quá cao bức xạ ion hoá 1527
Đuối nước 1528
Các rối loạn khác do các tác nhân vật lý 1531
Bệnh do giảm áp và bệnh rối loạn áp suất 1531
Say núi 1533
Tác động y học của việc đi máy bay và sự lựa chọn của bệnh nhân để đi máy bay 1536

22. Ngộ độc 1541

Bs. Kent R. Olson; Ths. Nguyễn Văn Bằng

Đánh giá sơ bộ bệnh nhân ngộ độc hoặc dùng thuốc quá liều 1541
Biểu hiện lâm sàng 1542
Hôn mê 1542
Hạ thân nhiệt 1544
Tụt huyết áp 1545
Tăng huyết áp 1546
Rối loạn nhịp tim 1546
Co giật 1547
Tăng thân nhiệt 1548
Thuốc giải độc và cách điều trị khác 1549
Thuốc giải độc 1549
Loại bỏ chất độc khỏi da 1549
Loại bỏ chất độc ra khỏi mắt 1551
Loại bỏ chất độc ra khỏi đường tiêu hoá 1551
Chẩn đoán ngộ độc 1555
Khám thực thể 1556
Những xét nghiệm trên lâm sàng giúp xử trí ngộ độc 1557
Khoảng trống thẩm thấu 1557
Khoảng trống anion 1557
Xét nghiệm độc chất học 1558
Chụp X quang bụng 1560
Điều trị một số ngộ độc đặc biệt thường gặp 1561
Acetaminophen 1561
Các acid ăn mòn 1563
Các chất kiềm 1564
Amphetamin và cocain 1565
Các thuốc chống đông máu 1567
Các thuốc chống co giật 1568
Asen 1569
Atropin và các chất kháng tiết cholin 1570
Thuốc chẹn tiết adrenalin 1571
Các thuốc chẹn kênh calci 1572
Carbon monoxid 1572
Các chất hoá học trong chiến tranh 1574
Các thuốc diệt côn trùng chứa clo 1574
Clonidin và các thuốc hạ huyết áp ức chế giao cảm khác 1575
Cocain 1576
Cyanid 1576
Digitalis và các glycosid trợ tim khác 1577
Ethanol, barbiturat, benzodiazepin và các thuốc an thần gây ngủ khác 1579
Gamma hydroxybutyrat 1580

Sắt 1580
Isoniazid 1582
Chì 1582
LSD và các chất gây ảo giác khác 1584
Thuỷ ngân 1585
Methanol và ethylen glycol 1586
Những chất tạo methemoglobin máu 1587
Những chất ức chế enzym monoamin oxydase 1588
Nấm độc 1589
Thuốc phiện 1592
Paraquat (thuốc diệt cỏ) 1593
Các thuốc trừ sinh vật hại ức chế cholinesterase 1593
Các sản phẩm chưng cất dầu mỏ và các dung môi 1595
Phencyclidin 1596
Các phenothiazin và các thuốc chống loạn thần khác 1597
Quinidin và các thuốc chống loạn nhịp tim 1598
Các salicylat 1599
Ngộ độc hải sản 1600
Rắn cắn 1602
Nhện cắn và bọ cạp đốt 1603
Theophyllin 1603
Thuốc chống trầm cảm ba vòng 1605

23. Di truyền y học 1607

TS. BS. Reed E. Pyeritz; DS. Võ Văn Bình; BS. Đặng Phương Liên; BS. Lê Kim Trang

Nhập môn di truyền Y học 1607
Gen và nhiễm sắc thể 1609
Đột biến 1611
Các gen trong cơ thể 1613
Các gen trong gia đình 1614
Các rối loạn có nguyên nhân đa yếu tố 1621
Các sai lạc nhiễm sắc thể 1622
Các kỹ thuật di truyền y học 1624
Di truyền học tế bào 1624
Di truyền học hóa sinh 1627
Phân tích ADN 1630
Chẩn đoán trước khi sinh 1633
Bướu tân sinh: Phân tích nhiễm sắc thể và ADN 1636
Một số rối loạn di truyền 1641
Rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp từng cơn 1641
Alkapton niệu 1644
Hội chứng Down 1644
Bệnh Gaucher 1645
Homocystin niệu 1646
Homocystein và bệnh tắc động mạch 1647
Hội chứng Klinefelter 1648
Hội chứng Marfan 1648

23. Phụ lục: Theo dõi thuốc điều trị và khoảng biến đổi xét nghiệm 1651

TS. BS. Diana Nicoll - BS. Kim Liên

Bảng 1. Theo dõi thuốc điều trị
Bảng 2. Khoảng biến đổi của các test thường dùng

Đánh giá trước phẫu thuật 1

BS. Joshua S.Adler, BS. Lee Goldman
BS. Nguyễn Hải Yến

Mỗi năm ở Mỹ có hàng chục triệu bệnh nhân trải qua phẫu thuật cần gây mê toàn thân hoặc gây tê ngoài màng cứng. Một tỷ lệ không cân xứng những bệnh nhân này là trên 65 tuổi. Hầu hết bệnh nhân đều không có các biến chứng của thủ thuật hoặc gây mê. Tuy nhiên, khoảng 3-10% bệnh nhân phải chịu những biến chứng mà đa số là biến chứng tim, phổi hoặc nhiễm trùng.

Vai trò của người tư vấn y tế bao gồm định rõ tình trạng bệnh nhân, đánh giá mức độ nặng và tính ổn định của những tình trạng này, đưa ra nguy cơ phẫu thuật và khuyến cáo đánh giá trước phẫu thuật để làm giảm nguy cơ phẫu thuật.

NHỮNG ẢNH HƯỞNG SINH LÝ CỦA GÂY MÊ VÀ PHẪU THUẬT

Những biến chứng của gây mê và phẫu thuật phần lớn là hậu quả của những ảnh hưởng sinh lý đã biết. Cả gây mê toàn thân và gây tê ngoài màng cứng thường gây giãn mạch ngoại biên và thường gặp nhất trong gây mê toàn thân là làm giảm co cơ tim. Những ảnh hưởng này thường dẫn đến hạ huyết áp tương đối, thoáng qua hoặc ít gặp hơn là hạ huyết áp kéo dài. Giảm thể tích khí lưu thông (Vt) do gây mê và gây tê ngoài màng cứng có thể đóng các đường dẫn khí nhỏ và dẫn đến xẹp phổi. Mức epinephrin và norepinephrin tăng trong phẫu thuật và vẫn còn tăng trong vòng 1 hoặc 2 ngày sau. Nói chung mức cortisol tăng trong 1-3 ngày và mức hormon chống bài niệu có thể tăng kéo dài một tuần sau phẫu thuật.

Không có bằng chứng rằng gây tê ngoài màng cứng hoặc tuỷ sống có ưu thế hơn gây mê toàn thân về mặt cung lượng tim hoặc kết quả phẫu thuật chung. Nhìn chung, lựa chọn kỹ thuật hoặc thuốc là tuỳ vào bác sỹ gây mê.

ĐÁNH GIÁ TRÊN BỆNH NHÂN KHÔNG TRIỆU CHỨNG

Những bệnh nhân không có các vấn đề y học, đặc biệt là bệnh nhân dưới 50 tuổi, có nguy cơ bị biến chứng phẫu thuật thấp. Đánh giá trước phẫu

thuật ở những bệnh nhân này gồm bệnh sử và khám thực thể đầy đủ. Đặc biệt nhấn mạnh đánh giá tình trạng chức năng, khả năng gắng sức, và các triệu chứng, dấu hiệu tim phổi để cố gắng phát hiện bệnh chưa được chẩn đoán trước đó (đặc biệt là bệnh tim phổi), do đó có thể cần phải đánh giá sâu hơn trước phẫu thuật. Ngoài ra, cần khai thác tiền sử chảy máu (bảng 1-1) để phát hiện các rối loạn này có thể góp phần làm mất máu nhiều trong phẫu thuật.

Xét nghiệm thường qui trên những bệnh nhân có tiền sử và khám thực thể. Không phát hiện các vấn đề y học rõ ràng bao gồm ghi điện tim (ECG) ở 12 đạo trình cho nam giới trên 40 tuổi và phụ nữ trên 50 tuổi, đặc biệt để phát hiện bằng chứng của nhồi máu hoặc thiếu máu cục bộ cơ tim tiềm ẩn. Xét nghiệm bổ sung cho những bệnh nhân khoẻ mạnh không triệu chứng là không có giá trị và không được khuyến khích. Tuy nhiên, đánh giá trước phẫu thuật có thể giúp thực hiện các xét nghiệm khác như là một phần của đánh giá sức khoẻ thường qui (xem chương 1, tập I).

ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ VỀ TIM

Các biến chứng về tim của phẫu thuật ngoài tim có lẽ là nguyên nhân chính của bệnh và tử vong do phẫu thuật. Vì vậy, vấn đề này là lĩnh vực nghiên cứu tích cực của y học liên quan đến phẫu thuật. Biến chứng tim quan trọng nhất do phẫu thuật là nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, và tử vong do tim. Bệnh nhân nhiều tuổi, có bệnh mạch vành trước đó và suy tim sung huyết là những yếu tố nguy cơ chính dẫn đến những biến chứng này.

Bệnh động mạch vành

Khoảng một triệu bệnh nhân trải qua phẫu thuật mỗi năm có biến chứng tim; 50.000 những bệnh nhân này bị nhồi máu cơ tim. Những bệnh nhân không có bệnh mạch vành có nguy cơ rất thấp (< 0,5%) bị biến chứng thiếu máu cục bộ cơ tim do phẫu thuật. Còn những bệnh nhân có bệnh mạch vành đã biết hoặc nghi ngờ (như định nghĩa trong bảng 1-2) tăng nguy cơ bị biến chứng tim do phẫu thuật gấp từ 5 đến 50 lần.

Nguy cơ ước tính của các biến chứng tim ở bệnh nhân có bệnh mạch vành có thể được xác định rõ hơn qua đánh giá mức độ nặng của các triệu chứng đau thắt ngực, dùng các chỉ số đa yếu tố, và sử dụng đúng đắn các xét nghiệm không gây chảy máu đối với tình trạng thiếu máu cục bộ. Mức độ nặng của các triệu chứng đau thắt ngực được đánh giá chính xác nhất bằng thang điểm chuẩn trình bày trong bảng 1-3. Các chỉ số đa yếu tố kết hợp các thông số lâm sàng để ước tính nguy cơ toàn bộ của các biến chứng tim. Hai

trong các chỉ số thường được sử dụng nhất được chỉ ra ở bảng 1-4. Chú ý rằng những chỉ số này là hoàn toàn tương tự với mức ảnh hưởng tương đối với mức độ nặng của bệnh động mạch vành và suy tim sung huyết. Cả hai chỉ số đều biến đổi ở từng bệnh nhân.

Bảng 1-1. Hỏi tiền sử chảy máu trước phẫu thuật[1]

1. Bạn đã bao giờ bị chảy máu trong thời gian dài hoặc sưng lưỡi, miệng sau nhổ răng hoặc cắn vào lưỡi, má hoặc môi chưa ?
2. Bạn có bị bầm tím rộng hơn đồng bạc mà không thể nhớ bạn bị tổn thương bao giờ và như thế nào không ?
3. Lại tiếp tục chảy máu sau ngày nhổ răng không ?
4. Đã từng chảy máu sau phẫu thuật và khó cầm máu? Bạn có bầm tím bất thường quanh vùng phẫu thuật hoặc tổn thương không ?
5. Có họ hàng có vấn đề về chảy máu bất thường hoặc chảy máu sau phẫu thuật không ?

[1]Được phép trích của Rapoport SI: Preperative hemostatic evaluation. Blood 1982; 61: 229.

Bảng 1-2. Những bệnh nhân có bệnh động mạch vành đã biết hoặc nghi ngờ[1]

1. Tiền sử nhồi máu cơ tim
2. Bằng chứng của bệnh mạch vành trên chụp mạch
3. Bằng chứng của thiếu máu cục bộ trên xét nghiệm không gây chảy máu trước đó
4. Cơn đau thắt ngực điển hình
5. Bệnh mạch máu ngoại vi

[1]Được phép trích của Ashton CM & CS: The incidence of perioperative myocardial infarction in men undergoing noncardiac surgery. Ann Intern Med 1993; 118: 504

Bảng 1-3. Phân loại đau thắt ngực theo Hội Tim mạch Canada[1]

1. Hoạt động thể lực hàng ngày, như đi bộ và leo cầu thang không gây đau thắt ngực. Đau xảy ra khi gắng sức mạnh hoặc nhanh hoặc kéo dài do công việc hoặc giải trí.
2. Hạn chế nhẹ hoạt động hàng ngày. Đau ngực xảy ra khi đi bộ hoặc leo cầu thang nhanh, lên dốc, đi bộ hoặc leo cầu thang sau bữa ăn, hoặc chỉ trong vài giờ sau khi thức dậy. Đau ngực xuất hiện khi đi bộ trên hai quãng đường hoặc leo trên một dãy cầu thang.
3. Hạn chế rõ rệt hoạt động thể lực hàng ngày. Đau ngực xảy ra khi đi bộ một hoặc hai đoạn đường và leo một dãy cầu thang.
4. Không thể thực hiện bất kỳ hoạt động thể lực nào mà không có khó chịu; đau ngực có thể xuất hiện cả lúc nghỉ ngơi

[1]Được phép trích của Campeau L: Grading of angina pectoris [Letter.]. Circulation 1975; 54:522.

Bảng 1-4. Các chỉ số nguy cơ tim đa yếu tố[1]

Yếu tố nguy cơ	Điểm	Giải thích
Gold man và CS	5	Loại1:
Trên 70 tuổi		0 - 5 điểm= nguy cơ thấp
NMCT trong 6 tháng trước	10	Loại 2:
Tiếng ngựa phi S_3 hoặc giãn tĩnh mạch cổ	11	6 - 12 điểm = nguy cơ trung bình
Hẹp lỗ động mạch chủ nặng	3	Loại 3:
Nhịp bất thường hoặc NTT nhĩ trên ECG lần cuối trước phẫu thuật	7	13 - 25 điểm nguy cơ cao
>5 NTT nhĩ /phút ở bất kỳ thời điểm nào trước phẫu thuật	7	Loại 4:
PO_2<60 hoặc PCO_2>50mmHg; K^+<3 hoặc HCO_3^-<20mEq/L; BUN>50 hoặc Cr>3mg/dL; AST bất thường, các dấu hiệu của bệnh gan mạn, hoặc liệt giường không do tim; hoặc phẫu thuật trong ổ bụng, lồng ngực hoặc động mạch chủ	3	>26 điểm nguy cơ cao
Phẫu thuật cấp cứu	4	
Detsky và CS		
NMCT trong 6 tháng trước	10	<15 điểm: Nguy cơ thấp
NMCT trên 6 tháng trước	5	>15 điểm: Nguy cơ cao
Đau thắt ngực theo CCS:		
Loại III	10	
Loại IV	20	
Đau thắt ngực không ổn định 6 tháng trước	10	
Phù phổi phế nang		
Trong vòng 1 tuần	10	
Phù phổi đêm trước	5	
Nghi ngờ hẹp lỗ động mạch chủ nguy kịch	20	
Nhịp bất thường hoặc nhịp xoang, cùng với NTT nhĩ trên ECG lần cuối trước phẫu thuật	5	
>5 NTT nhĩ /phút ở bất kỳ thời điểm nào trước phẫu thuật	5	
Tình trạng toàn thân xấu		
Trên 70 tuổi	5	
Phẫu thuật cấp cứu	10	

AST: aspartat aminotransferase; BUN : urê nitơ máu; Cr : Creatinin; ECG : Điện tâm đồ; NMCT : Nhồi máu cơ tim

NTT nhĩ : Ngoại tâm thu nhĩ; NTT thất : Ngoại tâm thu thất; CCS: Canadian Cardiovascular Society : Hội tim mạch Canada

[1]. Được phép trích của Goldman L. vàCS: Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. N. Engl J.Med 1977; 297: 845; và của Detsky AS và CS. Predicting cardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery. J.Gen Intern Med 1986; 1:211.

Những bệnh nhân có các triệu chứng nhẹ, được định nghĩa như đau thắt ngực loại 1 hoặc 2 của Hội tim mạch Canada (Canadian Cardiovascular Society - CCS), và điểm số thấp hoặc trung bình của một trong số các chỉ số đa yếu tố là có nguy cơ thấp bị các biến chứng tim. Những bệnh nhân có triệu chứng nặng, đau thắt ngực loại 3 và 4 theo CCS hoặc có số điểm cao của chỉ số đa yếu tố lại có nguy cơ biến chứng tim cao. Các xét nghiệm thiếu máu cục bộ không gây chảy máu ở tất cả các nhóm bệnh nhân này là không thể cải thiện được độ chính xác của đánh giá nguy cơ lâm sàng. Tuy nhiên, những bệnh nhân nguy cơ cao kể cả đã được xếp lịch phẫu thuật ngoài tim là những người sẽ làm xét nghiệm thiếu máu cục bộ không gây chảy máu cũng nên làm xét nghiệm này vì sau khi xét nghiệm có thể phải làm thủ thuật tái tạo mạch.

Khi bệnh sử y học của bệnh nhân là không đáng tin cậy hoặc khi các tình trạng mạch máu hoặc chỉnh hình hạn chế nghiêm trọng hoạt động thể lực thì có thể xem xét sử dụng thử nghiệm tim không gây chảy máu. Ở những bệnh nhân có thể gắng sức thì điện tâm đồ lúc gắng sức có thể rất có ích. Những bệnh nhân không có thiếu máu cục bộ hoặc trên 85% của nhịp tim tiên đoán tối đa sẽ có nguy cơ thấp bị biến chứng tim do phẫu thuật.

Với những bệnh nhân không thể gắng sức, đánh giá tiêu chuẩn lâm sàng có thể giúp xác định khả năng cao nhất từ xét nghiệm không gây chảy máu. Tiêu chuẩn này được đưa ra ở bảng 1-5. Những bệnh nhân không có những tiêu chuẩn nói trên và có số điểm của chỉ số đa yếu tố thấp sẽ có ít nguy cơ bị biến chứng tim. Những bệnh nhân có 3 hoặc trên 3 tiêu chuẩn hoặc số điểm cao của chỉ số là có nguy cơ cao. Xét nghiệm không gây chảy máu trong hai nhóm này dường như không cải thiện được độ chính xác của việc đánh giá nguy cơ. Thử nghiệm không gây chảy máu đánh giá tình trạng thiếu máu cục bộ bằng chụp nhấp nháy dipyridamol-thallium hoặc điện tâm đồ gắng sức bằng dobutamin có giá trị nhất ở những bệnh nhân có 1 hoặc 2 tiêu chuẩn lâm sàng hoặc số điểm trung bình của chỉ số . Hình quét dipyridamol-thallium bình thường dự báo nguy cơ thấp bị biến chứng (có thể so sánh với những bệnh nhân có đánh giá lâm sàng nguy cơ thấp), còn bằng chứng của sự phân bố lại thallium giúp dự báo nguy cơ cao hơn (có thể so sánh với những bệnh nhân có nguy cơ cao trên đánh giá lâm sàng)

Tương tự, nhiều nghiên cứu suốt 3 năm qua đã chỉ ra rằng ở những bệnh nhân có nguy cơ trung bình qua đánh giá lâm sàng, sự hiện hữu của sóng bất

thường vùng vách do stress trên điện tâm đồ tiên đoán nguy cơ cao bị biến chứng tim. Nếu thiếu sóng bất thường này tiên đoán nguy cơ thấp. Có thể so sánh khả năng dự đoán của chụp nhấp nháy bằng dipyridamol-thallium và điện tâm đồ gắng sức bằng dobutamin. Bằng chứng của thiếu máu cục bộ trên theo dõi điện tâm đồ liên tục trước phẫu thuật đi kèm với biến chứng tim do phẫu thuật. Theo dõi tình trạng thiếu máu cơ tim cục bộ 24-48 giờ trước phẫu thuật có thể có giá trị nhất ở những bệnh nhân có nguy cơ trung bình trên lâm sàng. Tuy nhiên, sự áp dụng thực tế bị hạn chế bởi nhu cầu ECG cơ bản bình thường và thời gian làm xét nghiệm tối thiểu là 24 giờ. Cách tiếp cận chung để đánh giá và làm thử nghiệm cho những bệnh nhân bị bệnh mạch vành được trình bày ở bảng 1-6.

Bảng 1-5. Tiêu chuẩn lâm sâng liên quan với biến chứng tim ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật mạch máu[1]

1. Tiền sử nhồi máu cơ tim
2. Sóng Q trên ECG
3. Tiền sử đau thắt ngực
4. Tiền sử loạn nhịp thất cần điều trị
5. Đái tháo đường

[1]Được phép trích của Eagle KA và CS: Combinding clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. Ann Intern Med 1989; 110: 859.

Bảng 1-6. Cách tiếp cận chung đối với những bệnh nhân đau thắt ngực[1]

1. Đánh giá dung tích chức năng qua tiền sử
2. Nếu tiền sử đáng tin cậy và bệnh nhân đau thắt ngực loại I hoặc II theo CCS thì nguy cơ của phẫu thuật là thấp.
3. Nếu tiền sử không đáng tin cậy, làm nghiệm pháp gắng sức
4. Nếu tiền sử không đáng tin cậy hoặc không có giá trị và bệnh nhân không thể gắng sức, chụp nhấp nháy bằng dipyridamol-thallium, theo dõi tình trạng thiếu máu cục bộ ngoại trú hoặc làm điện tâm đồ khi gắng sức.

[1]Được phép trích của Goldman L: Cardiac risk in noncardiac surgery: An update. Anesth Analg 1995; 80: 810.

Xử trí trước phẫu thuật những bệnh nhân có bệnh mạch vành

A. Những bệnh nhân bị bệnh mạch vành có nguy cơ thấp

Những bệnh nhân trong nhóm này có khoảng 4% nguy cơ nhồi máu cơ tim và tỷ lệ tử vong khoảng 1%. Kết quả của thử nghiệm đăng ký CASS chỉ ra rằng những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật nối tắt động mạch vành trước đó sẽ có nguy cơ thấp hơn bị các biến chứng tim khi phẫu thuật ngoài tim sau đó so sánh với những bệnh nhân tương tự được điều trị nội khoa. Tuy nhiên, điều này không thể giải thích như là chỉ định cho dùng thủ thuật tái tạo mạch dự phòng. Việc áp dụng chụp mạch vành và tái tạo mạch ở những bệnh nhân này tuỳ thuộc vào hai yếu tố: sự cần kíp của phẫu thuật và liệu bệnh nhân có những chỉ định cho đánh giá như vậy không bất kể phẫu thuật theo lịch không. Ước tính tỷ lệ tử vong của phẫu thuật nối tắt mạch vành là 1,5%; do vậy áp dụng thủ thuật dự phòng này trước phẫu thuật theo lịch là không thể làm giảm tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân sẽ phải chụp mạch vành và tái tạo mạch sau đó mà có kế hoạch sẽ phẫu thuật thì khôn ngoan hơn là bắt đầu bằng những phẫu thuật này trước phẫu thuật theo lịch khi có điều kiện. Số liệu về thủ thuật tạo hình mạch vành lòng mạch xuyên qua da (percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA) gợi ý rằng không có đủ sự khác biệt với phẫu thuật nối tắt mạch vành về khía cạnh áp dụng trước phẫu thuật theo lịch, mặc dù PTCA thích hợp hơn trong những tình huống mà thủ thuật tái tạo mạch vành phải đi trước phẫu thuật tương đối cấp cứu.

Các thuốc chống đau thắt ngực trước phẫu thuật bao gồm các thuốc chẹn beta, chẹn kênh calci và các nitrat, cần được tiếp tục dùng trước phẫu thuật và trong thời kỳ hậu phẫu. Việc dùng thuốc chẹn beta dự phòng ngay trước phẫu thuật cho thấy là làm giảm thiếu máu cục bộ cơ tim trong lúc phẫu thuật và có thể làm giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim do phẫu thuật. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên mới đây, có đối chứng với nhóm dùng placebo thấy việc sử dụng atenolol dự phòng ngay trước phẫu thuật và tới 7 ngày sau phẫu thuật làm giảm tỷ lệ tử vong do tim mạch vào các thời điểm 6 -12 tháng và 24 tháng; Vì vậy thuốc hiện được khuyên dùng cho những bệnh nhân nguy cơ cao. Dự phòng trong phẫu thuật bằng tiêm tĩnh mạch nitroglycerin có thể làm giảm tần suất của thiếu máu cục bộ cơ tim nhưng không được cho là làm giảm tỷ lệ các biến chứng sau phẫu thuật; và cách này được cân nhắc cho những bệnh nhân nguy cơ cao. Hiện còn quá ít hiểu biết về việc dùng thuốc chẹn kênh calci với mục đích dự phòng để đưa ra bất kỳ lời khuyên nào.

B. Những bệnh nhân nguy cơ cao bị bệnh mạch vành

Nên trì hoãn phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân này trừ trường hợp cấp cứu để ổn định các triệu chứng thiếu máu cục bộ trước đã. Với những bệnh nhân mới bị nhồi máu cơ tim cần hoãn phẫu thuật 3-6 tháng sau nhồi máu để ổn định triệu chứng và điều trị có thể làm giảm rõ rệt tỷ lệ tử vong và bệnh tật do phẫu thuật. Những bệnh nhân bị đau thắt ngực không ổn định cần được đánh giá và điều trị khi có chỉ định theo tình trạng tim trước phẫu thuật và sau đó đánh giá lại về mức độ nặng các triệu chứng và trạng thái chức năng. Những bệnh nhân đau thắt ngực nặng ổn định có thể được xử trí theo nhiều cách. Giống như những bệnh nhân đau thắt ngực nhẹ hơn, những bệnh nhân này có thể tham gia vào phẫu thuật nối tắt mạch vành và nếu có kế hoạch phẫu thuật ngoài tim thì nên bắt đầu bằng đánh giá này trước phẫu thuật theo lịch. Với những bệnh nhân không thích hợp với thủ thuật tái tạo mạch thì một cách tiếp cận khác là dùng các thuốc chống đau thắt ngực và đánh giá lại các triệu chứng của họ. Cách tiếp cận này được coi là có sự cải thiện các triệu chứng tương quan với sự giảm tỷ lệ biến chứng tim do phẫu thuật nhưng giả thuyết này hiện nay chưa được đánh giá rõ ràng. Cách lựa chọn là làm PTCA trước phẫu thuật. Tuy nhiên, người ta vẫn chưa biết rằng liệu cách này có làm giảm một cách hữu hiệu nguy cơ phẫu thuật không. Trong 50 bệnh nhân nguy cơ cao trải qua PTCA trước phẫu thuật thì có 10% bệnh nhân bị biến chứng tim do phẫu thuật lớn.

Suy tim sung huyết và rối loạn chức năng thất trái

Suy tim sung huyết mất bù, biểu hiện bằng tăng áp lực tĩnh mạch cổ, tiếng T3 hoặc bằng chứng của phù phổi trên khám thực thể hoặc chụp X quang ngực, cho thấy tăng rõ rệt nguy cơ phù phổi do phẫu thuật (khoảng 15%) và tử vong do tim là 2-10%. Kiểm soát suy tim sung huyết trước phẫu thuật, bao gồm dùng các thuốc lợi niệu và các thuốc làm giảm hậu gánh, có khả năng làm giảm nguy cơ do phẫu thuật. Không được dùng quá nhiều thuốc lợi niệu vì bệnh nhân giảm thể tích tuần hoàn sẽ dễ bị hạ huyết áp trong lúc phẫu thuật.

Những bệnh nhân có rối loạn chức năng thất trái còn bù bị tăng nguy cơ tiến triển phù phổi do phẫu thuật nhưng không tăng nguy cơ bị các biến chứng tim khác. Một nghiên cứu lớn thấy rằng những bệnh nhân mà khả năng bơm của thất trái dưới 50% có tăng nguy cơ tuyệt đối, 12% bị suy tim

sung huyết sau phẫu thuật so với 3% ở những bệnh nhân mà khả năng bơm của thất trái còn trên 50%. Những bệnh nhân này nên duy trì dùng tất cả các thuốc suy tim tới cả ngày phẫu thuật. Những bệnh nhân dùng digoxin và các thuốc lợi niệu cần đánh giá mức digoxin và điện giải huyết thanh thường kỳ trước phẫu thuật bởi vì những bất thường trong các mức này có thể làm tăng nguy cơ loạn nhịp do phẫu thuật. Nên cân nhắc khi làm siêu âm tim hoặc chụp mạch phóng xạ trước phẫu thuật để đánh giá chức năng thất trái cho những bệnh nhân có bằng chứng của rối loạn chức năng thất trái chưa được đánh giá khách quan chức năng thất trái và ở những bệnh nhân mà nguyên nhân của rối loạn chức năng thất trái còn đang nghi ngờ. Phẫu thuật viên và nhà gây mê nên cảnh giác với sự hiện hữu và mức độ nặng của rối loạn chức năng thất trái để đưa ra quyết định thích hợp, kể cả xử trí dịch trước phẫu thuật và theo dõi trong phẫu thuật.

Bệnh van tim

Có vài số liệu về những nguy cơ của bệnh van tim do phẫu thuật độc lập với bệnh mạch vành hoặc suy tim sung huyết đi kèm. Những bệnh nhân bị hẹp lỗ động mạch chủ nặng có triệu chứng tăng rõ rệt nguy cơ các biến chứng tim. Những bệnh nhân này thích hợp cho phẫu thuật thay van hoặc nếu chỉ cần giảm trong thời gian ngắn thì làm thủ thuật tạo hình van bằng bóng trước phẫu thuật theo lịch. Trong một nghiên cứu gần đây, những bệnh hẹp lỗ động mạch chủ không triệu chứng - thậm chí những bệnh nhân mà diện tích lỗ van < $1cm^2$ - thì dung nạp tốt phẫu thuật ngoài tim với tỷ lệ biến chứng không gây tử vong thấp (khoảng 10%). Điều này có thể do gần đây đặt monitoring vào trong cơ thể trong khi phẫu thuật, bao gồm đặt catheter động mạch phổi và siêu âm tim qua thực quản. Tuy nhiên, phẫu thuật ngoài tim ở những bệnh nhân hẹp lỗ động mạch chủ nặng không triệu chứng phải hết sức thận trọng.

Cần định rõ mức độ nặng của các tổn thương van tim trước phẫu thuật để xử trí truyền dịch thích hợp và cân nhắc đặt monitoring vào trong cơ thể khi phẫu thuật. Cũng cần cân nhắc làm siêu âm tim cho những bệnh nhân có tiếng thổi ở tim không giải thích được trước đây để làm các thủ thuật này và nếu có bất thường van tim thì cần dùng kháng sinh dự phòng. Những khuyến cáo đặc hiệu về dự phòng kháng sinh xin xem ở chương 9 tập I.

Loạn nhịp

Một vài nghiên cứu ban đầu trên yếu tố nguy cơ tim cho rằng cả loạn nhịp nhĩ và thất đều là những tiền tố độc lập gây tăng nguy cơ các biến chứng do phẫu thuật. Dữ liệu gần đây chỉ ra những loạn nhịp này thường đi kèm với bệnh tim cấu trúc, đặc biệt bệnh động mạch vành và rối loạn chức năng thất trái. Sự phát hiện loạn nhịp trên đánh giá trước phẫu thuật cần xem xét đánh giá sâu hơn về tim, đặc biệt khi phát hiện bệnh tim cấu trúc có thể làm thay đổi cách xử trí phẫu thuật. Những bệnh nhân bị loạn nhịp mà không có bằng chứng của bệnh tim thì có các nguy cơ rất thấp bị các biến chứng tim do phẫu thuật.

Xử trí những bệnh nhân loạn nhịp trước phẫu thuật phụ thuộc vào các yếu tố độc lập của phẫu thuật theo lịch. Ở những bệnh nhân rung nhĩ, nên kiểm soát nhịp thích hợp. Cần phải kiểm soát nhịp nhanh thất hoặc trên thất có triệu chứng trước phẫu thuật. Không có bằng chứng nào cho rằng việc sử dụng các thuốc chống loạn nhịp để khống chế loạn nhịp không triệu chứng lại làm thay đổi nguy cơ do phẫu thuật.

Không ngoan hơn đối với những bệnh nhân có chỉ định đặt máy tạo nhịp (pacemaker) vĩnh viễn là đặt trước phẫu thuật ngoài tim. Khi phẫu thuật là cấp cứu thì những bệnh nhân này có thể được xử trí bằng tạo nhịp tim tạm thời qua đường tĩnh mạch. Những bệnh nhân bị bloc nhánh không đủ tiêu chuẩn đặt máy tạo nhịp vĩnh viễn thì không cần tạo nhịp trong khi phẫu thuật.

Tăng huyết áp

Tăng huyết áp nặng được định nghĩa là khi huyết áp tâm thu trên 180mmHg hoặc huyết áp tâm trương trên 110mmHg, là yếu tố dự đoán độc lập các biến chứng tim do phẫu thuật, bao gồm nhồi máu cơ tim và suy tim sung huyết. Tăng huyết áp nhẹ hoặc vừa ngay trước phẫu thuật đi kèm với huyết áp không ổn định trong lúc phẫu thuật và thiếu máu cơ tim cục bộ không triệu chứng nhưng không phải là yếu tố nguy cơ độc lập của nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định hoặc suy tim sung huyết. Nên trì hoãn phẫu thuật ở những bệnh nhân tăng huyết áp nặng cho tới khi có thể kiểm soát được huyết áp mặc dù vẫn còn chưa biết rằng liệu nguy cơ biến chứng tim có giảm bằng cách tiếp cận này không. Điều trị tăng huyết áp nhẹ hoặc vừa trong giai đoạn ngay trước phẫu thuật không làm giảm rõ rệt nguy cơ các biến chứng tim. Tuy nhiên, nên tiếp tục dùng thuốc hạ áp tới tận ngày phẫu thuật và cả ngày phẫu thuật.

Loại phẫu thuật

Các đại phẫu thuật ở ổ bụng, lồng ngực và mạch máu (đặc biệt là phẫu thuật đối với phình động mạch chủ bụng) có khuynh hướng có nguy cơ biến chứng tim sau phẫu thuật cao hơn các thủ thuật khác. Phẫu thuật cấp cứu nhìn chung có biến chứng nhiều hơn phẫu thuật theo lịch. Những thủ thuật có nguy cơ cao thường liên quan với chuyển dịch lớn về thể tích dịch, xuất huyết và giảm oxy huyết, là những yếu tố có thể thúc đẩy các biến chứng tim.

ĐÁNH GIÁ PHỔI TRONG PHẪU THUẬT CẮT BỎ KHÔNG PHẢI Ở PHỔI

Những biến chứng ở phổi sau phẫu thuật ở hầu hết bệnh nhân bao gồm viêm phổi, co thắt phế quản, giảm oxy huyết cần thở oxy, thông khí cơ học kéo dài và xẹp phổi không triệu chứng hoặc sốt. Chẩn đoán xẹp phổi hoặc sốt chiếm tỷ lệ phần trăm rõ rệt (thường > 50%) của các biến chứng phổi sau phẫu thuật ở hầu hết nghiên cứu, nhưng ý nghĩa lâm sàng còn chưa rõ ràng. Nguy cơ tuyệt đối tiến triển biến chứng phổi sau phẫu thuật là từ 6% đến 19% ngoại trừ xẹp phổi không triệu chứng và sốt.

Các yếu tố nguy cơ tiến triển biến chứng phổi sau phẫu thuật

Nhiều yếu tố nguy cơ tiến triển các biến chứng phổi sau phẫu thuật đã được khám phá. Nguy cơ biến chứng phổi là cao nhất ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật tim, vùng ngực, và bụng trên, với tỷ lệ biến chứng đã ghi nhận từ 9% đến 76%. Nguy cơ ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật ở vùng bụng dưới hoặc vùng chậu là từ 2% đến 5% và phẫu thuật ở chi là dưới 1 - 3%. Hiện còn ít dữ liệu về biến chứng phổi trong các thủ thuật mổ nội soi ổ bụng và nội soi lồng ngực. Trên 1500 bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt túi mật qua nội soi với tỷ lệ biến chứng phổi là dưới 1%, thấp hơn nhiều so với cắt túi mật mở.

Ba yếu tố đặc hiệu trên bệnh nhân được cho là làm tăng nguy cơ của các biến chứng phổi sau phẫu thuật là: bệnh phổi mạn tính, bệnh béo phì và sử dụng thuốc lá. Những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD) tăng nguy cơ gấp 2-4 lần so với những bệnh nhân không bị COPD. Đánh giá mức độ nặng của COPD bằng các xét nghiệm chức năng phổi không cho thấy cải thiện được việc đánh giá nguy cơ trên lâm sàng ngoại trừ những bệnh nhân có FEV_1 < 500 ml hoặc PCO_2 động mạch > 45mmHg là đặc biệt có nguy cơ cao.

Những bệnh nhân hen tăng nguy cơ co thắt phế quản trong khi đặt hoặc rút ống nội khí quản và trong giai đoạn hậu phẫu. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân có chức năng phổi thích hợp ở thời điểm phẫu thuật (qua xác định các triệu chứng, khám thực thể hoặc đo phế dung) thì không tăng nguy cơ biến chứng phổi khác.

Những bệnh nhân bị bệnh béo phì với cân nặng quá 250 lb [1] có nguy cơ viêm phổi sau phẫu thuật cao gần gấp 2 lần so với những bệnh nhân có cân nặng dưới 250 lb. Bệnh béo phì nhẹ không làm tăng nguy cơ biến chứng phổi quan trọng về mặt lâm sàng.

Một vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng hút thuốc lá đi kèm với tăng nguy cơ tiến triển xẹp phổi sau phẫu thuật. Trong một nghiên cứu đơn, hút thuốc làm tăng gấp đôi nguy cơ bị viêm phổi sau phẫu thuật, thậm chí khi kiểm soát được bệnh phổi cơ bản. Bảng 1-7 nêu tóm tắt các yếu tố nguy cơ đã biết của biến chứng phổi.

Bảng 1-7. Các yếu tố nguy cơ của biến chứng phổi sau phẫu thuật

1. Phẫu thuật vùng bụng trên hoặc lồng ngực
2. Thời gian gây mê kéo dài trên 4 giờ
3. Bệnh béo phì
4. COPD hoặc hen
5. Hút thuốc lá trên 20 năm

Xét nghiệm chức năng phổi và phân tích khí máu động mạch

Phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra rằng xét nghiệm chức năng phổi trước phẫu thuật ở những bệnh nhân không được lựa chọn là không có giá trị trong việc dự đoán các biến chứng phổi sau phẫu thuật. Dữ liệu là đối lập về giá trị của xét nghiệm chức năng phổi trước phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân lựa chọn: bệnh béo phì, bệnh nhân bị COPD và những bệnh nhân chịu phẫu thuật vùng bụng trên và lồng ngực. Không có giá trị xét nghiệm chức năng phổi đơn thuần nào lại đưa bệnh nhân đến nguy cơ đối với phẫu thuật cắt bỏ không phải ở phổi. Hiện tại, không thể đưa ra những khuyến cáo chắc chắn về những chỉ định cho việc làm xét nghiệm chức năng phổi trước phẫu

[1] 1 lb = 453g

thuật. Nhìn chung, xét nghiệm này giúp xác định chẩn đoán COPD hoặc hen, để đánh giá mức độ nặng của bệnh phổi đã biết và có lẽ như một phần của đánh giá nguy cơ cho những bệnh nhân phải trải qua phẫu thuật vùng bụng trên, phẫu thuật tim hoặc phẫu thuật lồng ngực. Trường đại học Y Hoa Kỳ hiện khuyến cáo xét nghiệm chức năng phổi trước phẫu thuật trình bày trong bảng 1-8.

Đo khí máu động mạch không được khuyên làm theo thường lệ trừ những bệnh nhân có bệnh phổi đã biết hoặc nghi ngờ hạ oxy huyết hoặc tăng CO_2 huyết.

Bảng 1-8. Những hướng dẫn của Trường đại học Y Hoa Kỳ để đo phế dung trước phẫu thuật[1]

1. Cắt phổi
2. Tiền sử phẫu thuật nối tắt mạch vành và hút thuốc hoặc khó thở
3. Tiền sử phẫu thuật vùng bụng trên và hút thuốc hoặc khó thở
4. Phẫu thuật vùng bụng dưới và bệnh phổi không điển hình2, đặc biệt nếu phẫu thuật kéo dài hoặc là mở rộng.
5. Phẫu thuật khác và bệnh phổi không điển hình[2], đặc biệt ở những bệnh nhân cần chương trình phục hồi nhanh sau phẫu thuật.

[1]Được phép trích từ: Preoperative pulmonary function testing; American College of physicians. Ann Intern Med 1990; 112: 793

[2]Bệnh phổi không điển hình được định nghĩa như là các triệu chứng phổi hoặc tiền sử bệnh phổi và không có các xét nghiệm chức năng phổi trong 60 ngày

Xử trí trước mổ

Mục đích là làm giảm khả năng của những biến chứng phổi sau phẫu thuật. Bỏ thuốc lá ít nhất 8 tuần trước phẫu thuật làm giảm rõ rệt tỷ lệ các biến chứng phổi ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật nối tắt mạch vành. Đo phế dung khuyến khích (incentive spirometry) được biết là làm giảm tỷ lệ xẹp phổi sau phẫu thuật và trong một nghiên cứu đơn làm giảm thời gian nằm viện của những bệnh nhân trải qua phẫu thuật ở bụng trên khi áp dụng ít nhất 15 phút, 4 lần/ngày. Tập thở với môi mắm chặt, thở hồng hộc và ho hàng giờ làm giảm tỷ lệ viêm phổi sau phẫu thuật bụng. Những biện pháp này có hiệu quả khi được bắt đầu trước phẫu thuật và tiếp tục 1-4 ngày sau phẫu thuật. Áp lực đường thở dương liên tục dự phòng (prophylatic continuous positive airway pressure - CPAP) và thở áp lực dương

ngắt quãng (intermittent positive pressure breathing - IPPB) không tốt hơn đo phế dung khuyến khích trong việc làm giảm các biến chứng phổi sau phẫu thuật. Giá thành của CPAP & IPPB cao hơn nên không được dùng theo thường lệ.

Có vài bằng chứng rằng tỷ lệ các biến chứng phổi sau phẫu thuật ở những bệnh nhân bị COPD hoặc hen có thể giảm bằng đánh giá chức năng phổi trước phẫu thuật. Những bệnh nhân thở khò khè sẽ tốt hơn khi dùng thuốc giãn phế quản và trong một số trường hợp là các corticosteroid trước phẫu thuật. Các kháng sinh có thể có ích ở những bệnh nhân ho có đờm mủ nếu đờm được làm sạch trước phẫu thuật. Những bệnh nhân dùng theophyllin nên tiếp tục dùng trong và sau khi phẫu thuật: sử dụng theophyllin đường tĩnh mạch khi cần.

ĐÁNH GIÁ BỆNH NHÂN BỊ BỆNH GAN

Nhìn chung những bệnh nhân bị bệnh gan nặng được cho là có nguy cơ bệnh tật và tử vong do phẫu thuật tăng lên. Đánh giá trước phẫu thuật thích hợp cần xem xét những ảnh hưởng của thuốc mê và của phẫu thuật lên chức năng gan sau phẫu thuật và của các biến chứng liên quan với gây mê và phẫu thuật ở những bệnh nhân có bệnh gan trước đó.

Những ảnh hưởng của gây mê và phẫu thuật lên chức năng gan

Tăng mức aminotransferase huyết thanh sau phẫu thuật lớn. Hầu hết là tăng thoáng qua và không đi kèm với rối loạn chức năng gan. Các nghiên cứu những năm 1960 và đầu những năm 1970 cho thấy những bệnh nhân bị bệnh gan có tăng nguy cơ tương đối của huỷ hoại chức năng gan sau phẫu thuật mặc dù nguy cơ tuyệt đối chưa biết rõ. Các thuốc gây mê toàn thân có thể gây huỷ hoại chức năng gan qua giảm dòng máu tới gan trong lúc phẫu thuật dẫn tới tổn thương như thiếu máu cục bộ. Cần nhớ rằng các thuốc gây tê tuỷ sống và ngoài màng cứng gây giảm tương tự dòng máu ở gan và vì vậy có thể gây tổn thương gan thiếu máu cục bộ. Hạ huyết áp, xuất huyết, thiếu oxy huyết trong lúc phẫu thuật cũng có thể gây tổn thương gan.

Các yếu tố nguy cơ gây biến chứng phẫu thuật

Phẫu thuật trên những bệnh nhân bị bệnh gan nặng đi kèm với hàng loạt các biến chứng, bao gồm xuất huyết, nhiễm trùng, suy thận, bệnh não và tỷ lệ tử vong đáng kể. Hạn chế chính trong việc giải thích những dữ liệu này là không thể xác định sự tham gia của bệnh gan vào việc gây những biến chứng quan sát được độc lập với thủ thuật trong phẫu thuật.

Trong ba nhóm nhỏ bệnh nhân bị viêm gan virus cấp trải qua phẫu thuật ổ bụng thì tỷ lệ tử vong là khoảng 10%. Những bệnh nhân trải qua phẫu thuật nối tắt (shunt) hệ cửa mà có bằng chứng của viêm gan do rượu trên sinh thiết trước phẫu thuật thì tỷ lệ tử vong do phẫu thuật tăng rõ rệt. Mặc dù số liệu còn hạn chế nhưng vẫn nên trì hoãn phẫu thuật ở những bệnh nhân viên gan virus cấp hoặc do rượu ít nhất cho tới lúc giải quyết được giai đoạn cấp. Những dữ liệu này không đủ để biện minh cho việc trì hoãn phẫu thuật cấp cứu.

Có một vài dữ liệu về những nguy cơ của phẫu thuật ở những bệnh nhân viêm gan mạn tính. Trong 272 bệnh nhân viêm gan mạn tính trải qua phẫu thuật đối với xuất huyết giãn tĩnh mạch thì tỷ lệ tử vong trong bệnh viện là dưới 2%. Chú ý rằng những bệnh nhân bị xơ gan Child - Pugh loại C (xem chương 3) hoặc mức aminotransferase huyết thanh trên 150 đơn vị/lít được loại trừ. Nguy cơ phẫu thuật ở những bệnh nhân viêm gan mạn và tăng mức aminotransferase huyết thanh không có triệu chứng còn chưa rõ.

Có nhiều dữ liệu về phẫu thuật ở những bệnh nhân xơ gan. Trong vài tình huống, những bệnh nhân xơ gan trải qua phẫu thuật bụng có tỷ lệ biến chứng và tỷ lệ tử vong khá cao (tương ứng 7 - 39% và 7 - 67%). Phẫu thuật đường mật có nguy cơ đặc biệt cao. Ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật nối tắt (shunt) hệ cửa, mức độ rối loạn chức năng gan tương quan với tỷ lệ tử vong do phẫu thuật. Nhìn chung, những bệnh nhân xơ gan Child - Pugh loại A có tỷ lệ vong tương đối thấp (10%) trong khi những bệnh nhân xơ gan loại C có tỷ lệ tử vong khá cao (50%). Ba nghiên cứu gần đây phát hiện những yếu tố nguy cơ của bệnh và tử vong ở những bệnh nhân u gan và xơ gan Child - Pugh loại A hoặc B mà trải qua phẫu thuật cắt gan. Tăng mức alamin aminotransferase (ALT) huyết thanh gấp trên 2 lần bình thường, thử nghiệm xanh indocyanin bất thường, kết quả bất thường chụp nhấp nháy gan bằng technetium 99m trong huyết thanh người chứa galactosyl - albumin đều làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong do phẫu thuật. Những nguy cơ đi kèm với xơ gan của phẫu thuật ngoài ổ bụng còn chưa rõ. Nên tránh phẫu thuật ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan nặng.

ĐÁNH GIÁ VỀ HUYẾT HỌC TRƯỚC PHẪU THUẬT

Một vài rối loạn huyết học nặng có thể có tác động vào kết quả phẫu thuật. Bàn luận chi tiết về xử trí trước phẫu thuật những bệnh nhân có các rối loạn huyết học phức tạp là phạm vi của phần này. Hai tình huống lâm sàng

thường gặp cần tư vấn y khoa là bệnh nhân có thiếu máu trước đó và đánh giá nguy cơ chảy máu.

Vấn đề mấu chốt ở bệnh nhân thiếu máu là xác định nhu cầu đánh giá chẩn đoán trước phẫu thuật và nhu cầu truyền máu. Nếu có thể, nên tiến hành đánh giá chẩn đoán ở bệnh nhân thiếu máu chưa được phát hiện trước phẫu thuật và loại thiếu máu (đặc biệt là bệnh hồng cầu liềm và thiếu máu huyết tán miễn dịch) có thể có những liên quan với xử trí quanh phẫu thuật. Hầu hết dữ liệu gợi ý rằng tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong tăng khi mức hemoglobin trước phẫu thuật giảm, dù không có dữ liệu nào nói rõ hiện hữu của các bệnh trước đó.

Mức hemoglobin dưới 8 hoặc 9g/dL đi kèm với các biến chứng phẫu thuật rõ rệt hơn mức hemoglobin cao hơn. Tuy nhiên, việc xác định nhu cầu truyền máu trước phẫu thuật ở một bệnh nhân phải cân nhắc các yếu tố khác nữa ngoài mức hemoglobin tuyệt đối, bao gồm bệnh tim phổi, loại phẫu thuật và khả năng mất máu do phẫu thuật.

Yếu tố quan trọng nhất trong việc đánh giá nguy cơ chảy máu là tiền sử chảy máu trực tiếp (bảng 1-1). Những bệnh nhân có tiền sử đáng tin cậy và không có những nghi ngờ về chảy máu bất thường trong tiền sử và khám thực thể có rất ít nguy cơ rối loạn chảy máu tiềm ẩn. Các xét nghiệm labô về các tham số cầm máu ở những bệnh nhân này nhìn chung là không cần thiết.

Khi tiền sử chảy máu là không đáng tin cậy hoặc không đầy đủ hoặc khi có dấu hiệu gợi ý có chảy máu trước phẫu thuật thì phải làm đầy đủ đánh giá về cầm máu trước phẫu thuật, trong đó phải bao gồm thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin hoạt hoá từng phần, số lượng tiểu cầu và thời gian máu chảy.

ĐÁNH GIÁ THẦN KINH HỌC

Mê sảng xảy ra sau đại phẫu thuật ở khoảng 9% bệnh nhân trên 50 tuổi. Mê sảng sau phẫu thuật đi kèm với tỷ lệ cao hơn các biến chứng tim và phổi sau phẫu thuật, hồi phục chức năng kém và kéo dài thời gian nằm viện. Một vài yếu tố trước phẫu thuật có liên quan với tiến triển của mê sảng sau phẫu thuật (bảng 1-9). Những bệnh nhân có ba hoặc hơn các yếu tố này đặc biệt có nguy cơ cao.

Điều quan trọng ở những bệnh nhân nguy cơ cao là tránh sử dụng các thuốc trong giai đoạn sau phẫu thuật có thể làm tăng nguy cơ tiến triển mê sảng, bao gồm meperidin và hầu hết các benzodiazepin.

Đột quị có thể xuất hiện ở 3% bệnh nhân trải qua phẫu thuật tim, phẫu thuật động mạch cảnh hoặc phẫu thuật mạch ngoại vi nhưng chỉ gặp ở dưới 1% tất cả các loại phẫu thuật khác. Tuổi cao, hẹp động mạch cảnh có triệu chứng (đặc biệt khi hẹp>50%), và rung nhĩ sau phẫu thuật là các yếu tố dự đoán độc lập của đột quị sau phẫu thuật. Hầu hết các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng tiếng động mạch cảnh không triệu chứng và hẹp động mạch cảnh không triệu chứng có liên quan với tăng ít hoặc không tăng nguy cơ đột quị sau phẫu thuật. Tuy nhiên, trong phẫu thuật nối tắt động mạch vành, tình trạng nghẽn hoặc hẹp động mạch cảnh không triệu chứng thì trên 70% có tăng nguy cơ đột quị cùng bên sau phẫu thuật. Cắt bỏ áo trong động mạch cảnh dự phòng ở hầu hết bệnh nhân bị bệnh động mạch cảnh không triệu chứng là không có lợi. Mặt khác, những bệnh nhân bị bệnh mạch cảnh mà thích hợp cho phẫu thuật cắt bỏ áo trong động mạch cảnh thì nên tiến hành phẫu thuật trước khi phẫu thuật ngoài tim theo kế hoạch (xem chương 11, tập I). Một số bệnh nhân cần cả phẫu thuật tim và động mạch cảnh. Thời gian lý tưởng của hai thủ thuật này là không chắc chắn và tuỳ theo từng bệnh nhân. Nhìn chung, đầu tiên nên nhằm vào tình trạng đe doạ tính mạng và có triệu chứng. Hậu quả xấu về thần kinh là đặc biệt hay gặp sau phẫu thuật nối tắt động mạch vành. Trong một nghiên cứu lớn gần đây, tỷ lệ các biến chứng thần kinh nghiêm trọng(tử vong, đột quị không gây tử vong, sững sờ hoặc hôn mê, mất hoạt động nhận thức, khiếm khuyết về trí nhớ hoặc co giật) là 6,1%. Hậu quả thần kinh đi kèm với tăng rõ rệt tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện lâu hơn. Yếu tố dự đoán quan trọng nhất của hậu quả về thần kinh sau phẫu thuật nối tắt động mạch vành là biểu hiện của xơ vữa động mạch cảnh gốc, tiền sử có bệnh thần kinh, tiền sử có bệnh phổi, và trên 70 tuổi.

Bảng 1-9. Các yếu tô nguy cơ xuất hiện mê sảng sau phẫu thuật [1]

Các yếu tố trước phẫu thuật
Tuổi > 70
Nghiện rượu
Tình trạng nhận thức kém
Tình trạng hoạt động thể chất kém
Mức natri, kali, glucose huyết thanh bất thường rõ rệt [2]
Phẫu thuật phình động mạch chủ
Phẫu thuật lồng ngực ngoài tim
Các yếu tố sau phẫu thuật
Sử dụng meperidin hoặc các benzodiazepin

[1] Được phép trích của Marcantonio ER và CS.
A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery.
Jama 1994, 271: 134 và của Marcantonio ER và CS : The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. Jama 1994; 272: 1518. Both copyright (c) 1994 by American Medical Association.

[2] Xác định như sau : Na < 130 hoặc > 150mmol/L; K < 3 hoặc > 6mmol/L, glucose < 60 hoặc > 300mg/dl.

XỬ TRÍ BỆNH NỘI TIẾT

Đái tháo đường

Những bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ nhiễm trùng sau phẫu thuật. Hơn nữa, những bệnh nhân này dễ có khả năng bị bệnh tim mạch và vì vậy tăng nguy cơ biến chứng tim sau phẫu thuật. Tuy nhiên, vấn đề thử thách nhất ở bệnh nhân đái tháo đường là duy trì sự kiểm soát đường (glucose) trong giai đoạn phẫu thuật.

Tăng tiết cortisol, epinephrin, glucagon và hormon tăng trưởng (GH) trong lúc có thai đi kèm với sự kháng lại insulin và tăng đường huyết ở những bệnh nhân này. Mục đích của xử trí là phòng ngừa tăng hoặc hạ đường huyết nặng trong giai đoạn phẫu thuật.

Mặc dù còn chưa biết mức đường máu lý tưởng trong khi phẫu thuật nhưng thường khuyên ở mức 100-250mg/dl. Các nghiên cứu in vitro đã chỉ ra rằng miễn dịch tế bào có thể bị tổn thương khi mức đường máu vượt quá 250mg/dl. Tuy nhiên, vẫn còn chưa biết liệu mức đường máu trên 250mg/dL có liên quan với nhiễm trùng nhiều hơn sau phẫu thuật không.

Cần đo mức điện giải huyết thanh ở tất cả bệnh nhân đái tháo đường và cần điều chỉnh mọi bất thường trước phẫu thuật. Cũng nên đo BUN và mức creatinin huyết thanh để đánh giá chức năng thận. Xử trí bằng thuốc đặc hiệu trong giai đoạn quanh phẫu thuật phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm loại đái tháo đường (phụ thuộc insulin hoặc không), không chế đầy đủ mức đường huyết trước phẫu thuật, loại phẫu thuật và thời gian kéo dài của cuộc phẫu thuật (bảng 1-10).

Những bệnh nhân không cần dùng insulin trong phẫu thuật thì vẫn cần xử trí cẩn thận, bao gồm theo dõi đường máu để ngăn ngừa hạ đường huyết và để đảm bảo điều trị kịp thời tăng đường huyết nặng (bảng 1-11). Với những bệnh nhân cần dùng insulin trong lúc phẫu thuật, không có chế độ điều trị đơn lẻ nào tốt hơn trong các thử nghiệm so sánh. Insulin tiêm tĩnh mạch thường tốt hơn insulin tiêm dưới da đối với hầu hết bệnh nhân và khởi phát tác dụng nhanh, thời gian tác dụng ngắn và dễ chuẩn liều. Tuy nhiên, tiêm dưới da thực hiện dễ hơn và rẻ hơn. Ba phương pháp sử dụng insulin phổ biến được giới thiệu trong bảng 1-12. Vẫn có thể tiếp tục dùng insulin đường tĩnh mạch trong giai đoạn hậu phẫu cho tới khi bệnh nhân ăn được.

Bảng 1-10. Nhu cầu dùng insulin trong phẫu thuật[1]

Cần dùng insulin	Không cần dùng insulin
Những bệnh nhân IDDM[2] trải qua bất kỳ phẫu thuật nào	Đái tháo đường kiểm soát được bằng chế độ ăn trải qua bất kỳ phẫu thuật nào
Những bệnh nhân NIDDM[3] đang dùng insulin trải qua bất kỳ phẫu thuật nào	Những bệnh nhân NIDDM kiểm soát tốt bằng những thuốc đường uống trải qua tiểu phẫu thuật[4] cần gây mê hoặc gây tê tuỷ sống
Những bệnh nhân NIDDM đang dùng thuốc đường uống, trải qua phẫu thuật lớn [5]	

[1] Được phép trích của Black Well Science, Inc, từ Schiff RL, Emanuele MA. The surgical patient with diabetes mellitus: Guidelines for management J Gen Intern Med 1995; 19: 154

[2] IDDM: Đái tháo đường phụ thuộc insulin (Insulin-dependent diabetes mellitus)

[3] NIDDM : Đái tháo đường không phụ thuộc insulin (Non-insulin-dependent diabetes mellitus)

[4] Tiểu phẫu thuật: Các thủ thuật như phẫu thuật nội soi ổ bụng và phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo

[5] Đại phẫu thuật : mở ngực, mở bụng, phẫu thuật mạch máu, mở xương ức

Bảng 1-11. Xử trí những bệnh nhân không cần dùng insulin trong lúc phẫu thuật

Bệnh nhân	Xử trí
Đái tháo đường kiểm soát tốt bằng chế độ ăn	Tránh dùng các dung dịch có chứa glucose trong lúc phẫu thuật Đo đường máu mỗi 4 - 6 giờ trong khi đang phẫu thuật
Đái tháo đường kiểm soát tốt bằng viên sulfonylurea hoặc metformin	Ngừng uống thuốc ngày trước phẫu thuật. Đo glucose mỗi 6 giờ trước, trong và sau phẫu thuật và dùng insulin thường tiêm dưới da khi cần để duy trì đường máu dưới 250 mg/dL Trong khi bệnh nhân đói, truyền dung dịch chứa glucose 5% khoảng 100mL/ giờ và tiếp tục cho đến khi bệnh nhân ăn được Đo mức đường máu mỗi 4 - 6 giờ (hoặc thường xuyên hơn khi có chỉ định) trong lúc phẫu thuật Tiếp tục liệu pháp làm hạ đường huyết bằng đường uống khi bệnh nhân trở lại chế độ ăn ban đầu

Bảng 1-12. Các phương pháp dùng insulin trong lúc phẫu thuật

Phương pháp	Dùng insulin	Dùng glucose đường TM	Theo dõi đường máu
Insulin tiêm dưới da	Một nửa đến 2/3 liều insulin thông thường được dùng vào buổi sáng của ngày phẫu thuật	Truyền dung dịch chứa glucose 5% với tốc độ ít nhất 100ml/giờ, bắt đầu vào sáng ngày phẫu thuật và tiếp tục cho đến khi bệnh nhân bắt đầu ăn được	Mỗi 2 - 4 giờ bắt đầu từ sáng ngày phẫu thuật
Insulin truyền tĩnh mạch trong dung dịch chứa glucose	Buổi sáng ngày phẫu thuật truyền dịch glucose 5 - 10% cứ 5 - 15 đơn vị insulin thường/lít dịch truyền với tốc độ 100ml/giờ. Cách này cung cấp 0,5 - 1,5 đơn vị insulin/giờ. Có thể cần bổ sung insulin khi cần để duy trì đường máu<250mg/dl		Mỗi 2 - 4 giờ trong khi truyền tĩnh mạch insulin
Truyền riêng insulin và glucose	Truyền insulin thường với tốc độ 0,5 - 1,5 đơn vị/giờ, điều chỉnh lại khi cần để duy trì đường máu<250mg/dl	Truyền dung dịch chứa glucose 5 - 10% ở tốc độ 100ml/giờ	Mỗi 24 giờ trong khi truyền tĩnh mạch insulin

Thay thế glucocorticoid

Các biến chứng phẫu thuật (chủ yếu là hạ huyết áp) do suy thượng thận tiên phát hoặc thứ phát ít gặp. Hiện vẫn còn chưa rõ liệu dùng glucocorticoid liều cao trong giai đoạn quanh phẫu thuật ở những bệnh nhân có nguy cơ thiểu năng vỏ thượng thận có làm giảm nguy cơ của những biến chứng này không. Trong thử nghiệm so sánh liệu pháp glucocorticoid liều cao với dùng đơn thuần kéo dài các thuốc glucocorticoid ở những bệnh nhân ức chế tuyến thượng thận thứ phát thấy không có sự khác biệt trong các biến chứng phẫu thuật. Vì vậy không có khuyến cáo áp dụng liệu pháp glucocorticoid vì lý do phẫu thuật. Cần thận trọng cân nhắc cách tiếp cận duy trì liều đối với những

bệnh nhân trong vòng một năm trước đã dùng tương đương 20mg prednisolon/ngày trong 1 tuần hoặc tương đương 7,5mg prednisolon/ngày trong 1 tháng vì có nguy cơ bị suy thượng thận. Chế độ thường dùng là 100mg hydrocortison đường tĩnh mạch mỗi 8 giờ, bắt đầu buổi sáng ngày phẫu thuật và tiếp tục trong vòng 48-72 giờ. Không cần thiết phải giảm dần liều. Sau đó những bệnh nhân đang điều trị duy trì bằng các corticosteroid cần tiếp tục dùng liều thông thường mà họ vẫn dùng.

Nhược giáp

Nhược giáp nặng có triệu chứng đi kèm với một số biến chứng phẫu thuật nặng nề, bao gồm hạ huyết áp trong lúc phẫu thuật, suy tim sung huyết, ngừng tim và tử vong. Nên trì hoãn phẫu thuật theo lịch ở những bệnh nhân nhược giáp nặng cho đến khi có thể đạt được thay thế hormon giáp đầy đủ. Ngược lại, những bệnh nhân nhược giáp nhẹ hoặc không có triệu chứng vẫn được phẫu thuật mà chỉ tăng nhẹ tỷ lệ hạ áp trong lúc phẫu thuật, không cần trì hoãn phẫu thuật trong tháng hoặc lâu hơn để đảm bảo thay thế hormon giáp đầy đủ.

BỆNH THẬN

Mặc dù tỷ lệ tử vong của đại phẫu thuật theo lịch là thấp (1-4%) ở những bệnh nhân suy thận mạn phụ thuộc vào lọc máu nhân tạo, nguy cơ của các biến chứng phẫu thuật, bao gồm tăng kali huyết, viêm phổi, quá tải thể tích và xuất huyết sau phẫu thuật, là tăng rõ. Tăng kali huyết sau phẫu thuật cần lọc máu cấp cứu ở 20-30% bệnh nhân, và viêm phổi sau phẫu thuật có thể gặp tới 20% bệnh nhân. Nên lọc máu cho những bệnh nhân này trong vòng 24 giờ trước phẫu thuật và nên đo mức điện giải huyết thanh ngay trước phẫu thuật và theo dõi sát trong giai đoạn hậu phẫu.

Nguy cơ tiến triển giảm rõ rệt chức năng thận, bao gồm cả suy thận cấp cần lọc máu, sau đại phẫu ước tính khoảng 2% đến 20%. Tử vong liên quan với suy thận cấp sau phẫu thuật chung, phẫu thuật mạch máu hoặc tim vượt quá 50%. Các yếu tố nguy cơ liên quan với huỷ hoại chức năng thận sau phẫu thuật được nêu ở bảng 1-13. Điều đặc biệt quan trọng là duy trì thể tích lòng mạch thích hợp trong suốt thời kỳ quanh phẫu thuật.

Bảng 1-13. Các yếu tố nguy cơ phát triển suy thận cấp sau phẫu thuật

Phẫu thuật động mạch chủ
Phẫu thuật tim
Bệnh mạch máu ngoại vi
Suy tim nặng
Hoàng đảm trước phẫu thuật
Thiểu năng thận mạn tính trước phẫu thuật
Tuổi > 70

Chăm sóc giai đoạn cuối 2

BS. Michael W. Rabow; BS. Robert V. Brody
BS. Lê Bích Thủy

GIAI ĐOẠN CUỐI ĐỜI

CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN CUỐI ĐỜI

Cuối cùng thì ai cũng phải chết. Ở nước Mỹ, xấp xỉ 2,3 triệu người chết mỗi năm. Dù đã có các thành công của tiến bộ y học thì cái chết vẫn không thể nào tránh khỏi, và các bác sỹ đang đấu tranh để kéo dài cuộc sống cần nhận biệt được khi nào cuộc sống chấm dứt để tiếp tục chăm sóc tốt cho các bệnh nhân của họ đến tận khi chết. Khi bản thân cái chết vẫn còn là một bí ẩn và trong khi việc chăm sóc cho cái chết vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ hay chưa được giảng dạy đầy đủ như là một phần của đào tạo y khoa, thì chăm sóc người bệnh giai đoạn cuối vẫn là một trách nhiệm quan trọng và là một cơ hội bổ ích cho các bác sỹ.

Các thuật ngữ "chăm sóc giai đoạn cuối", "chăm sóc cái chết" và "chăm sóc cuối cuộc đời" muốn nói đến một trọng tâm của sự chăm sóc toàn bộ người bệnh, người mà đang tiến dần đến cái chết hơn là một nỗ lực để chữa khỏi bệnh. Bởi vì việc này nhấn mạnh rằng quá trình chết là một phần của cuộc sống, nên sự diễn đạt "chăm sóc cuối cuộc đời" được ưa dùng và sẽ được sử dụng ở đây. Theo tiền đề y học, giai đoạn cuối cuộc đời có thể được xác định vào thời điểm khi mà cái chết, dù là do bệnh giai đoạn cuối, do bệnh cấp hoặc mạn tính, hay do chính tuổi tác, sẽ đến trong vòng vài tuần đến vài tháng và không thể kéo dài hợp lý hơn nữa bằng can thiệp y khoa.

Các bác sỹ có một vai trò quan trọng trong việc giúp đỡ các bệnh nhân hiểu được rằng cuộc sống của họ đang dần tắt. Trong khi một số bệnh, chẳng hạn như ung thư, tuân theo các dự đoán tiên lượng về diễn biến của bệnh và dự báo thời gian tử vong, thì các nguyên nhân tử vong phổ biến khác ở Mỹ, bao gồm bệnh tim, đột quỵ, bệnh phổi mạn tính, và sa sút trí tuệ lại có sự

biến thiên và khó có thể dự đoán tiên lượng. Với các tình trạng như thế, nghiên cứu lâm sàng, dữ liệu dịch tễ học, các hướng dẫn từ các tổ chức chuyên nghiệp (*) và các dụng cụ mô hình và dự đoán nghi thức dựa vào máy tính có thể sử dụng để giúp người bệnh xác định giai đoạn cuối cuộc đời của họ. Phải chú ý đến các dự đoán để còn giao tiếp với người bệnh. Dù chỉ là tỷ lệ thống kê trong khuôn mẫu trợ giúp, song một tiên lượng sống sót 1% trong 2 tháng có thể nghe vẫn dễ dàng chấp nhận đối với một bệnh nhân hơn là khi nghe thấy rằng họ chỉ có thời gian sống trung bình còn một ngày.

NHỮNG MONG ĐỢI TRONG GIAI ĐOẠN CUỐI

Những cảm nhận của người bệnh về giai đoạn cuối chịu ảnh hưởng bởi các mong đợi của họ về việc họ sẽ chết ra sao và ý nghĩa của cái chết là gì. Có rất nhiều người lo lắng họ sẽ chết như thế nào hơn là sợ chính cái chết. Người bệnh kể lại cảm giác lo sợ rằng họ sẽ chết trong đau đớn hoặc nghẹt thở, hoặc mất sự kiểm soát, sự khinh miệt, sự cô độc và trở thành gánh nặng cho gia đình họ. Tất cả các lo lắng này có thể giảm bớt đi khi có sự chăm sóc trợ giúp tốt của một nhóm người chăm sóc quan tâm.

Đối với hầu hết lịch sử của nhân loại, cái chết được nhìn nhận như là một phần tiến trình tự nhiên của cuộc sống. Tuy nhiên, với các tiến bộ công nghệ gần đây phục vụ việc giải quyết các vấn đề của giai đoạn cuối cuộc đời thì cái chết đã trở nên được "y học hóa". Cái chết không còn được nhìn nhận như là một sự kiện mang tính cá nhân và mang đặc điểm linh hồn sâu sắc đối với tình trạng của loài người, mà nó thường được xem là một thất bại của khoa học y học. Sự y học hóa cái chết có thể tạo ra hoặc làm tăng lên một cảm giác tội lỗi về sự thất bại trong ngăn ngừa cái chết. Cả công chúng và các bác sỹ đều cùng chối từ cái chết, cứu chữa người đang chết như là các bệnh nhân và coi cái chết như là một kẻ thù phải đấu tranh mãnh liệt trong bệnh viện hơn là xem nó như một hậu quả không thể tránh khỏi mà phải trải qua như một phần của cuộc đời tại gia đình. Gần đây ở Mỹ có xấp xỉ 80% người bệnh chết trong các bệnh viện hoặc trong các cơ sở chăm sóc dài hạn.

VAI TRÒ CỦA BÁC SỸ TRONG GIAI ĐOẠN CUỐI

Chăm sóc bệnh nhân giai đoạn cuối đòi hỏi các bác sỹ có các kỹ năng như các thầy thuốc làm nhiệm vụ thông thường: khai thác một bệnh sử đầy đủ,

(*) Thí dụ: Tổ chức dưỡng đường quốc gia (National Hospice Organization)

khám các dấu hiệu bệnh thực thể, chẩn đoán kỹ lưỡng các tình trạng có thể điều trị được, cung cấp kiến thức cho người bệnh, chia sẻ với họ trong lựa chọn quyết định, bày tỏ sự hiểu biết và chăm sóc. Các kỹ năng giao tiếp là quan trọng vô cùng. Đặc biệt, các bác sỹ phải trở thành các nhà chuyên gia trong việc đưa ra các thông tin xấu và rồi sau đó giải quyết các hậu quả của nó (bảng 2- 1).

Bảng 2- 1. Các gợi ý cách đưa các thông tin xấu cho bệnh nhân

Chuẩn bị vị trí và thời điểm thích hợp
Chú ý đến các nhu cầu thông tin cơ bản
Hãy thẳng thắn: tránh úp mở và bóng gió
Cho phép im lặng và thể hiện cảm xúc
Đánh giá và coi trọng giá trị các phản ứng của người bệnh.
Đáp ứng với các bất ổn và nguy cơ ngay tức khắc
Lắng nghe tích cực và bày tỏ cảm thông
Có được một nhận thức chung về vấn đề
Khẳng định sẽ giảm đau.
Đảm bảo sự theo dõi cơ bản và có các kế hoạch đặc biệt cho tương lai.

Ba nghĩa vụ cao hơn nữa của bác sỹ là trọng tâm trong vai trò của thầy thuốc vào thời điểm này.

Thứ nhất, các bác sỹ nhất thiết phải làm sao để xác định được, hiểu được, và làm giảm sự đau đớn cho bệnh nhân. Nỗi đau mà người bệnh phải trải qua lúc này là một sang chấn toàn bộ bao gồm nỗi khổ về thể xác, tinh thần, xã hội, hoặc tâm trạng. Một số tác giả tranh luận rằng khi cái chết gần kề sẽ gây ra nỗi khổ vì nó làm người ta mất cảm giác thống nhất hoặc vẹn toàn các khía cạnh vô hình. Nhân cách, quá khứ, các hiểu biết về văn hóa và chính trị, một loạt các mối quan hệ, cơ thể, bí mật cuộc đời, tương lai đã dự định, và là một số các cấu phần của một con người toàn vẹn, và bất cứ cấu phần nào trong số chúng đều có thể bị mất đi bởi bệnh tật, tàn tật và sự mất phối hợp ở giai đoạn cuối cuộc đời. Bằng cách hỗ trợ với sự hướng dẫn lại và nâng cao, cung cấp sự trợ giúp, đánh giá ý nghĩa, và cổ vũ về tinh thần, các bác sỹ có thể giúp cải thiện được nỗi đau của người bệnh và giúp cho bệnh nhân và gia đình bệnh nhân sống trọn vẹn trong giai đoạn này của cuộc đời.

Thứ hai, các bác sỹ chăm sóc người bệnh ở giai đoạn cuối có một bổn phận như là một người thúc đẩy hay xúc tác niềm hy vọng. Trong khi kết quả không thể nào xảy ra được (chẳng hạn như chữa khỏi ung thư quá phát sau các điều trị qui ước và thử nghiệm làm kiệt sức), thì niềm hy vọng có thể được xác định như là niềm tin của người bệnh vào cái mà vẫn còn có thể xảy ra. Tuy niềm hy vọng vào "sự khỏi bệnh kỳ diệu" có thể là thái quá và thậm chí có hại, thì niềm hy vọng làm giảm đau, hòa giải với những người thân yêu, phát hiện ra ý nghĩa trong phần còn lại của cuộc đời, và thay đổi trạng thái tinh thần là hoàn toàn có thể nâng đỡ họ ở giai đoạn cuối cuộc đời. Với các câu hỏi chẳng hạn như "Điều gì vẫn có thể xảy ra với bạn", "trước khi chết bạn mong ước điều gì", " Điều tốt đẹp nào có thể đến lúc này", các bác sỹ có thể giúp người bệnh vén bức rèm hy vọng, khám phá các mục đích đầy ý nghĩa và hiện thực, tăng cường nhận ra chúng.

Thứ ba, các cảm giác cô độc và sợ hãi của người bệnh phát sinh bởi cái chết đang đến gần đòi hỏi bác sỹ phải nói trực tiếp với người bệnh rằng sẽ tiếp tục chăm sóc trong suốt giai đoạn cuối của cuộc đời. Có lẽ nguyên lý cơ bản của chăm sóc giai đoạn cuối là hứa hẹn không bỏ rơi: một lời hứa của bác sỹ với người bệnh sẽ là một người bạn chăm sóc, hứa tìm nguồn lực để giải quyết vấn đề phát sinh và giảm sự đau đớn, lời hứa sẽ hướng dẫn bất kể lúc nào và chứng kiến những gì mà người bệnh trải qua thì khi đó mọi việc sẽ không thành vấn đề. Người bệnh đang chết cần các bác sỹ của họ để cho họ thấy sự hiện diện của chính mình, không nhất thiết để có khả năng giải quyết tất cả các vấn đề mà để nhận thấy và cảm nhận các khó khăn và đau khổ của người bệnh với thái độ trân trọng và cảm thông. Ở đỉnh điểm của nó, mối quan hệ giữa bác sỹ- bệnh nhân có thể là một đồng cảm lòng trắc ẩn và nhận thức của loài người.

CHĂM SÓC GIA ĐÌNH

Trong khi chăm sóc bệnh nhân giai đoạn cuối, các bác sỹ phải đánh giá cao vai trò trung tâm của gia đình, bạn bè, và các bạn tinh thần thường phải đương đầu với các cảm xúc mạnh như lo lắng, giận dữ, xấu hổ, buồn chán, và tội lỗi mà những người này đã trải qua. Trong khi những người khác có ý nghĩa với người bệnh có thể hỗ trợ và vỗ về bệnh nhân ở giai đoạn cuối, thì

nỗi đe doạ mất một người thân cũng có thể tạo ra hoặc để lộ ra sự đau đớn và kiệt quệ cho gia đình. Hơn nữa, các bác sỹ phải tạo cho gia đình người bệnh khả năng thích nghi với sự tác động tiềm tàng của bệnh: các trách nhiệm chăm sóc thể chất tích cực và các gánh nặng tài chính cũng như tăng các lo lắng, trầm cảm, bệnh mạn tính, và thậm chí tử vong.

Các bác sỹ có thể giúp các gia đình đương đầu với sự mất mát một người thân yêu đang sắp xảy ra (bảng 2- 2) và thường phải đàm phán giữa các nhu cầu phức tạp và các nhu cầu thay đổi của gia đình. Tìm một người có tiếng nói trong gia đình, điều khiển các cuộc họp gia đình sẽ cho phép tất cả cùng được nghe và dành thời gian để nhất trí có thể giúp bác sỹ làm việc hiệu quả với gia đình. Tuy nhiên, điều quan trọng phải nhớ rằng mức độ được để gia đình nhận các thông tin xấu, chia sẻ thông tin, và quyết định về y khoa chỉ do người bệnh xác định thích hợp. Bác sỹ có thể nói với bệnh nhân "tôi có thông tin mới quan trọng cần bàn với bạn. Khi chúng ta nói chuyện, bạn có muốn sự có mặt của ai nữa không?".

Bảng 2- 2. Các thái độ của bác sỹ có lợi cho các gia đình của các bệnh nhân đang sắp chết[1]

Giao tiếp đều đặn, thường xuyên, và kiên định
Giao tiếp phù hợp với nhu cầu
Tập trung tới các mong muốn của người bệnh
Chú ý đến sự bất ổn của bệnh nhân
Nhận biết xung đột trong gia đình.
Xoa dịu nỗi đau của gia đình
Hội tụ lại niềm hy vọng
Khuyến khích lập kế hoạch
Luôn luôn sẵn sàng
Liên hệ với gia đình sau cái chết

[1] Được phép trích của Bascom PB, Tolle SW từ:Care of family when the patient is dying. West J.Med 1995; 163 - 292.

CÁC HẠN CHẾ TRONG CHĂM SÓC Ở GIAI ĐOẠN CUỐI

Nhiều bác sỹ nhận thấy chăm sóc bệnh nhân ở giai đoạn cuối cuộc đời là một trong số các mặt xứng đáng nhất của thực hành. Tuy nhiên, làm việc với cái chết đòi hỏi sự dung nạp các thử thách nhất định, mơ hồ và dai dẳng nhất. Các bác sỹ phải ghi nhận và trân trọng các hạn chế của chính mình và chú ý đến các nhu cầu của bản thân họ để tránh trở nên bị nặng nề quá mức, bị căng thẳng quá hoặc bị kiệt quệ cảm xúc. Sự nhận biết cởi mở các cảm giác của bản thân họ có thể khiến cho các bác sỹ xử lý các cảm xúc của họ và có được các bước chăm sóc bản thân: hội ý và tham vấn cùng với các đồng nghiệp, rút lui, thư giãn, và phục hồi lại, đạt được sự hỗ trợ thân mật hoặc hỗ trợ về nghề nghiệp, hoặc thậm chí dưới các hoàn cảnh cực kỳ đặc biệt thì chuyển sự chăm sóc một bệnh nhân cho bác sỹ khác khi không thể đáp ứng nhu cầu của bệnh nhân lâu hơn nữa hoặc khi không thể tuân thủ các yêu cầu không hợp lý. Hơn nữa, chăm sóc bệnh nhân ở giai đoạn cuối không chỉ là trách nhiệm của các bác sỹ. Lý tưởng mà nói, các bác sỹ, y tá, nhân viên xã hội, các nhà tâm lý học, các nhà điều trị học (thể chất, nghề nghiệp, thể thao), các nhà dinh dưỡng, tu sĩ, và tình nguyện viên có thể phối hợp các nỗ lực của họ để chăm sóc các bệnh nhân và có thể trợ giúp lẫn nhau.

Các bác sỹ có thể bị hạn chế trong chăm sóc bệnh nhân giai đoạn cuối không chỉ bởi các đáp ứng cảm xúc của họ mà còn bởi một cảm nhận về bổn phận đạo đức. Mặc dù tranh cãi hiện nay trên khía cạnh đạo lý, hợp pháp và mang tính nghề nghiệp đối với vấn đề tự sát có sự hỗ trợ của bác sỹ còn vượt quá xa phạm trù của chương này, nhưng các bác sỹ cũng nên nhận thức được xu hướng bày tỏ "quyền được chết" ít nhất, phần nào đó, nhận thức được sự không thỏa mãn của người bệnh về cái mà mọi người được chăm sóc giai đoạn cuối. Hiện nay bản thân các bác sỹ phải tự quyết định trong phạm vi liên quan đến bối cảnh hợp pháp hạn chế quyền cá nhân họ có thể có trong chăm sóc người bệnh yêu cầu sự hỗ trợ để chết (ví dụ, tự tử với sự trợ giúp của bác sỹ), nhưng tất cả các bác sỹ hoàn toàn có thể đòi lại vai trò đặc quyền lâu dài và được chấp nhận hoàn toàn trong chăm sóc cái chết. Họ có thể làm như thế bằng sự cống hiến chính bản thân mình chứ không để ngăn cản các bệnh nhân của họ và bằng việc quan tâm thỏa đáng vào xử lý triệu chứng, nhậy cảm với các stress tâm lý và xã hội, sự hiện diện vô điều kiện và cởi mở đối với các thử thách tinh thần ở cuối cuộc đời.

KHUNG CẢNH VÀ CƠ CẤU CỦA SỰ CHĂM SÓC

NỀN TẢNG ĐẠO LÝ VÀ PHÁP LUẬT

Sự chăm sóc về thể chất cho các bệnh nhân ở giai đoạn cuối cuộc đời được hướng dẫn bằng các nguyên tắc đạo đức và luật pháp giống như trong các hình thức chăm sóc y khoa khác. Điều quan trọng nhất trong số các nguyên tắc này là phải nói thật, không ác ý, thương người, không áp đặt, công bằng, và phải biết đánh giá phân biệt. Những điều này là các nguyên lý cơ bản mà nhất thiết phải hướng dẫn các bác sỹ lâm sàng khi giúp đỡ người bệnh đưa ra các quyết định khó về chăm sóc, bao gồm cả các quyết định về việc ngừng và chối từ sự trợ giúp cũng như việc đẩy nhanh cái chết.

Có ba điều đáng lưu ý thêm về mặt đạo đức cần thiết trong chăm sóc giai đoạn cuối. Điều đầu tiên là các nguyên tắc đạo đức quan trọng có thể mâu thuẫn, đụng độ nhau. Ví dụ, trong khi một bệnh nhân có thể mong muốn một can thiệp y khoa đặc biệt thì bác sỹ có thể chối từ việc xúc tiến can thiệp nếu nó không có lợi cho điều trị. Hơn nữa, các bác sỹ không chắc chắn đưa ra việc điều trị theo yêu cầu của người bệnh nếu như việc làm đó đe doạ đến qui ước đạo đức của bản thân người thầy thuốc (dù chuyển bệnh nhân đến bác sỹ khác có thể thích hợp).

Điều thứ hai, mặc dù các bác sỹ và các thành viên trong gia đình thường có các phản ứng cảm xúc rất khác nhau để chống đối lại việc ngừng trợ giúp, ở đây có một sự đồng tâm rộng rãi trong số các nhà đạo đức học được hỗ trợ bởi tiền lệ hợp pháp về giá trị đạo đức tương đương của họ. Tương tự bệnh nhân cũng có quyền đòi ngừng các điều trị y học không mong muốn ngay khi chúng bắt đầu, giống như là họ chối từ các điều trị này từ đầu.

Điều thứ ba, đó là, nguyên tắc đạo đức "ảnh hưởng kép" lý giải rằng khả năng thúc đẩy cái chết đang lơ lửng là có thể chấp nhận được nếu như nó đến như là hậu quả không mong muốn của một ý định ban đầu là để làm người bệnh có được sự thoải mái và giảm đi sự đau đớn. Ví dụ, các liều morphin đủ hiệu lực có thể được dùng cho người bệnh để kiểm soát đau dù ở đây có một tác dụng tiềm tàng không mong muốn là làm ức chế hô hấp. Trong thực hành, hầu như bất kỳ một bác sỹ cũng luôn phải tìm một chế độ giảm đau hiệu quả mà không thúc đẩy nhanh cái chết.

CÁC ĐỊNH HƯỚNG TIẾN BỘ

Ở giai đoạn cuối cuộc đời, khi các lựa chọn của người bệnh về can thiệp y học có thể có ý nghĩa sống còn, thì phải nhấn mạnh đến nguyên tắc tự thân. Người trưởng thành có đủ năng lực hành vi và trí tuệ có quyền chối từ can thiệp y khoa ngay cả khi sự chối từ này có thể dẫn đến cái chết. Nhiều người tin rằng định mệnh còn tồi tệ hơn cả cái chết và họ sẵn lòng hy sinh một quãng đời để đổi lấy cuộc sống đảm bảo chất lượng.

Để làm tăng năng lực tự thân của người bệnh, các bác sỹ phải có bổn phận cung cấp cho người bệnh về các nguy cơ, lợi ích, các lựa chọn thay thế, và các kết quả chờ đợi ở các can thiệp y khoa trong giai đoạn cuối, chẳng hạn như hồi sức tim phổi, đặt ống nội khí quản và thông khí cơ học, thuốc tăng huyết áp, nhập viện và chăm sóc ở khoa hồi sức cấp cứu, nuôi dưỡng và bù nước đường truyền tĩnh mạch. Một điều đặc biệt quan trọng trong các thảo luận về chăm sóc giai đoạn cuối là bác sỹ phải khẳng định lại cho bệnh nhân về khả năng kiểm soát đau và các triệu chứng khác và thực hiện một cam kết rõ ràng là không được bỏ rơi người bệnh.

Các nghiên cứu đã cho thấy rằng cả bác sỹ và cả gia đình người bệnh đều không thể dự đoán tốt hơn là có cơ hội để biết được các mong muốn của người bệnh trong vấn đề chăm sóc cuối cuộc đời. Để biết được người bệnh của họ sẽ muốn gì khi cái chết đến, các bác sỹ phải thảo luận với các bệnh nhân về niềm hy vọng, các giá trị, các mong muốn, các triết lý, và các lựa chọn của họ trong chăm sóc cuối cuộc đời. Nghiên cứu đã chứng minh rằng hầu hết các bệnh nhân đã nghĩ về các vấn đề cuối cuộc đời, muốn thảo luận các vấn đề này với bác sỹ của họ, muốn bác sỹ đưa ra chủ đề, và cảm thấy dễ chịu hơn khi được thảo luận. Đáng tiếc, chỉ khoảng 15% bệnh nhân ngoại trú có các kiểu thảo luận này với các bác sỹ của họ.

Tính tự quyết của người bệnh có thể được đẩy mạnh hơn bằng cách sử dụng các định hướng tiến bộ (ví dụ: chúc thư hoặc ủy nhiệm chăm sóc) mà nhờ đó người bệnh bày tỏ các mong muốn của họ về việc đồng ý hay chống đối các can thiệp y khoa khi mà sau đó họ chuyển sang tình trạng mất tự chủ. Các định hướng tiến bộ, các tài liệu ràng buộc về mặt pháp lý đã có ở 50 bang trên nước Mỹ. Chúc thư nêu ra các mong muốn của người ký tên về việc đồng ý hoặc chống đối các can thiệp y khoa đặc biệt trong trường hợp người bệnh chuyển sang tình trạng mất tự chủ. Ủy nhiệm chăm sóc y tế hay còn gọi là quyền ủy nhiệm chăm sóc dài lâu sẽ là một văn bản linh hoạt hơn

cho phép một bệnh nhân chỉ định một người đại diện đưa ra quyết định, đó là người được tạo quyền hợp pháp đưa ra các quyết định y khoa cho người bệnh khi người bệnh trở nên không còn đủ năng lực.

Sự đại diện này sẽ nâng cao tính tự quản của người bệnh bởi vì người đại diện nhất định sẽ cố gắng để quyết định cái mà người bệnh đã mong muốn dựa trên các nguyện vọng, các giá trị, các triết lý đã được nói và viết của người bệnh. Khi không hiểu được cụ thể về cái mà một bệnh nhân đã muốn hoặc nếu không thể đưa ra một "phán quyết thay thế" đại diện cho người bệnh, thì người đại diện phải chịu trách nhiệm đưa ra các quyết định "có lợi nhất" cho người bệnh - đây là một tiến trình mơ hồ và khó khăn hơn rất nhiều.

Các bác sỹ nên hướng dẫn cho tất cả các bệnh nhân, lý tưởng nhất là trước giai đoạn cuối cuộc đời, về cơ hội để hình thành một định hướng tiến bộ. Đạo luật Người bệnh tự xác định của Liên bang năm 1991 yêu cầu rằng các bệnh viện và các cơ sở chăm sóc sức khỏe nhận các quỹ y tế phải thông báo cho người bệnh về các quyền của họ được lập ra một định hướng tiến bộ. Tuy nhiên, gần đây, chỉ khoảng 10% người dân trong nước Mỹ (bao gồm cả bác sỹ) là thực sự thực hiện các định hướng tiến bộ, và các nghiên cứu cho thấy rằng các bác sỹ thường không nhận biết hoặc lờ hẳn đi các định hướng tiến bộ của người bệnh.

CÁC CHỈ DẪN KHÔNG CỐ GẮNG HỒI SỨC

Các bác sỹ có thể khuyến khích bệnh nhân bày tỏ các mong muốn của họ đối với việc sử dụng hồi sức tim phổi. Đáng tiếc là hầu hết các bệnh nhân và nhiều bác sỹ lại không được thông báo hoặc được thông báo nhầm về đặc điểm và sự thành công của hồi sức tim phổi. Mặc dù sự miêu tả đáng khích lệ về hồi sức tim phổi trên phương tiện thông tin đại chúng, song chỉ khoảng 15% trong tổng số người bệnh đã trải qua hồi sức tim phổi sống sót để ra viện. Hơn nữa, trong số các nhóm bệnh nhân nào đó đặc biệt là những bệnh nhân có bệnh toàn thân không phải là bệnh tim khả năng sống sót để ra viện sau khi hồi sức tim phổi có thể bằng không hoặc rất nhỏ (bảng 2- 3).

Người bệnh có thể yêu cầu bác sỹ ra chỉ định rằng không cần phải thử hồi sức tim phổi (CPR- cardiac pulmonary resuscitation) cho họ. Mặc dù chỉ định này lúc đầu được xem như là một chỉ định "không hồi sức" (Do not resuscitate- DNR), song nhiều bác sỹ ngày nay thích dùng thuật ngữ "không cố gắng

hồi sức" (Do not attempt resuscitation-DNAR) hơn để nhấn mạnh một khả năng hồi sức thành công thấp.

Bảng 2- 3. Sống sót để ra viện sau hồi sức tim phổi của các bệnh nhân có các bệnh lý nền khác nhau[1]

Các tình trạng có tỷ lệ sống sót cao nhất	
Rung thất	26- 46%
Phản ứng thuốc hoặc quá liều	22- 28%
Loạn nhịp thất	19- 50%
Các tình trạng có tỷ lệ sống sót thấp nhất	
Bệnh ác tính [2]	0- 3,5%
Bệnh thần kinh	0- 6,7%
Suy thận	0- 10%
Bệnh lý hô hấp	0- 7%
Nhiễm trùng huyết	0- 7%
Nuôi dưỡng tại nhà	0- 1,7%
Ngừng tim phổi ngoài bệnh viện [3]	0,6%

[1]Trích có sửa đổi của Moss AH từ : Informing the patient about cardiopulmonary resuscitation; When the risks ou weigh the benefits. JGen Intern Med 1989.

[2]Sống sót chỉ 0% số bệnh nhân bị bệnh đã di căn trong 9 nghiên cứu đầu tiên.

[3] Nếu không thấy tự thở lại sau 25 phút hỗ trợ tim tích cực ngoài bệnh viện.

Ngoài các thống kê về tỷ lệ tử vong, các bệnh nhân quyết định lựa chọn CPR cũng còn được thông báo về các hậu quả có thể có khi sống sót sau một CPR. CPR có thể dẫn đến gẫy xương sườn và ở đây có một khả năng cao là phải cần các can thiệp tích cực khác, chẳng hạn như chăm sóc ở đơn vị hồi sức cấp cứu nếu CPR thành công.

Với một số bệnh nhân ở giai đoạn cuối cuộc đời, các quyết định về CPR không phải chỉ là sống hay chết mà còn là để quyết định xem họ sẽ chết ra sao. Các bác sỹ nên chỉnh lại quan niệm sai lệch rằng từ chối CPR trong các hoàn cảnh thích hợp là tương đương với việc không làm tất cả mọi việc, còn nước còn tát hay việc "để ai đó chết". Thường thì, CPR không cải thiện chất lượng cuộc sống người bệnh đang chết hay không thể thay đổi được tiên lượng của người bệnh. Khi mà quyền lợi sau cùng của người bệnh vẫn là để

đưa ra quyết định và giữ trong đầu các định kiến và các thành kiến của họ thì bác sỹ nên đưa ra các lời khuyên rõ ràng về chỉ định DNAR và theo cách này sẽ bảo vệ người bệnh sắp chết và gia đình họ khỏi các cảm giác tội lỗi và tránh khỏi nỗi đau đi kèm với các hy vọng mong manh. Sau cùng, các bác sỹ nên khuyến khích người bệnh và gia đình họ đưa ra các quyết định tích cực trước về cái gì là cần thiết trong chăm sóc giai đoạn cuối hơn là chỉ chú trọng đến cái gì không thực hiện được.

CHĂM SÓC CỦA DƯỠNG ĐƯỜNG

Trong khi hầu hết bệnh nhân chết trong bệnh viện, thì sự chăm sóc tốt cái chết lại không phải là mục đích trung tâm của hầu hết các bệnh viện. Thay vào đó, nó là trọng tâm của dưỡng đường, một cơ sở hay một chương trình được thiết kế để cung cấp một môi trường chăm sóc nhằm đáp ứng các nhu cầu về thể chất và tinh thần của người bệnh ở giai đoạn cuối. Chăm sóc dưỡng đường chú trọng đến người bệnh và gia đình hơn là bệnh tật và chú trọng đến việc đem lại sự thoải mái và giảm đau đớn cho người bệnh hơn là điều trị bệnh hay kéo dài cuộc sống. Các dưỡng đường cung cấp sự chăm sóc tích cực với mục đích giúp người bệnh sống tốt, cho đến khi chết.

Triết lý của dưỡng đường nhấn mạnh đến sự chăm sóc được định rõ, đến sự tiếp xúc của con người và một tiếp cận đồng đội đa ngành bao gồm các bác sỹ, điều dưỡng viên, các người hỗ trợ sức khỏe, các nhân viên xã hội, các nhà tâm lý, các nhà điều trị học (nội khoa, nghề nghiệp, giải trí), bác sỹ dinh dưỡng, giáo sỹ, và các tình nguyện viên. Chăm sóc dưỡng đường có thể bạo gồm cả sự sắp xếp thời gian nghỉ ngơi cho người chăm sóc trong gia đình và cung cấp các dịch vụ luật pháp, tài chính và dịch vụ khác. Trong khi sự chăm sóc của dưỡng đường được cung cấp trong các bệnh viện và các cơ sở nội trú, thì khoảng 80% các bệnh nhân nhận sự chăm sóc của dưỡng đường vẫn ở nhà, là nơi mà họ có thể được gia đình và nhân viên của dưỡng đường đến chăm sóc. Các bác sỹ chăm sóc sức khỏe ban đầu được khuyến khích rất nhiều để tiếp tục chăm sóc bệnh nhân của họ trong thời gian mà bệnh nhân nhận sự chăm sóc của dưỡng đường.

Người ta đã thấy chăm sóc dưỡng đường làm tăng sự hài lòng của người bệnh, làm giảm nỗi lo âu của gia đình và thậm chí là làm giảm giá thành tùy theo thời điểm chuyển người bệnh đến dưỡng đường. Trong khi chăm sóc dưỡng đường có thể là tiêu chuẩn thích hợp của chăm sóc cái chết, thì chỉ có

khoảng 15% tất cả bệnh nhân chết nhận được sự chăm sóc dưỡng đường (80% trong số họ là bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối). Chăm sóc dưỡng đường có khuynh hướng được sử dụng muộn trong giai đoạn cuối cuộc đời. Thời gian chăm sóc trung bình đối với người bệnh ở các dưỡng đường tại Mỹ chỉ khoảng 36 ngày, 15% bệnh nhân sẽ chết trong vòng 7 ngày sau khi bắt đầu nhận sự chăm sóc dưỡng đường.

Hầu hết các tổ chức dưỡng đường yêu cầu các bác sỹ ước tính khả năng sống sót của bệnh nhân để đáp ứng tiêu chuẩn dưới 6 tháng, bởi vì đây là một tiêu chuẩn có thể chọn được để tiếp nhận bảo hiểm chăm sóc y tế (một phúc lợi có từ năm 1982). Đáng tiếc là theo như được hướng dẫn gần đây, phúc lợi dưỡng đường không có sẵn cho những người vô gia cư, người cô đơn, hoặc với các tiên lượng cuối khó xác định được thời gian.

Rất nhiều mục đích của chăm sóc dưỡng đường, chẳng hạn như giảm sự đau đớn và chăm sóc người bệnh như là một con người, là thích hợp với chăm sóc y khoa truyền thống. Tuy nhiên, sự nhấn mạnh lên yếu tố con người được đưa ra nhiều hơn là sự chữa khỏi bệnh, sự am hiểu về cái chết và các vấn đề chết, sự cố gắng chăm sóc con người trong gia đình của họ làm cho dưỡng đường trở thành sự lựa chọn quan trọng đối với chăm sóc cấp diễn ở bệnh viện vào giai đoạn cuối. Nếu như thời kỳ đầu chăm sóc dưỡng đường thường được mô tả như là sự một chuyển tiếp từ chăm sóc tích cực sang chăm sóc làm dịu, nhưng chăm sóc dưỡng đường lại cung cấp sự chăm sóc hơn cả "chăm sóc tích cực", dù nó không được hướng đến việc thu được kết quả khỏi bệnh. Việc xem xét chăm sóc dưỡng đường như là một trong số nhiều nguồn lực có sẵn cho người bệnh giai đoạn cuối là thích hợp hơn. Đối với khi đang chết, thì "điều trị" viêm phổi bằng morphin và thuốc hạ sốt có thể lại phù hợp hơn là bằng các thuốc kháng sinh. Giúp đỡ người bệnh quyết định thời điểm có lợi cho bản thân họ khi tiếp nhận các nguồn lực chăm sóc dưỡng đường là một chức năng quan trọng đối với các bác sỹ thậm chí với cả các bác sỹ đang cung cấp các can thiệp y khoa chữa khỏi bệnh tích cực và năng nổ nhất.

CÁC VẤN ĐỀ VĂN HÓA

Sự kinh qua của mỗi cá thể với cái chết xuất hiện trong bối cảnh của một sự tương tác phức tạp giữa con người, triết lý, và các ảnh hưởng văn hóa, tín ngưỡng khác nhau, các truyền thống đạo đức, giới tính, tầng lớp, và văn hóa khác nhau hình thành nên các kiểu giao tiếp của người bệnh, họ khuây khỏa và được an ủi khi được thảo luận về các chủ đề riêng biệt, các mong

muốn về cái chết và các can thiệp y khoa, các quan điểm đối với kế hoạch phù hợp dành cho cơ thể của họ khi đã chết.

Các nghiên cứu đã chỉ ra các khác biệt trong sự hiểu biết và tín ngưỡng đối với các định hướng tiến bộ, làm đại thể, dâng hiến phủ tạng, chăm sóc dưỡng đường, và ngừng sự hỗ trợ giữa các bệnh nhân của các nhóm dân tộc khác nhau. Khi mà mỗi bệnh nhân phải được nhìn nhận như là một cá thể, thì sự hiểu biết về các tính chất văn hóa, các tín ngưỡng và sự tôn trọng các truyền thống dân tộc là các trách nhiệm quan trọng của bác sỹ chăm sóc bệnh nhân giai đoạn cuối, nhất là khi gốc văn hóa của bác sỹ và bệnh nhân khác nhau.

CÁC NHIỆM VỤ CỤ THỂ TRONG CHĂM SÓC GIAI ĐOẠN CUỐI

XỬ LÝ TRIỆU CHỨNG

Với bệnh nhân giai đoạn cuối cuộc đời, việc nâng cao tối đa chất lượng cuộc sống chứ không phải để trì hoãn cái chết là ưu tiên số một của chăm sóc. Trong bối cảnh này, các triệu chứng gây tàn tật và đau đớn phải được xem xét như các cấp cứu y khoa và phải được xử lý tích cực bằng việc thường xuyên phát hiện, đánh giá lại liên tục, và điều trị chuyên biệt.

Để việc làm giảm các triệu chứng gây đau đớn ở giai đoạn cuối thì không nên lưỡng lự, phân vân khi sử dụng các thuốc giảm đau hoặc an thần với liều thích hợp. Khi sử dụng các opioid phải nghĩ đến sự phụ thuộc thể chất, nhưng ở giai đoạn cuối cuộc đời, việc sử dụng các opioid để giảm đau và khó thở lại không còn liên quan với một nguy cơ nghiện tâm lý hoặc lạm dụng thuốc. Hơn nữa, nếu như được thông báo rõ ràng, bệnh nhân hoặc các đại diện của họ có thể quyết định để theo đuổi mục đích giảm đau tích cực ngay cả khi các điều trị được sử dụng này làm ngắn lại cuộc sống một cách không cố ý (ví dụ, có một "tác dụng kép").

Đau

Đau là một vấn đề hay gặp ở người bệnh giai đoạn cuối, có tới 75% bệnh nhân chết vì ung thư phải trải qua sự đau đớn và là điều mà nhiều người nói là họ sợ nhất về cái chết. Đau được điều trị kém ở giai đoạn cuối. Một nghiên cứu đã ghi lại rằng các bệnh nhân nhập viện vì bệnh nặng đã phải trải qua tình trạng đau vừa đến đau nặng trong một nửa thời gian của họ suốt ba ngày cuối của cuộc đời.

Chịu đựng đau còn gồm cả phản ứng cảm xúc của người bệnh. Đau là yếu tố chủ quan, thầy thuốc không thể xác định đau hay không đau đến nỗi nào nếu không hỏi người bệnh. Có cách đánh giá đau bằng hỏi người bệnh so với thang điểm đánh số và nhìn nét mặt của người đau (bảng 2-4).

Các hướng dẫn sử dụng thuốc giảm đau, và cách xử lý đau bổ trợ, không dùng thuốc đã được thảo luận trong chương 1 ở tập I. Mục đích của kiểm soát đau được quyết định rõ nhất bởi người bệnh. Trong khi một số bệnh nhân có thể mong muốn hoàn toàn không đau dù điều này đưa đến tình trạng an thần đáng kể, song hầu hết người bệnh lại muốn kiểm soát đau ở một mức mà vẫn cho phép kiên trì để đạt được kết quả được đặt ra cho tất cả các bệnh nhân. Các bác sỹ của dưỡng đường thông báo đều đặn một tỷ lệ thành công cao hơn 90% trong vấn đề giảm đau bệnh nhân giai đoạn cuối.

Bảng 2-4. Các thang bậc đánh giá đau

Số tỷ lệ

Không đau — Đau nhiều nhất

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Số tỷ lệ được qui ra thành lời và các mức thái độ

Cường độ đau	Mức độ diễn đạt bằng lời	Các thái độ không diễn đạt bằng lời
0	Không đau	Biểu lộ thư giãn, bình tĩnh
1- 2	Đau ít	Biểu lộ căng thẳng, stress
3- 4	Đau nhẹ	Cử động thận trọng, mặt cau có
5- 6	Đau vừa	Kêu van rầu rĩ, không yên
7- 8	Đau nặng	Khóc
9- 10	Đau trầm trọng	Có các biểu hiện trên với cường độ tăng

Các mức độ của mặt khi quan sát [1]

0 1 2 3 4 5

[1] Hình này rất tiện lợi đối với người bệnh không đọc được tiếng Anh và đối với các bệnh nhi. Trích có sửa đổ của Whaley L.Wong D từ Nursing Care of Infants and Children, 5th ed Mosby, 1995.

Ở đây không có liều cho phép tối đa đối với các chất chủ vận opioid chẳng hạn như morphin sulfat. Liều sẽ được tăng lên cho đến khi nào đạt được mục đích giảm đau, phải ghi nhớ rằng một số các thể đau nào đó (ví dụ, đau do bệnh lý thần kinh) có thể đáp ứng tốt hơn với các tác nhân khác mà không phải là opioid. Tuy nhiên, khi tăng liều các opioid là đã tăng mức độ khó khăn trong điều trị với ba tác dụng phụ chính của opioid phải được tính đến. Xử lý táo bón và nôn sẽ được trình bày ở phần dưới. Tình trạng an thần có thể bằng các opioid, song sự dung nạp các tác dụng an thần có thể tiến triển trong vòng 24- 72 giờ. Trạng thái an thần xuất hiện điển hình trước tình trạng ức chế hô hấp đáng kể. Nếu vấn đề xử lý trạng thái an thần được đặt ra, thì có thể dùng dextroamphetamin (2,5- 7,5mg uống 6 giờ một lần) hoặc methylphenidat (5- 10 mg uống 8- 12 giờ một lần), dùng sớm trong ngày.

Khó thở

Khó thở là một cảm nhận chủ quan về sự khó khăn khi thở và có thể có đặc trưng riêng tùy từng người bệnh như biểu hiện thở khó, thở nông, hoặc một cảm giác nghẹt thở. Khó thở hay gặp ở bệnh nhân giai đoạn cuối, có tới một nửa bệnh nhân ốm nặng có thể phải kinh qua tình trạng khó thở nặng.

Điều trị khó thở thường được hướng trước tiên đến nguyên nhân cơ bản, mà có thể liên quan đến viêm phổi, nghẽn mạch phổi, tràn dịch màng phổi, co thắt phế quản, tắc nghẽn khí quản, bệnh thần kinh cơ, hạn chế hoạt động của lồng ngực hoặc thành bụng, thiếu máu cục bộ tim, suy tim sung huyết, hội chứng tĩnh mạch chủ trên, hoặc thiếu máu nặng.

. Ở giai đoạn cuối cuộc đời, khó thở thường được chữa một cách không đặc hiệu bằng các opioid. Morphin tận dụng tức thì, được ưa dùng qua đường uống hay đường miệng, điều trị khó thở hiệu quả và điều trị điển hình ở các liều thấp hơn so với các liều cần thiết để làm giảm đau trung bình. Oxy bổ xung có thể là hữu ích cho bệnh nhân khó thở bị giảm oxy không khí thở vào cũng như có thể cung cấp lợi ích chủ quan đối với các bệnh nhân khó thở khác. Tuy nhiên, đôi khi không chịu được một canun mũi và một mặt nạ, và không khí trong lành từ một cửa sổ hoặc từ một cái quạt có thể lại làm sự giảm bệnh được tốt. Việc sử dụng thận trong các thuốc an thần nhẹ và các phương pháp giảm lo âu chẳng hạn như các kỹ thuật thư giãn không dùng thuốc như thiền và phương pháp hình dung có hướng dẫn có thể có ích lợi đối với một số bệnh nhân.

Buồn nôn và nôn

Buồn nôn và nôn là các triệu chứng hay gặp và gây khổ sở cho người bệnh. Cũng như đau, việc xử lý buồn nôn có thể thực hiện được tối đa bằng cách cho uống thuốc trong suốt 24 giờ. Sự hiểu biết về bốn nguồn cơ bản tác động lên chính trung tâm nôn có thể giúp hướng dẫn điều trị (xem chương 13 ở tập I).

Vùng kích ứng hóa thụ thể có thể bị kích thích bởi các thuốc nào đó (ví dụ: morphin, các thuốc giảm đau chống viêm không steroid), các sai lệch chuyển hóa và các tác nhân hóa trị liệu. Nôn đi kèm với một opioid đặc biệt có thể tránh được bằng cách thay thế một liều giảm đau tương đương một opioid khác hoặc dùng dạng thuốc tác dụng kéo dài. Ngoài các chất chống nôn khác đối kháng dopamin được liệt kê trong bảng 13- 2 ở chương 13, tập I, các thuốc đó có tác dụng phong bế vùng bị kích ứng, thì haloperidol (0,5- 5 mg, uống 4- 6 giờ/lần) cũng được sử dụng phổ biến.

Nôn mửa có thể do sự kích thích các dây thần kinh hướng ngoại biên. Cho bệnh nhân ăn các lượng nhỏ thức ăn chỉ khi họ đói có thể ngăn chặn buồn nôn và nôn. Nuôi ăn qua sonde mũi dạ dày có thể đem đến sự giảm nhẹ nôn, nhưng sẽ kết hợp với táo bón, liệt nhẹ dạ dày, hoặc tắc đầu ra của dạ dày, có thể dùng thêm các thuốc xổ, các thuốc tiền vận động (metoclopramid 10- 20mg uống hoặc tĩnh mạch 4 lần một ngày; hoặc cisaprid, 10 mg uống 4 lần một ngày), và một liều cao các corticosteroid khi điều trị xác định hơn. Điều trị với liều cao các corticosteroid (ví dụ: dexamethason, 20 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch), ondansetron (8mg uống 3 lần mỗi ngày), hoặc cyclizin (5 mg uống 8 giờ một lần) có thể có hữu ích với buồn nôn và nôn do bệnh của các cơ quan trong bụng hoặc chậu hông.

Tăng áp lực nội sọ có thể gây nôn và có thể giảm được với liều cao các corticosteroid hoặc xạ trị sọ não làm dịu. Nôn mửa do rối loạn tiền đình có thể điều trị được bằng các thuốc kháng tiết cholin và các thuốc kháng histamin (xem bảng 13-2 ở tập I). Tác dụng có lợi của benzodiazepin đối với nôn có thể xuất phát chính trừ các tác dụng an thần và mất trí nhớ của thuốc trong việc hình thành nôn sớm chứ không phải chúng có tác dụng như một thuốc chống nôn nguyên phát. Nhiều bệnh nhân nhận thấy dronabinol (2,5- 20mg, uống 4- 6 giờ một lần) có ích trong việc xử lý nôn và buồn nôn.

Táo bón

Sử dụng thường xuyên các opioid, chế độ ăn nghèo nàn, và không hoạt động thể chất làm cho táo bón trở thành một vấn đề phổ biến trong giai đoạn cuối. Các bác sỹ phải thẩm tra mọi đại tiện khó và không thường xuyên. Táo bón là một nguyên nhân gây các bất ổn và khổ đau đáng kể cho người bệnh mà có thể điều trị được (xem chương 13, tập I).

Có thể ngăn ngừa được hoặc làm giảm táo bón nếu như người bệnh có thể tăng hoạt động của họ và tăng lượng chất xơ và dịch trong chế độ ăn vào cơ thể. Các lưu ý đơn giản chẳng hạn như che giữ cho kín đáo khi đại tiện, giữ cho thời điểm đi toilet không bị rối loạn, và có được một cái ghế đại tiện hơn là một cái bô có thể là những vấn đề quan trọng với người bệnh.

Với người bệnh đang dùng các opioid, thì việc tiên đoán và phòng ngừa táo bón là quan trọng. Một chế độ giữ ruột bằng các chất làm mềm phân (docurate) và các chất kích thích (bisacodyl hoặc renna) nên được dùng khi bắt đầu điều trị bằng opioid. Lactulose, sorbitol, magnesi citrat, và các dung dịch thụt có thể dùng thêm khi cần (bảng 2-5)

Bảng 2- 5. Xử lý táo bón bằng thuốc

Các thuốc xổ cả khối [1]	
Bột cám	1- 2 muỗng canh uống vào giờ đi ngủ hoặc 2 lần /ngày
Sợi cây mã đề bọc chết	3g uống vào giờ đi ngủ hoặc uống 3 lần/ngày
Các thuốc nhuận tràng thẩm thấu	
Lactulose	15- 60 mg uống 1- 3 lần/ngày
Sorbitol	15- 60 ml uống 1- 3 lần/ngày
Magnesi hydroxid	15- 10 mg uống 1- 3 lần/ngày
Magnesi citrat	Uống 8 ao xơ hàng ngày
Natri phosphat	30 ml uống hàng ngày, có thể uống nhắc lại một lần
Các thuốc tẩy	
Docusat natri	50- 300 mg uống vào giờ đi ngủ hoặc uống 3 lần/ngày[2]
Các chất kích thích	
Bisacodyl	5- 15 mg uống vào giờ đi ngủ hoặc uống 3 lần hàng ngày hoặc 10- 20 mg thụt trực tràng vào giờ ngủ
Senna	5- 15 mg uống vào giờ ngủ hoặc 3 lần/ngày
Các can thiệp khác	
Đan glycerin đặt hậu môn	
Thụt nước muối, nước vòi, dầu, nước xà phòng, hoặc sữa và mật mía.	
Móc phân lên qua chật [3]	

(1) Tránh dùng ở hầu hết người bệnh và bệnh nhân bị tắc ruột hoặc phân bị nêm chặt.

(2) Tác động chủ yếu như là một chất làm mềm phân

(3) Nên thụt bằng dầu trước, bôi trơn đủ, dùng trước một thuốc giải lo âu.

Mê sảng và kích động

Nhiều bệnh nhân giai đoạn cuối đã chết trong một tình trạng mê sảng, đây là một rối loạn ý thức và là sự biến đổi trong nhận biết tiến triển trong một thời gian ngắn và biểu hiện bằng sự mất nhận biết, ảo tưởng, ảo giác, các rối loạn chu kỳ thức tỉnh (ví dụ: trạng thái hoàng hôn), rối loạn tâm thần vận động (ví dụ ngủ lịm, bứt rứt không yên), và rối loạn tình khí (ví dụ: sợ hãi, lo âu).

Sự chăm sóc cẩn thận, sự an toàn của người bệnh và các chiến lược không dùng thuốc sẽ giúp người bệnh vẫn còn định hướng được (thời gian, thời biểu, môi trường quen thuộc, sự khẳng định lại và sự định hướng lại từ những người chăm sóc) có thể hiệu quả đối với việc ngăn ngừa hoặc xử lý trạng thái mê sảng không đáng kể. Một số bệnh nhân mê sảng có thể "bị lú lẫn rất ngộ nghĩnh", và một quyết định của gia đình người bệnh và bác sỹ không điều trị mê sảng có thể là đúng.

Tuy nhiên, hay gặp hơn đó là mê sảng giai đoạn cuối gây khổ sở cho người bệnh, gia đình và đòi hỏi phải được điều trị. Mê sảng có thể gây ảnh hưởng đến khả năng cảm nhận của gia đình để an ủi người bệnh và có thể làm cho người bệnh không thể nhận ra và báo cáo lại các triệu chứng quan trọng.

Mặc dù có nhiều nguyên nhân gây mê sảng có thể khắc phục được (xem chương 8), nhưng việc xác định và điều trị nguyên nhân ở giai đoạn cuối cuộc đời thường lại đơn giản chỉ là vấn đề chú ý đến sự lựa chọn và liều dùng các thuốc có hoạt tính tâm thần.

Khi nguyên nhân của mê sảng không thể xác định được, không điều trị được, hoặc không thể hiệu chỉnh đủ nhanh được thì có thể điều trị triệu chứng của mê sảng bằng các thuốc an thần và các benzodiazepin. Haloperidol là thuốc hay được sử dụng với liều 1- 10 mg uống, tiêm dưới da, tiêm bắp cơ, hoặc tiêm tĩnh mạch hai hoặc ba lần một ngày, song có thể có các tác dụng phụ đáng kể với hệ ngoại tháp. Thioridazin (bắt đầu với liều 25 mg uống ba lần một ngày) và risperidon (1- 3 mg uống hai lần một ngày) có thể hữu ích trong mê sảng, nhưng chúng chỉ có sẵn dưới dạng uống.

Các benzodiazepin chẳng hạn như lorazepam (0,5- 2 mg uống, ngậm dưới lưỡi, tiêm dưới da, hoặc tiêm tĩnh mạch 4- 6 giờ một lần) có thể có ích như là một thuốc bổ trợ cho các thuốc an thần kinh ở trên, đặc biệt trong vấn đề giải quyết sự lo âu. Khi mê sảng kháng lại điều trị và vẫn tiếp tục không thể dung nạp thì có thể phải cần thuốc giảm đau an thần như midazolam (0,5- 5 mg/giờ tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch) hoặc các barbiturat và có thể thu được kết quả nhanh.

DINH DƯỠNG VÀ BÙ DỊCH

Gần đây, sự nhận biết của các bác sỹ dưỡng đường về các lợi ích y học tiềm tàng đối với việc ngừng hay tiếp tục bù dịch và nuôi dưỡng nhân tạo (bao gồm muôi ăn qua ống thông, dinh dưỡng ngoài đường tiêu hoá và truyền dịch tĩnh mạch) ở giai đoạn cuối cuộc đời mà không gây ra hoặc làm tăng sự bất ổn của người bệnh ngày càng tăng.

Khi không có sự nuôi dưỡng, thời gian kéo dài cuộc sống của người bệnh được xác định phần nhiều là dựa vào dự trữ mỡ của người bệnh. Một người trưởng thành bình thường đã được nuôi dưỡng tốt có thể hi vọng sống được 70 ngày nhờ sự tiêu hủy calo dự trữ. Ở giai đoạn cuối cuộc đời, cho ăn khi không đói và dinh dưỡng nhân tạo sẽ đi kèm với một số các biến chứng tiềm tàng. Ép ăn có thể gây buồn nôn, nôn ở người bệnh và sẽ dẫn đến ỉa chảy trong tình trạng kém hấp thu. Nuôi dưỡng có thể làm tăng tiết dịch đường miệng và đường thở nên có nguy cơ bị nghẹt thở, sặc, và khó thở. Nuôi ăn qua ống thông mũi dạ dày hoặc qua ống mở dạ dày và dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa hoàn toàn tạo cho người bệnh các nguy cơ nhiễm trùng, chảy máu cam, tràn khí vùng phổi, rối loạn điện giải và sặc, đồng thời cũng phải ngăn giữ người bệnh mê sảng để phòng ngừa bít tắc catheter và ống thông.

Nếu như nhịn đói có thể làm người bệnh bị yếu, ngủ lịm, và lãnh đạm thì việc ngừng dinh dưỡng ở giai đoạn cuối chỉ gây đói hoặc tình trạng nguy cấp không đáng kể. Người bệnh thường không thấy đói khi bị thiếu hoàn toàn năng lượng và tình trạng tăng ceton huyết liên quan thiếu năng lượng sẽ tạo cảm giác khỏe, giảm đau, và khoan khoái nhẹ. Tuy nhiên, chỉ cần đưa vào cơ thể các lượng nhỏ carbonhyrat (như dung dịch dextrose tĩnh mạch 5%) sẽ chặn được sản xuất ra ceton và có thể làm cùn các tác dụng tích cực của việc nhịn đói hoàn toàn.

Ngừng cung cấp dịch có thể dẫn đến chết trong một vài ngày đến một tháng. Chất lượng cuộc sống của người bệnh ở giai đoạn cuối có thể phải chịu ảnh hưởng không mong muốn bởi dịch bổ sung do sự phân bố của nó và do sự tiết dịch đường thở (gây sặc hoặc "tiếng nấc hấp hối"), đa niệu, và tiến triển hoặc trầm trọng cổ trướng, tràn dịch màng phổi hoặc các tràn dịch khác, phù ngoại biên và phù phổi.

Mặc dù vẫn chưa rõ ràng là ở chừng mực nào thì việc từ chối cung cấp dịch ở giai đoạn cuối sẽ tạo ra một cảm giác khó chịu vì khát, song với bất kỳ

cảm giác khát nào như thế thì có thể làm giảm đơn giản bằng cách làm ẩm miệng. Các miếng nước đá, kẹo cứng, miếng gạc, hoặc một dung dịch có các thành phần bằng nhau gồm dung dịch nystatin, lidocain nhớt, diphendydramin và dung dịch súc miệng có bạc hà là rất hữu ích.

Mỗi người bệnh ở giai đoạn cuối cuộc đời đều có quyền từ chối cung cấp dinh dưỡng và dịch. Tuy nhiên, việc cung cấp hoặc ngừng thức ăn hoặc nước qua đường miệng không chỉ đơn thuần là một quyết định y học bởi vì làm như thế có thể có ý nghĩa xã hội và văn hóa sâu sắc đối với người bệnh, gia đình, và bác sỹ. Việc ngừng cung cấp dinh dưỡng và dịch qua ruột hoặc ngoài đường tiêu hóa phải vượt qua thách thức với quan niệm rằng việc nuôi dưỡng là một cách biểu lộ của lòng trắc ẩn và tình yêu. Trên thực tế, người bệnh ở giai đoạn cuối, đã lựa chọn việc ngừng việc cung cấp dịch và dịch dưỡng lẽ ra không nhất thiết là phải chịu đựng đói và khát. Có thể động viên gia đình và bè bạn giãi bày tình yêu và sự chăm sóc theo các cách khác hơn là những nỗ lực nhồi ăn hay truyền bù dịch và dinh dưỡng đường tiêm truyền cho người bệnh.

NGỪNG SỰ TRỢ GIÚP

Yêu cầu ngừng chăm sóc từ những bệnh nhân đã nắm được tình hình đầy đủ và còn đủ năng lực hoặc từ những người đại diện của người bệnh phải được tôn trọng. Bác sỹ nhận được các yêu cầu như thế phải ghi nhận và khám phá ý nghĩa của sự biến đổi này đối với các mục đích chăm sóc sức khỏe. Hay nói một cách khác, bác sỹ có thể xác định một cách đơn phương rằng sự can thiệp y khoa thêm nữa là không thích hợp về mặt y học, ví dụ tiếp tục chạy thận nhân tạo ở một bệnh nhân sắp chết vì suy yếu nhiều cơ quan. Trong những trường hợp như thế, ý định của bác sỹ nhằm ngừng một can thiệp cụ thể nào đó phải được làm sáng tỏ với bệnh nhân và gia đình người bệnh. Nếu như có sự bất đồng ý kiến về phép tắc nghề nghiệp thì phải tìm kiếm sự hỗ trợ của một ủy ban đạo đức thuộc tổ chức nào đó.

Việc ngừng các can thiệp kéo dài sự sống chẳng hạn như thông khí cơ học phải được tiếp cận cẩn thận để tránh sự đau đớn không cần thiết cho người bệnh cũng như sự kiệt quệ đối với người chăm sóc. Các bác sỹ phải nói cho người bệnh và gia đình họ biết về tiến trình của các sự kiện sẽ xảy ra và sự khó khăn trong vấn đề xác định chính xác thời điểm chết sau khi ngừng trợ giúp. Các thuốc an thần và giảm đau phải được sử dụng với liều hiệu quả và

ở các khoảng thời gian thích hợp để đảm bảo sự dễ chịu cho người bệnh cho dù có các nguy cơ ức chế hô hấp hoặc tăng huyết áp. Scopolamin, 10μg/giờ tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch, là hữu ích để kiểm soát sự tăng tiết đường hô hấp và "tiếng nấc hấp hối". Bảng 2- 6 cung cấp các chỉ dẫn ngừng thông khí cơ học.

Bảng 2- 6. Các chỉ dẫn khi ngừng thông khí cơ học [1]

1. Ngừng các thuốc hoạt mạch và các thuốc khác không liên quan đến sự bất ổn của người bệnh, chẳng hạn như các kháng sinh, dịch tĩnh mạch, các phương pháp chẩn đoán.
2. Ngừng các thuốc chẹn thần kinh cơ.
3. Dùng các opiod hoặc các thuốc an thần để loại trừ tình trạng nguy cấp. Nếu chưa dùng an thần, thì bắt đầu bằng Fentanyl 10 μg (hoặc morphin sulfat 10 mg) tiêm tĩnh mạch một lần cả khối và truyền tĩnh mạch Fentanyl 100 μg trong một giờ (hoặc morphin sulfat 10 mg/giờ qua đường tĩnh mạch).

   Tình trạng nguy cấp biểu hiện qua các dấu hiệu nhịp thở > 24, xuất hiện thương tổn đỏ ở mũi, sử dụng cơ hô hấp phụ, nhịp tim tăng trên 20%, huyết áp tối đa tăng trên 20%, mặt nhăn nhó, tay nắm chặt.
4. Giảm FiO_2 xuống bằng không khi phòng và giảm PEED về tới O cm H_2O.
5. Quan sát bệnh nhân để phát hiện tình trạng nguy cấp

   Nếu bệnh nhân bị nguy cấp, tăng opiod bằng cách nhắc lại liều tiêm tĩnh mạch cả khối và tăng tốc độ truyền lên bằng với truyền 50 μg Fentanyl (hoặc 5 mg morphin sulfat)[2], sau đó quay trở lại quan sát theo dõi người bệnh.

   Nếu bệnh nhân không bị nguy cấp, đặt tay lên bộ phận hình chữ T tiếp tục quan sát theo dõi.

   Nếu vẫn không bị tình trạng nguy cấp thì rút ống cho người bệnh và tiếp tục quan sát.

[1] Được phép trích sửa đổi theo San Francisco General Hospital Guidelines for Withdrawal of Mechanical Ventilation/Life support.

[2] Hỗ trợ thông khí có thể được tăng cho tới khi các opioid bổ sung có tác dụng.

CÁC VẤN ĐỀ TÂM LÝ XÃ HỘI VÀ TINH THẦN

Cái chết không phải là ngoại lệ hay thậm chí xét về cơ bản nó là một sự kiện sinh học. Nó là một kinh nghiệm bản thân rất riêng tư với các ý nghĩa sâu sắc về tâm lý, ý nghĩa giữa con người với con người và sự tồn tại. Với nhiều người ở giai đoạn cuối cuộc đời, triển vọng về một cái chết sắp xảy ra kích thích một sự đánh giá sâu sắc và khẩn cấp về cá tính, chất lượng mối quan hệ của họ và ý nghĩa, mục đích sự tồn tại của họ. Như Ira Byock đã quan sát, trong khi các triệu chứng thực thể là "sự ưu tiên số một" trong chăm sóc người bệnh giai đoạn cuối, thì "mục đích sau cùng" lại là giúp người bệnh chết tốt hơn.

Các thử thách về tâm lý

Năm 1969, Elisabeth Kübler- Ross đã xác định 5 giai đoạn hay 5 kiểu cảm xúc tâm lý mà người bệnh giai đoạn cuối có thể phải trải qua: chối từ và sống tách biệt, giận dữ, thương lượng, trầm cảm và chấp nhận. Không phải người bệnh nào cũng đều phải trải qua các cảm xúc này và không nhất thiết là tiến triển theo trình tự này. Ngoài 5 giai đoạn này ra là các thử thách không ngừng về sự lo lắng và sợ hãi còn chưa biết rõ. Thông tin đơn giản, lắng nghe, khẳng định và hỗ trợ có thể giúp người bệnh vượt qua các thử thách tâm lý này. Liệu pháp tâm lý và nhóm trợ giúp cũng có thể có ích lợi tốt.

Các thử thách về mặt xã hội

Ở cuối cuộc đời, người bệnh phải được khuyến khích để tháo bỏ các ràng buộc cá nhân, nghề nghiệp, và công việc. Điều này có thể bao gồm cả việc hoàn tất công việc quan trọng hoặc các dự án cá nhân, phân chia tài sản viết di chúc, và bố trí việc tang lễ và chôn cất.

Triển vọng về cái chết thường thôi thúc người bệnh kiểm tra chất lượng các mối quan hệ giữa người với người, bao gồm cả mối quan hệ của họ với bác sỹ. Cái chết có thể tăng thêm nhu cầu của bệnh nhân đối với sự chăm sóc nhận được từ bác sỹ, làm nổi bật sự ràng buộc không chối bỏ được của bác sỹ và nhu cầu của người bệnh về sự cảm thông và lòng trắc ẩn của bác sỹ.

Nỗi lo lắng về các mối quan hệ bất hòa hay "công việc không bao giờ tận hết" với những người này sẽ có ý nghĩa khác và sự quan tâm đến vấn đề hòa giải có thể ở mức độ tột bậc đối với người sắp chết. Ở giai đoạn cuối cuộc đời, dù là các mối quan hệ với người khỏe cũng phải đạt được đầy đủ (xem bảng 2- 7).

Bảng 2- 7. Năm lời bày tỏ để hoàn chỉnh các mối quan hệ quan trọng giữa người với người[1]

(1) "Tha thứ cho tôi "	(một lời bày tỏ về sự hối hận)
(2) Tôi tha thứ cho rồi	(biểu thị sự chấp thuận)
(3) Cảm ơn	(bày tỏ sự biết ơn)
(4) Tôi yêu anh/chị...	(bày tỏ sự yêu mến)
(5) Tạm biệt	(từ biệt ra đi).

[1] Nhận xét của bác sĩ Ira R Byock

Các thử thách về mặt tinh thần

Tinh thần là những nỗ lực để hiểu và chấp nhận ý nghĩa cơ bản của cuộc sống, các mối quan hệ của mỗi người với bản thân và với người khác, vị trí của mỗi người trong vũ trụ và khả năng của một "đấng tối cao" trong vũ trụ. Tinh thần được phân biệt với bất kỳ thói quen tin ngưỡng đặc biệt hay các niềm tin bất kỳ nào và nhìn chung nó được xem xét như là một mối quan hệ của loài người trong vũ trụ.

Có lẽ tại bởi một sự chăm sóc duy nhất không thích hợp với thách thức sinh học của việc lường trước được cái chết hoặc có lẽ do các cảm giác bất ổn hay bất lực mà các bác sỹ thường bỏ qua các mối quan tâm về tinh thần của người bệnh hoặc chuyển các vấn đề quan trọng này theo phản xạ đến các bác sỹ tâm lý hoặc những người chăm sóc khác (y tá, nhân viên xã hội, tu sĩ).

Tuy nhiên, các thử thách tồn đọng trong cái chết lại chính là hạnh phúc của con người ở giai đoạn cuối và là mối quan tâm thực sự của các bác sỹ. Trong khuôn khổ một mô hình chăm sóc y học về tâm sinh lý học tinh thần, các bác sỹ có thể làm nhiều hơn cả việc chỉ cung cấp sự dễ chịu đơn giản về thể xác và kiểm soát các triệu chứng phiền toái. Các bác sỹ có thể giúp người bệnh chết tốt hơn, bằng cách cung cấp sự chăm sóc trên tổng thể con người, giúp người bệnh dễ chịu về thể xác và trợ giúp về mặt xã hội bằng cách tạo điều kiện để họ phát hiện ra ý nghĩa độc nhất của bản thân họ trong thế giới và một sự chấp nhận cái chết như là một phần của cuộc đời.

Không giống như các bệnh thực thể chẳng hạn như nhiễm trùng và gãy xương mà thường yêu cầu điều trị bằng một can thiệp của bác sỹ, các lo lắng bận tâm về tinh thần của người bệnh thường chỉ cần sự chú ý của bác sỹ, sự lắng nghe và sự làm chứng của họ. Các bác sỹ nên có thói quen hỏi người bệnh về mối quan tâm tinh thần của họ và hỏi xem họ có mong muốn thảo luận điều gì không? Ví dụ, có thể hỏi người bệnh "anh/ chị có bận tâm về điều gì trong lòng không?", tóm lại đó là các giao tiếp mà bác sỹ thể hiện được sự quan tâm của mình đến toàn thể những điều mà người bệnh trải qua và tạo ra một cơ hội để người bệnh chia sẻ những cảm nhận về cuộc sống nội tâm của họ. Các câu hỏi mà tạo nên một "tổng quan các mối quan hệ" đang tồn tại được trình bày trong bảng 2- 8.

Chăm sóc các mối lo âu về tinh thần của người bệnh có nghĩa là phải đòi hỏi sự lắng nghe chăm chú kỹ lưỡng các câu chuyện của họ. Nói chuyện sẽ đem đến cho người bệnh cơ hội để nói ra cái điều có ý nghĩa với họ và gỡ bỏ

cho họ một số điều ẩn khuất. Gợi ý người bệnh chia sẻ câu chuyện của họ với các thành viên trong gia đình họ, ghi câu chuyện của họ vào băng hình hoặc băng âm, làm một quyển album ảnh, tổ chức một cuốn sách dán tranh ảnh hoặc viết một tự truyện có thể làm cho cuộc nói chuyện dễ dàng hơn.

Trong khi cái chết có thể là một giai đoạn mất chức năng thực thể không thể tránh khỏi, thì ở cuối cuộc đời cũng đem đến cho người bệnh một cơ hội cho sự phát triển tâm lý, quan hệ giữa người với người, và tinh thần. Mỗi cá thể có thể phát triển, thậm chí là đạt được một cảm giác hạnh phúc hoặc siêu việt ở mức độ cao trong tiến trình đi đến cái chết. Bằng cách lắng nghe, nâng đỡ, và có sự hiện diện các bác sỹ có thể giúp đỡ bồi dưỡng kiến thức này cho người bệnh và có thể là một chất xúc tác cho các biến đổi này. Còn hơn cả việc nghĩ về cái chết chỉ đơn giản là giai đoạn cuối cuộc đời, các bác sỹ và các bệnh nhân nên thực hiện theo một mô hình tiến bộ về cái chết, mô hình này giúp ghi nhận một loạt các sự kiện và nhiệm vụ phát triển suốt cuộc đời đồng thời cho phép phát triển hơn ở giai đoạn cuối đời.

Bảng 2- 8. Một tổng quan về sự tồn tại của các mối quan hệ

Nội tâm
Anh/chị/ ông bà/ cảm thấy trong lòng mình ra sao?[1]
Bệnh tật/ cái chết có ý nghĩa như thế nào?
Nghĩ gì về nguyên nhân của bệnh?
Trước đây bệnh đã chữa khỏi ra sao?
Hiện nay có thực sự có nhu cầu lành bệnh không?
Quyền lợi hiện tại là gì?
Hy vọng điều gì?
Giữa người với người
Ai là người quan trọng nhất với anh/chị, ông/bà... ?
Sự ốm đau/cái chết quan trọng đối với ai?
Có công việc gì chưa làm xong với những người quan trọng khác không?
Vượt ra ngoài bản thân
Nguồn sức mạnh, sự giúp đỡ, hoặc niềm hy vọng là gì?
Có mối quan tâm về tinh thần hay một thực hành về tinh thần nào không?
Nếu có, tinh thần này liên quan đến bệnh/cái chết ra sao và làm thế nào có thể hợp nhất tinh thần vào trong chăm sóc sức khỏe?
Anh/chị, ông/bà.. nghĩ gì về điều xảy ra sau khi chết?
Bệnh/ cái chết có thể phục vụ cho mục đích gì?
Ông/ bà, anh/chị.. nghĩ như thế nào về điều đang cố gắng xảy ra ở đây?

[1]Nhận xét của IR Byock, DB Larson và AL Suchman.

CÁC NHIỆM VỤ SAU KHI BỆNH NHÂN TỬ VONG

Sau cái chết của bệnh nhân, bác sỹ phải làm một số nhiệm vụ, đó là những nhiệm vụ bị yêu cầu và cả nhiệm vụ được nhờ cậy. Bác sỹ phải thông báo cho gia đình người bệnh về cái chết của họ một cách trực tiếp và rõ ràng. Nó những lời cảm thông sâu sắc, an ủi làm ấm lòng gia đình dành thời gian trả lời các câu hỏi của gia đình và chia sẻ nỗi khổ đau ban đầu và có một phòng riêng yên tĩnh cho gia đình họ vào lúc này là thích hợp và thật đáng cảm kích.

CÔNG BỐ TỬ VONG

Ở hầu hết các bang của Mỹ, các bác sỹ phải có nghĩa vụ pháp lý đối với vấn đề khẳng định cái chết của một bệnh nhân theo một tiến trình được gọi là "công bố tử vong". Bác sỹ phải xác nhận là người bệnh đã ngừng thở tự phát và ngừng hoạt động tim, đồng tử đã cố định và giãn. Ghi chép mô tả các dấu hiệu này và thời điểm tử vong phải được đưa vào biểu đồ của người bệnh.

Trong khi sự công bố tử vong có thể dường như giống như một nghi thức rầy rà và không cần thiết, thì các bác sỹ có thể sử dụng thời gian này để làm yên lòng những người thân của bệnh nhân ở bên giường họ rằng họ qua đời một cách thanh thản và họ đã được đón nhận tất cả các phương pháp điều trị thích hợp. Cả bác sỹ và gia đình người bệnh có thể sử dụng nghi thức công bố tử vong như một cơ hội để xử lý về mặt cảm xúc cái chết của người bệnh.

Việc báo cáo một cách chính xác nguyên nhân cơ bản của cái chết trong giấy chứng tử cũng được yêu cầu một cách hợp pháp và quan trọng đối với cả bệnh nhân và gia đình người bệnh (vì các mục đích bảo hiểm và sự cần thiết đối với tiền sử bệnh của gia đình) và quan trọng trong nghiên cứu dịch tễ bệnh và sức khỏe cộng đồng. Đáng tiếc là gần đây nghiên cứu đã cho thấy rằng các bác sỹ không được đào tạo và không có kỹ năng trong việc hoàn tất đúng các giấy chứng tử. Các bác sỹ cần phải chi tiết, cụ thể nguyên nhân chính gây tử vong (ví dụ: "xơ gan mất bù" và nguyên nhân góp phần gây tử vong hoặc viêm gan B, viêm gan C và viêm gan mạn tính do rượu) cũng như bất cứ tình trạng bệnh nào đi kèm với nó (ví dụ: "suy thận cấp") và không nên chỉ đơn giản ghi "ngừng tim" như là nguyên nhân của tử vong.

KHÁM NGHIỆM ĐẠI THỂ VÀ HIẾN PHỦ TẠNG

Thảo luận có lựa chọn và có được sự bằng lòng làm khám nghiệm đại thể và hiến phủ tạng với chính người bệnh trước khi chết thường là tốt nhất trong thực hành. Điều này nhấn mạnh nguyên tắc tự quản của người bệnh và làm giảm bớt đi các trách nhiệm của các thành viên trong gia đình đang phải chịu đựng sự đau khổ trong suốt thời gian theo dõi sát sao cái chết của người mà mình yêu.

Các bác sỹ phải nhạy cảm với các khác biệt về đạo đức và văn hóa trong các thái độ đối với việc khám nghiệm đại thể và hiến phủ tạng. Người bệnh và gia đình họ phải được nhắc nhở về quyền của họ đối với việc giới hạn khám nghiệm đại thể và dâng hiến phủ tạng theo bất cứ cách nào mà họ chọn. Các bác sỹ giải phẫu bệnh có thể tiến hành khám nghiệm mà không gây ảnh hưởng đến các kế hoạch tang lễ hay hình dạng của người đã chết.

Các kết quả của một khám nghiệm đại thể có thể giúp các thành viên còn sống trong gia đình (và các bác sỹ) hiểu được nguyên nhân chính xác của cái chết ở người bệnh và tạo ra một cảm giác về một sự việc đã kết thúc. Một cuộc họp giữa gia đình và bác sỹ để xem xét lại các kết quả của đại thể bệnh đang trải qua và trả lời các câu hỏi của họ. Đáng tiếc là mặc dù có các ưu điểm của việc tiến hành các thăm khám sau chết, song tỷ lệ khám nghiệm hiện nay về đại thể đã giảm đáng kể tới mức dưới 15%.

Hầu hết người dân ở Mỹ ủng hộ việc hiến phủ tạng để cấy ghép. Tuy nhiên, gần đây việc cấy ghép tạng bị hạn chế trầm trọng vì không có sẵn phủ tạng người cho. Nhiều người, chấp nhận cho phủ tạng và gia đình của họ trải qua một cảm giác như đang đón nhận phần thưởng vì họ đã góp phần cứu cuộc sống của người khác.

SỰ THEO DÕI VÀ NỖI KHỔ ĐAU

Sự chăm sóc thực sự người bệnh ở giai đoạn cuối còn bao gồm cả theo dõi các thành viên còn sống trong gia đình người bệnh sau khi người bệnh qua đời. Theo dõi có thể giúp các bác sỹ đánh giá nỗi khổ đau mà gia đình người bệnh đang trải qua và để làm yên lòng họ. Các bác sỹ có thể giới thiệu các nhóm trợ giúp và tư vấn cho gia đình người bệnh khi cần. Một chiếc thiệp chia buồn hay một cú điện thoại của bác sỹ gọi đến gia đình sau khi người bệnh qua đời vài ngày hoặc vài tuần giúp bác sỹ bày tỏ sự quan tâm tới gia đình và người đã khuất.

Sau khi một bệnh nhân qua đời, bác sỹ cũng có thể rơi vào tình trạng đau buồn. Tuy các bác sỹ có thể tương đối không bị ảnh hưởng bởi cái chết của một số bệnh nhân, song một số cái chết khác có thể gây ra cảm giác buồn, mất mát, và tội lỗi. Các cảm xúc này phải được ghi nhận như là bước đầu trong sự nghiệp của các bác sĩ hay đề phòng trong tương lai.

Đối với các bác sỹ, sự đau buồn trước sự qua đời của người bệnh là bình thường. Mỗi bác sỹ có thể tìm cách riêng mình hoặc các hoạt động giao tiếp để giúp cho họ giải quyết nỗi buồn đau tốt nhất. Khóc, sự nâng đỡ của đồng nghiệp, thời gian để suy ngẫm, các nghi thức tang lễ truyền thống hoặc cá nhân, tất cả đều có thể có hiệu quả. Tham dự đám tang của một bệnh nhân đã qua đời có thể làm cho bác sỹ cảm thấy nhẹ nhàng hơn và điều này được gia đình người bệnh rất cảm kích và nó có thể là nhân tố sau cùng để chăm sóc tốt con người ở cuối cuộc đời.

Gan, đường mật và tụy 3

BS. Lawrence S.Friedman
BS. Nguyễn Hải Yến

HOÀNG ĐẢM (VÀNG DA)

Hoàng đảm là do sự tích tụ bilirubin- sản phẩm màu hơi đỏ của sự chuyển hóa hem- trong các mô cơ thể; nguyên nhân có thể do gan hoặc ngoài gan. Tăng bilirubin huyết có thể do những bất thường trong quá trình hình thành, vận chuyển, chuyển hóa và bài tiết bilirubin. Bilirubin huyết thành toàn phần bình thường là 0,2- 1,2 mg/dl và hoàng đảm có thể không được phát hiện trên lâm sàng cho tới khi mức bilirubin tăng khoảng 3mg/dl.

Về mặt sinh bệnh học, hoàng đảm có thể do bilirubin liên hợp hoặc không liên hợp chiếm ưu thế trong huyết thanh (bảng 3-1). Tăng bilirubin không liên hợp trong máu có thể do sự sản xuất quá mức bilirubin bởi vì huyết tán; giảm bắt giữ bilirubin ở gan do một số thuốc; hoặc giảm sự kết hợp của bilirubin với glucuronid như trong hội chứng Gilbert gây giảm nhẹ glucuronyl transferase, hoặc hội chứng Crigler-Naijar do giảm một cách vừa phải hoặc không có glucuronyl transferase. Tăng chủ yếu bilirubin liên hợp trong máu có thể do gan giảm tiết bilirubin do bệnh tế bào gan, sử dụng thuốc, nhiễm trùng, các rối loạn di truyền như hội chứng Dubin- Johnson hoặc tắc nghẽn đường mật ngoài gan. Những biểu hiện của một số hội chứng tăng bilirubin huyết được tóm tắt ở trong bảng 3- 2. Thuật ngữ "ứ mật" chỉ ra sự ứ đọng mật trong gan và thuật ngữ hoàng đảm ứ mật thường được dùng khi có tăng bilirubin liên hợp trong máu do giảm sự lưu thông mật.

Những biểu hiện của các bệnh đi kèm với hoàng đảm

A. Tăng bilirubin không liên hợp trong máu

Mệt mỏi hoặc đau bụng, lưng có thể gặp trong cơn huyết tán cấp. Màu sắc của phân và nước tiểu bình thường, có hoàng đảm nhẹ, tăng bilirubin gián tiếp (chưa liên hợp) trong máu nhưng không có bilirubin trong nước tiểu và lách to, trừ trường hợp thiếu máu hồng cầu liềm. Gan to có thể hồi phục.

B. Tăng bilirubin liên hợp trong máu

1. Các hội chứng ứ mật di truyền hoặc ứ mật trong gan

Bệnh nhân có thể không có triệu chứng; ứ mật gián cách thường kèm theo ngứa, phân bạc màu và đôi khi khó chịu.

2. Bệnh tế bào gan

Khó chịu, chán ăn, sốt ở mức độ nhẹ, khó chịu ở phần tư trên bên phải của bụng là những biểu hiện thường gặp. Nước tiểu sẫm màu, hoàng đảm và vô kinh có thể gặp. Gan to, đau; sao mạch; ban đỏ ở lòng bàn tay; cổ trướng; vú to ở nam giới; rụng lông; hơi thở có mùi đặc trưng của viêm gan và loạn giữ tư thế có thể có, tuỳ thuộc vào nguyên nhân, mức độ nặng, và sự kéo dài của rối loạn chức năng gan.

C. Tắc mật

Có thể có đau bụng ở phần tư trên bên phải, sụt cân (gợi ý tới carcinoma), hoàng đảm, nước tiểu sẫm màu và phân bạc màu. Các triệu chứng và dấu hiệu có thể gián đoạn do sỏi hoặc carcinoma ở túi mật hoặc nơi gặp nhau của các ống mật trong gan. Đau có thể không có trong giai đoạn đầu của ung thư tụy. Có máu vi thể trong phân gợi ý tới ung thư, nhất là ung thư túi mật. Gan to, túi mật có thể nhìn và sờ thấy (dấu hiệu Courvoisier), cổ trướng, trực tràng biến dạng hình cái giá đỡ (dấu hiệu Blumer) và sụt cân cũng gợi ý tới ung thư. Sốt và ớn lạnh gợi ý có viêm đường mật.

Các phương pháp chẩn đoán để đánh giá bệnh gan và hoàng đảm (bảng 3-3)

A. Xét nghiệm

Tăng mức aminotransferase (AST, ALT) trong huyết thanh do hoại tử hoặc viêm tế bào gan; ALT đặc hiệu cho gan hơn AST, nhưng mức AST ít nhất là gấp 2 lần ALT mới điển hình cho tổn thương gan do rượu. Tăng mức phosphatase kiềm gợi ý có ứ mật hoặc bệnh gan thâm nhiễm (như khối u, áp xe, u hạt). Tăng phosphatase kiềm có nguồn gốc từ gan hơn là từ xương, ruột non hoặc bánh rau được gợi ý bằng sự kết hợp với tăng mức gamma glutamyl transpeptidase hoặc 5 - nucleotidase.

B. Sinh thiết gan

Sinh thiết gan qua da được tiến hành để xác định nguyên nhân và mức độ mô học của rối loạn chức năng tế bào gan hoặc bệnh gan thâm nhiễm. Ở

những bệnh nhân nghi ngờ có bệnh di căn hoặc khối u gan thì nên tiến hành sinh thiết gan dưới sự hướng dẫn của siêu âm hoặc CT scan.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chứng minh đường mật giãn bằng siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính (CT scan) chỉ ra có tắc nghẽn đường mật với độ nhạy 90- 95%. Siêu âm, CT scan và MRI có thể được sử dụng để phát hiện gan to, khối u trong gan và những thay đổi của tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Những giới thiệu gần đây cho thấy CT scan pha động mạch xoắn ốc, trong đó gan được vẽ hình trong tăng đỉnh gan khi bệnh nhân chỉ giữ một hoặc hai nhịp thở, đã cải thiện độ chính xác của chẩn đoán. Chụp CT scan tĩnh mạch cửa, trong đó hình ảnh xuất hiện sau tiêm chất cản quang vào tĩnh mạch qua catheter đặt trong động mạch mạc treo trên và siêu âm trong mổ cũng là những kỹ thuật nhạy nhất để xác định các tổn thương nhỏ trong gan, nó thích hợp cho việc cắt khối di căn. MRI là kỹ thuật chính xác nhất để xác định tổn thương đơn độc ở gan như u mạch máu, tăng sản dạng nốt cục bộ hoặc thâm nhiễm mỡ cục bộ và để xác định sự quá tải sắt trong gan. Vì giá thành thấp hơn nhiều, nên siêu âm (350 đôla) là thích hợp hơn so với CT scan (1200- 1400đôla) hoặc MRI (2000 đôla) trong thử nghiệm sàng lọc. Siêu âm có thể xác định sỏi mật với độ nhạy 95%.

Chụp tụy, đường mật ngược dòng qua nội soi (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography- ERCP) hoặc chụp đường mật qua da (Percutaneous transhepatic cholangiography- PTC) có thể xác định nguyên nhân, vị trí, và mức độ nghẽn mật. Những biến chứng nặng của PTC xảy ra khoảng 3% các trường hợp, bao gồm sốt, nhiễm khuẩn huyết, thấm mật phúc mạc, và xuất huyết trong phúc mạc. ERCP cần phải được các chuyên gia nội soi có kỹ năng và có thể được áp dụng để phát hiện các nguyên nhân của tụy hoặc túi mật gây hoàng đảm để tiến hành mở bóng Vater và loại sỏi hoặc luồn ống thông có lưới (stent) qua tổn thương gây tắc nghẽn. Các biến chứng của ERCP bao gồm viêm tụy trong 5% các trường hợp, và ít gặp hơn là viêm đường mật, chảy máu hoặc thủng tá tràng sau mở bóng Vater. Siêu âm qua nội soi nếu có là kỹ thuật nhạy nhất để phát hiện những tổn thương nhỏ của túi mật hoặc đầu tụy và để phát hiện sự xâm lấn vào tĩnh mạch cửa của ung thư tụy. Chụp tụy đường mật cộng hưởng từ (Magnetic resonance cholangiopancreatography- MRCP) được đưa ra gần đây là phương pháp nhạy, không gây chảy máu để phát hiện sỏi đường mật, hẹp, và giãn dù không áp dụng trị liệu của ERCP.

Bảng 3- 1. Phân loại hoàng đảm

Loại tăng bilirubin huyết	Vị trí và nguyên nhân
Tăng bilirubin gián tiếp	Tăng tạo ra bilirubin (thiếu máu huyết tán, phản ứng huyết tán, tụ máu, nhồi máu) Giảm bắt giữ và dự trữ bilirubin (như tăng bilirubin huyết sau viêm gan, hội chứng Gilbert, hội chứng Crigler- Najjar, phản ứng thuốc)
Tăng bilirubin trực tiếp	**Các hội chứng ứ mật di truyền** Không bài tiết được bilirubin liên hợp (hội chứng Dubin- Johnson, hội chứng Rotor) **Rối loạn chức năng tế bào gan** Tổn thương biểu mô đường mật (như viêm gan, xơ gan) Ứ mật trong gan (một số thuốc, xơ gan mật, nhiễm trùng, hoàng đảm sau phẫu thuật) Tổn thương tế bào gan hoặc ứ mật trong gan do các nguyên nhân khác (nhiễm xoắn khuẩn, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng, viêm đường mật, bệnh sarcoid, u lympho, độc tố công nghiệp). **Nghẽn mật** Sỏi ống mật chủ, hẹp đường mật, carcinoma đường mật, viêm đường mật xơ hóa, viêm tụy, u tụy.

Bảng 3- 2. Các rối loạn có tăng bilirubin huyết

	Bản chất của thiếu hụt	Loại tăng bilirubin	Đặc trưng lâm sàng và mô bệnh học
Hội chứng Gilbert	Thiếu hụt glucuronyl transferase	Bilirubin chưa liên hợp (gián tiếp)	Hoàng đảm, di truyền không triệu chứng, lành tính. Tăng bilirubin huyết sau 24-36 giờ nhịn đói. Không cần điều trị. Tiên lượng tốt.
Hoàng đảm tự phát mạn tính có tính gia đình (hội chứng Dubin - Johnson)	Mất chức năng bài tiết của các tế bào gan	Bilirubin liên hợp (trực tiếp)	Hoàng đảm di truyền, không triệu chứng, lành tính. Không nhìn thấy túi mật trên chụp túi mật qua đường miệng. Gan tăng sắc tố sẫm màu trên khám đại thể. Sinh thiết cho thấy có tăng sắc tố nâu ở trung tâm tiểu thùy. Tiên lượng tốt
Hội chứng Rotor			Tương tự hội chứng Dubin-Johnson nhưng gan không tăng sắc tố và túi mật được nhìn thấy trên phim X quang chụp túi mật qua đường miệng. Tiên lượng tốt
Ứ mật gián cách, lành tính	Ứ mật bệnh sinh chưa rõ, thường có tính gia đình	Bilirubin liên hợp và chưa liên hợp (toàn phần)	Hoàng đảm tự phát, gián đoạn, lành tính, ngứa và khó chịu. Khởi phát sớm trong đời và có thể tồn tại dai dẳng suốt đời. Phosphatase kiềm tăng. Ứ mật được phát hiện trên sinh thiết gan (sinh thiết là bình thường trong lúc lui bệnh). Tiên lượng tốt.
Hoàng đảm tái phát trong thai kỳ			Hoàng đảm ứ mật lành tính chưa rõ nguyên nhân, thường gặp trong 3 tháng cuối của thời kỳ thai nghén. Ngứa, các triệu chứng da dày ruột, và các xét nghiệm chức năng bài tiết của gan bất thường. Ứ mật được ghi nhận trên sinh thiết gan. Tiên lượng tốt, nhưng tái phát ở những lần mang thai sau hoặc khi sử dụng các viên thuốc tránh thai là đặc trưng của bệnh

Bảng 3- 3. Các xét nghiệm chức năng gan: giá trị bình thường và những thay đổi trong hai loại hoàng đảm

Các xét nghiệm	Giá trị thông thường	Hoàng đảm do tế bào gan	Hoàng đảm do tắc nghẽn không biến chứng
Bilirubin Trực tiếp Gián tiếp	 0,1 - 0,3 mg /dL 0,2 - 0,7 mg /dL	 Tăng Tăng	 Tăng Tăng
Bilirubin niệu	Không có	Tăng	Tăng
Albumin huyết thanh / Protein toàn phần	Albumin: 3,5 - 5,5g /dL Protein toàn phần: 6,5 - 8,4 g/dL	Albumin giảm	Không thay đổi
Phosphatase kiềm	30 - 115 IU/L	Tăng (+)	Tăng (++++)
Thời gian prothrombin	INR[1] 1,0 - 1,4. Sau dùng vitamin K tăng 10% trong 24 giờ	Kéo dài nếu tổn thương nghiêm trọng và không đáp ứng với vitamin K dùng ngoài đường tiêu hoá	Kéo dài nếu tắc nghẽn rõ rệt nhưng đáp ứng với vitamin K dùng ngoài đường tiêu hoá
ALT, AST	ALT: 5 - 35 ĐV/L AST: 5 - 40 ĐV/L	Tăng trong tổn thương tế bào gan, viêm gan do virus	Tăng nhẹ

INR[1]: Tỷ lệ được chuẩn hóa quốc tế (International Normalized Ratio)

CÁC BỆNH CỦA GAN

VIÊM GAN VIRUS

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền triệu gồm có chán ăn, buồn nôn, nôn, khó chịu, các triệu chứng của nhiễm trùng đường hô hấp trên hoặc hội chứng giống cúm, ngấy thuốc lá.
- Sốt, gan to và đau, hoàng đảm.
- Số lượng bạch cầu từ bình thường đến giảm; các xét nghiệm chức năng gan bất thường, đặc biệt có tăng rõ rệt aminotransferase trong giai đoạn đầu của bệnh.
- Sinh thiết gan cho thấy có hoại tử tế bào gan và thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân đặc trưng nhưng hiếm khi được chỉ định.

Nhận định chung

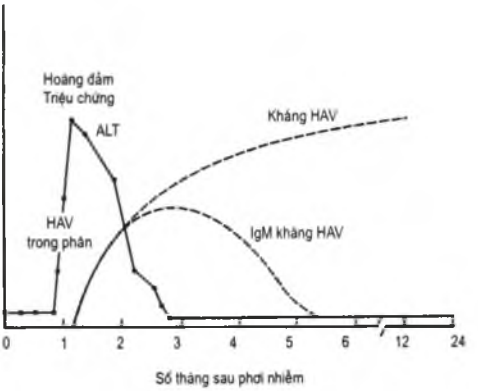
Viêm gan có thể do nhiều loại thuốc và chất độc cũng như vô số loại virus và gây ra những biểu hiện lâm sàng có thể hoàn toàn giống nhau. Những

virus đặc hiệu gây viêm gan virus là (1)virus viêm gan A (HAV); (2)virus viêm gan B (HBV); (3)virus viêm gan C (HCV); (4)virus viêm gan D (yếu tố delta) và (5) virus viêm gan E (HEV) (viêm gan lan truyền qua đường tiêu hóa thường gặp trong các vụ dịch ở châu Á, Bắc Phi và Mexico). Virus viêm gan G cũng là tác nhân gây bệnh nhưng hiếm, nếu có thì thường gây viêm gan rõ rệt. Ở những người tổn thương miễn dịch nên cân nhắc chẩn đoán phân biệt viêm gan với nhiễm cytomegalovirus, Epstein- Barr virus, và herpes simplex. Vẫn còn những tác nhân chưa được xác định để giải thích cho phần trăm nhỏ các trường hợp có biểu hiện viêm gan virus cấp tính.

A. Viêm gan A (hình 3-1)

HAV là hepatovirus RNA 27nm (trong họ picornavirus) có thể gây viêm gan thành dịch hoặc các trường hợp lẻ tẻ. Sự lan truyền của virus thường qua con đường phân-miệng, và lan truyền tăng lên bởi sự tập trung đông đúc và vệ sinh kém. Đợt bùng phát bệnh phổ biến có thể do nguồn nước hoặc thực phẩm bị ô nhiễm. Chất bài xuất của virus viêm gan A (HAV) xuất hiện tới 2 tuần trước khi có biểu hiện lâm sàng. HAV hiếm khi được phát hiện trong phân sau tuần đầu bị bệnh. Máu và phân bị nhiễm virus trong thời kỳ ủ bệnh (2-6 tuần) và giai đoạn đầu của bệnh cho tới khi mức aminotransferase cao nhất. Tỷ lệ tử vong do viêm gan A là thấp và viêm gan A tối cấp là ít gặp. Viêm gan mạn tính không xảy ra và không có trạng thái mang virus. Bệnh về mặt lâm sàng ở người trưởng thành thì nặng hơn ở trẻ em, và ở những người viêm gan A thì thường không có triệu chứng.

Kháng thể với viêm gan A (kháng HAV) xuất hiện trong giai đoạn đầu của bệnh. Cả kháng thể IgM và IgG kháng HAV có thể được xác định trong huyết thanh ngay sau khởi phát phát bệnh. Hiệu giá IgM kháng HAV cao nhất trong tuần đầu có biểu hiện lâm sàng và thường mất trong vòng 3-6 tháng. Xác định IgM kháng HAV là xét nghiệm tuyệt vời để chẩn đoán viêm gan A cấp. Hiệu giá IgG kháng HAV đạt đỉnh cao sau 1 tháng bị bệnh và có thể tồn tại hàng năm. Sự hiện hữu của IgG kháng HAV đơn độc chỉ ra rằng đã có sự phơi nhiễm trước đó với HAV, không lây nhiễm và miễn dịch với sự tái nhiễm HAV.



Hình 3-1. Diễn biến điển hình của viêm gan A cấp

HAV: Kháng nguyên viêm gan A.

Kháng-HAV: Kháng thể với virus viêm gan A.

ALT: Alanin aminotransferase.

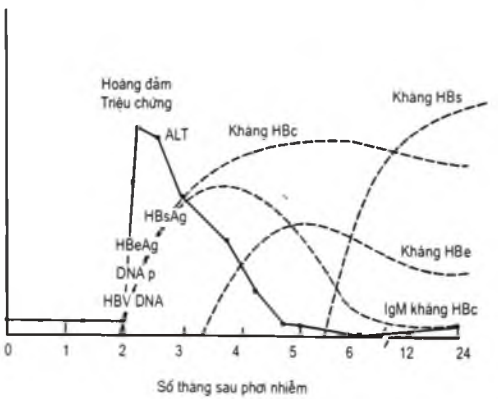
(Được phép trích của Schafer DF, Hoofnagle JH từ View Dig Dis 1982; 14:5)

B.Viêm gan B (hình 3-2)

Virus viêm gan B (HBV) là hepadnavirus kích thước 42nm với một phần bộ gen DNA xoắn kép, protein lõi ở trong (kháng nguyên lõi viêm gan B-HBcAg) và áo ngoài (kháng nguyên bề mặt viêm gan B-HBsAg). HBV thường được lây truyền qua máu hoặc các sản phẩm máu bị nhiễm hoặc do tiếp xúc tình dục và có trong nước bọt, tinh dịch, và chất tiết âm đạo. Người mẹ có HBsAg dương tính có thể truyền HBV cho trẻ sơ sinh trong lúc đẻ; nguy cơ của nhiễm trùng mạn tính ở trẻ nhỏ cao tới 90%. Virus viêm gan B (HBV) có tỷ lệ cao ở những người đồng tính luyến ái và những người lạm dụng thuốc đường tĩnh mạch, nhưng hầu hết các trường hợp được ghi nhận ở Mỹ hiện nay là do lây truyền qua tình dục khác giới. Những nhóm có nguy cơ cao khác bao gồm những bệnh nhân và nhân viên ở các trung tâm lọc máu, các bác sĩ, nha sĩ, y tá và nhân viên ở các phòng xét nghiệm lâm sàng, mô bệnh học và các ngân hàng máu. Nguy cơ của nhiễm HBV do truyền máu là dưới

1/60.000 đơn vị truyền máu ở Mỹ. Giai đoạn ủ bệnh của viêm gan B từ 6 tuần đến 6 tháng (trung bình là 12- 14 tuần). Dùng globulin miễn dịch viêm gan B làm kéo dài thời gian ủ bệnh và làm giảm mức độ nặng của bệnh. Các biểu hiện lâm sàng của viêm gan A và viêm gan B là tương tự nhau; tuy nhiên, khởi phát của viêm gan B có khuynh hướng âm thầm hơn và mức aminotransferase tăng cao hơn. Nguy cơ của viêm gan tối cấp là dưới 1% với tỷ lệ tử vong lên tới 60%. Sau viêm gan B cấp, nhiễm HBV có thể dai dẳng ở 1- 2% người trưởng thành có hệ miễn dịch bình thường nhưng sẽ cao hơn ở người trưởng thành và trẻ em bị tổn thương hệ miễn dịch. Những người bị viêm gan B mạn tính, nhất là khi nhiễm HBV từ lúc còn trẻ có nguy cơ đáng kể bị xơ gan và carcinoma tế bào gan (25- 40%). Nhiễm HBV có thể kèm theo viêm khớp, viêm cầu thận và viêm nút đa động mạch.

Có ba hệ kháng thể- kháng nguyên khác biệt liên quan tới nhiễm HBV và sự đa dạng của các mốc trong tuần hoàn là có giá trị trong chẩn đoán. Những mẫu huyết thanh học phổ biến được giới thiệu trong bảng 3-4.



Hình 3-2. Diễn biến điển hình của viêm gan B cấp

HBsAg: Kháng nguyên bề mặt viêm gan B

Kháng HBs: Kháng thể với HBsAg

HBcAg: Kháng nguyên Be viêm gan

Kháng HBe: Kháng thể kháng kháng nguyên lõi viêm gan B

DNAp: DNA polymerase

ALT: Alanin amintransferase

Bảng 3-4. Mẫu huyết thanh thường gặp trong nhiễm virus viêm gan B

HBsAg	Kháng HBs	Kháng HBc	HBeAg	Kháng HBe	Giải thích
+	-	IgM	+	-	Viêm gan B cấp tính
+	-	IgG[1]	+	-	Viêm gan B mạn tính với sự nhân đôi virus hoạt động
+	-	IgG	-	+	Viêm gan B mạn tính với sự nhân đôi virus thấp
+	+	IgG	+ hoặc -	+ hoặc -	Viêm gan B mạn tính với kháng HBs dị loại (10% các trường hợp)
-	-	IgM	+ hoặc -	-	Viêm gan B cấp tính
-	+	IgG	-	+ hoặc -	Hồi phục từ viêm gan B (có miễn dịch)
-	+	-	-	-	Tiêm vaccin (gây miễn dịch)
-	-	IgG	-	-	Dương tính giả, ít gặp, nhiễm rất lâu trong quá khứ

[1] Mức thấp của IgM kháng HBe cũng có thể được phát hiện

1. HBsAg

Sự hiện hữu của HBsAg là bằng chứng đầu tiên của nhiễm HBV, nó xuất hiện trước các bằng chứng về sinh hóa của bệnh gan. HBsAg tồn tại suốt thời gian bị bệnh. Sự dai dẳng của HBsAg sau đợt bệnh cấp tính có thể đi kèm với bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm của viêm gan mạn tính ở các giai đoạn khác nhau. Sự có mặt của HBsAg xác minh sự nhiễm HBV và hàm ý sự lây nhiễm.

2. Kháng HBs

Kháng thể đặc hiệu với HBsAg (kháng HBs) xuất hiện ở hầu hết bệnh nhân sau sự thanh thải của HBsAg và sau tiêm vaccin phòng viêm gan B thành công. Sự hiện hữu của kháng HBs đôi khi chậm trễ cho tới sau khi không còn HBsAg. Trong giai đoạn trống huyết thanh học này (giai đoạn cửa sổ), độ lây nhiễm được chứng minh. Sự biến mất của HBsAg và sự hiện hữu của kháng HBs báo hiệu sự phục hồi từ nhiễm HBV, không gây nhiễm và bảo vệ tránh tái nhiễm HBV.

3. Kháng HBc

IgM kháng HBc xuất hiện thời gian ngắn sau HBsAg được xác định (HBcAg không xuất hiện đơn độc trong huyết thanh). Sự hiện hữu của kháng thể này trong thời kỳ viêm gan cấp giúp đưa ra chẩn đoán viêm gan B cấp và nó sẽ lấp khoảng trống huyết thanh ở những bệnh nhân đã không còn HBsAg nhưng chưa thể xác định được kháng HBs. IgM kháng HBc có thể tồn tại từ

3- 6 tháng hoặc hơn. IgM kháng HBc cũng có thể tái xuất hiện trong những đợt cấp của viêm gan B mạn tính không hoạt động trước đó. IgG kháng HBc cũng xuất hiện trong viêm gan B cấp nhưng tồn tại vô thời hạn, bất kể là bệnh nhân hồi phục (với sự xuất hiện của kháng thể kháng HBs trong huyết thanh) hoặc tiến triển thành viêm gan B mạn tính (với sự tồn tại dai dẳng của HBsAg). Ở người cho máu không triệu chứng, kháng HBc đơn độc không kèm theo những dấu hiệu huyết thanh học của HBV dương tính khác thường sẽ dẫn đến kết quả dương tính giả.

4. HBeAg

HBeAg là protein hòa tan chỉ phát hiện trong huyết thanh có HBsAg dương tính. Nó đại diện cho dạng tiết ra của HBcAg xuất hiện trong giai đoạn ủ bệnh ngắn sau phát hiện HBsAg. HBsAg chỉ ra sự nhân đôi và không lây nhiễm của virus. Sự tồn tại dai dẳng của HBeAg trong huyết thanh sau 3 tháng gợi ý tới tăng khả năng viêm gan B mạn tính. Sự biến mất của HBeAg thường được tiếp sau bởi sự xuất hiện kháng HBe, với ý nghĩa là sự nhân đôi của virus giảm và giảm độ lây nhiễm.

5. DNA của HBV

Sự hiện hữu của DNA của HBV trong huyết thanh nhìn chung song hành với sự xuất hiện của HBeAg, dù DNA của HBV là mốc chính xác và nhạy hơn của sự nhân đôi virus và độ lây nhiễm. Ở các nước Địa Trung Hải, biến thể thường gặp của HBV được đặc trưng bằng viêm gan mạn tính nặng và sự xuất hiện của DNA của HBV mà không có HBeAg trong huyết thanh bởi vì có sự đột biến ngăn ngừa tổng hợp HBeAg ở những tế bào gan bị nhiễm virus (đột biến tiền lõi). Đột biến tiền lõi có thể xuất hiện trong quá trình nhiễm HBV "loại hoang dại" mạn tính, hẳn là kết quả của sự ức chế miễn dịch.

C. Viêm gan D (tác nhân delta)

Virus viêm gan D (HDV) là virus RNA khuyết thiếu gây viêm gan chỉ khi kết hợp với nhiễm virus viêm gan B và đặc biệt chỉ khi có HBsAg; HDV mất đi khi HBsAg bị mất đi.

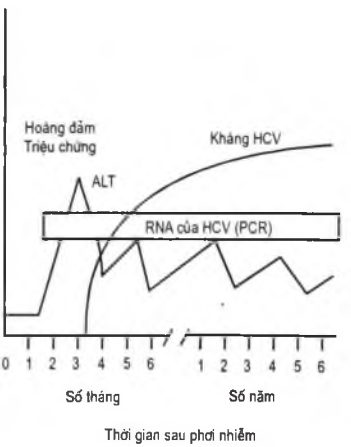
HDV có thể đồng nhiễm với HBV hoặc có thể bị bội nhiễm ở người bị viêm gan B mạn tính. Viêm gan cấp tính là trường hợp nhiễm HBV cấp tính, nhiễm trùng nhìn chung là tương tự về mức độ với viêm gan B cấp đơn độc. Trong viêm gan B mạn tính, bội nhiễm HDV dẫn tới tiên lượng nặng hơn

nhiều, thường dẫn đến viêm gan tối cấp hoặc viêm gan mạn tính nặng nhanh dẫn đến xơ gan. HDV là bệnh địa phương ở một số vùng như các nước Địa Trung Hải, có tới 80% người mang HBV bị bội nhiễm HDV. Ở Mỹ, nhiễm HDV xảy ra chủ yếu ở những người dùng thuốc đường tĩnh mạch. Chẩn đoán bằng phát hiện kháng thể kháng kháng nguyên viêm gan D (kháng HDV) hoặc nếu có là RNA HDV trong huyết thanh.

Hiện tại, viêm gan D được ngăn ngừa tốt nhất bằng cách ngăn ngừa viêm gan B (như vaccin HBV).

D. Viêm gan C (HCV) (hình 3-3)

Virus viêm gan C là virus RNA chuỗi đơn với các đặc tính tương tự như nhóm flavivirus.Ít nhất có 6 kiểu gen chính của HCV đã được xác định. HCV chịu trách nhiệm hơn 90% các trường hợp viêm gan C có thể được qui cho là do truyền máu. Nguy cơ của nhiễm HCV do truyền máu hiện nay dưới 1/100.000 đơn vị truyền máu ở Mỹ. Ít nhất 50% các trường hợp có liên quan đến dùng thuốc đường tĩnh mạch. Nguy cơ của lây truyền qua đường tình dục và mẹ - trẻ sơ sinh là nhỏ và có thể chỉ giới hạn ở nhóm các bệnh nhân có mức RNA của HCV lưu hành cao. Sự lây truyền qua sữa mẹ chưa được ghi nhận.



Hình 3- 3. Diễn biến điển hình của viêm gan C cấp và mạn tính

ALT: alanin aminotransferase.

Kháng- HCV: Kháng thể kháng virus viêm gan C bằng thử nghiệm miễn dịch enzym.

RNA của HCV (PCR): RNA của virus viêm gan C qua phản ứng chuỗi polymerase.

Đợt bùng nổ viêm gan C ở những bệnh nhân thiếu hụt miễn dịch xảy ra gần đây ở một số người nhận globulin miễn dịch đường tĩnh mạch. Ở nhiều bệnh nhân thì nguồn gốc của sự lây nhiễm còn chưa rõ. Giai đoạn ủ bệnh trung bình 6- 7 tuần và lâm sàng thường nhẹ, không triệu chứng và đặc trưng bằng tăng aminotransferase rồi lại giảm và tỷ lệ cao (trên 80%) tiến triển tới viêm gan mạn tính. HCV có thể là yếu tố gây bệnh trong cryoglobulin huyết, viêm cầu thận, viêm tuyến giáp tự miễn, viêm tuyến nước bọt lympho bào, xơ hóa phổi tự phát, rối loạn chuyển hóa porpyrin có biểu hiện ở da muộn, lẻ tẻ và có lẽ là cả u lympho.

Chẩn đoán viêm gan C dựa trên thử nghiệm miễn dịch enzym phát hiện các kháng thể kháng HCV (kháng HCV). Kháng HCV không phải là kháng thể bảo vệ và ở những bệnh nhân viêm gan cấp hoặc mạn tính thì sự xuất hiện của kháng HCV trong huyết thanh nhìn chung sẽ chỉ ra nguyên nhân là HCV. Những hạn chế của phương pháp thử nghiệm miễn dịch enzym bao gồm độ nhạy vừa phải để chẩn đoán viêm gan C cấp (âm tính giả) và độ đặc hiệu thấp (50%) ở người cho máu khỏe mạnh và một vài người có tăng mức gamma globulin (dương tính giả) trong giai đoạn đầu của bệnh. Trong những tình huống này, chẩn đoán viêm gan C có thể được xác định bằng việc sử dụng thử nghiệm cố định miễn dịch tái tổ hợp (Recombinant immunoblot assay-RIBA). Hầu hết bệnh nhân RIBA dương tính có khả năng bị nhiễm khi xác định bằng sử dụng các thử nghiệm dựa trên phản ứng chuỗi polymerase để xác định RNA của HCV. Đôi khi nhiều người được phát hiện có kháng HCV trong huyết thanh bằng RIBA mà không có RNA của HCV trong huyết thanh gợi ý có sự hồi phục sau nhiễm HCV trong quá khứ. Thử nghiệm máu người cho với HCV đã giúp làm giảm nguy cơ của viêm gan C liên quan đến truyền máu từ 10% cách đây 10 năm xuống dưới 0,1% như ngày nay.

E. Viêm gan E (HEV)

HEV là virus RNA kích thước 29- 32nm tương tự như calici virus (virus hình đài) và gây những đợt bùng phát viêm gan lây qua đường nước ở Ấn Độ, Burma, Afganistan, Algeria và Mexico. Viêm gan E hiếm gặp ở Mỹ cho nên cần xem xét kỹ những bệnh nhân bị viêm gan cấp sau chuyến đi tới các vùng dịch địa phương. Bệnh tự giới hạn (không có trạng thái mang bệnh) với tỷ lệ tử vong cao (10- 20%) ở phụ nữ mang thai.

F. Viêm gan G

Sự xác định viêm gan virus G (HGV) được áp dụng để nhận diện flavivirus gần đây lây truyền qua da và kèm theo tình trạng virus huyết mạn tính kéo dài ít nhất 10 năm. HGV đã được xác định ở 50% người sử dụng thuốc đường tĩnh mạch, 30% ở những bệnh nhân lọc máu, 20% bệnh nhân ưa chảy máu và 15% bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính, nhưng nó không gây bệnh gan nghiêm trọng hoặc ảnh hưởng tới sự đáp ứng của những bệnh nhân viêm gan B hoặc C mạn tính với liệu pháp kháng virus.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh cảnh lâm sàng của viêm gan virus rất thay đổi, từ không triệu chứng, không có hoàng đảm đến bệnh tối cấp và tử vong trong một vài ngày.

A. Các triệu chứng

1. Giai đoạn tiền triệu

Khởi phát có thể đột ngột hoặc âm thầm với khó chịu, đau cơ, đau khớp, dễ bị mệt mỏi, các triệu chứng của đường hô hấp trên (chảy mũi, viêm hầu họng) và chán ăn. Song hành với chán ăn là không thích khói thuốc có thể xuất hiện từ sớm. Buồn nôn và nôn là thường gặp, và ỉa chảy hoặc táo bón có thể gặp. Đỏ da, viêm khớp, hoặc bệnh huyết thanh có thể xuất hiện trong giai đoạn đầu của viêm gan B cấp. Sốt nhìn chung là có nhưng hiếm khi quá 39,5 độ C ngoại trừ một số trường hợp viêm gan A. Khi sốt thường giảm xuống là lúc khởi phát hoàng đảm. Ớn lạnh có thể rõ ràng lúc khởi phát cấp tính.

Đau bụng thường nhẹ và liên tục ở phần tư trên bên phải hoặc vùng thượng vị và thường tăng lên khi khó chịu hoặc gắng sức (Hiếm gặp hơn là đau bụng trên dữ dội đến nỗi giống viêm túi mật hoặc sỏi túi mật).

2. Giai đoạn hoàng đảm

Hoàng đảm trên lâm sàng xảy ra sau 5- 10 ngày nhưng có thể xuất hiện cùng thời gian như triệu chứng ban đầu. Hầu hết bệnh nhân chưa từng xuất hiện hoàng đảm trên lâm sàng. Với khởi phát hoàng đảm, thường nặng hơn các triệu chứng tiền triệu, sau đó cải thiện diễn tiến lâm sàng.

3.Giai đoạn phục hồi

Bệnh nhân có cảm giác khỏe mạnh, ăn ngon miệng trở lại, hết hoàng đảm, hết đau bụng, hết nhạy cảm đau và đỡ mệt mỏi.

4. Diễn biến và các biến chứng

Viêm gan cấp tính thường giảm sau 2-3 tuần với hồi phục hoàn toàn về mặt lâm sàng và xét nghiệm trong 9 tuần với viêm gan A và 16 tuần với viêm gan B. Trong 5- 10% các trường hợp, diễn biến có thể kéo dài hơn và dưới 1% sẽ diễn biến thành tối cấp.

Trong một số trường hợp viêm gan A cấp tính, sự hồi phục về mặt lâm sàng, sinh hóa và huyết thanh học có thể xảy ra sau 1- 2 lần tái phát, nhưng cuối cùng thường là hồi phục. Viêm gan B, D C (và G) có thể trở thành mạn tính (xem dưới).

B. Các dấu hiệu lâm sàng

Gan to- hiếm khi rõ rệt- gặp trên một nửa các trường hợp. Gan nhạy cảm đau thường gặp. Lách to cũng được ghi nhận ở 15% bệnh nhân và hạch bạch huyết to, mềm, đặc biệt ở vùng cổ hoặc vùng trên ròng rọc. Các dấu hiệu của nhiễm độc huyết thay đổi từ nhẹ đến nặng.

C. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu từ bình thường đến giảm, đặc biệt trong giai đoạn tiền hoàng đảm. Các tế bào lympho to không điển hình giống như trong bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng đôi khi có thể gặp. Hiếm khi có thiếu máu bất sản sau giai đoạn viêm gan cấp. Protein niệu nhẹ là thường gặp, và bilirubin niệu thường đi trước sự xuất hiện của hoàng đảm. Phân thiếu mật (bạc màu) thường gặp trong giai đoạn hoàng đảm. Các xét nghiệm máu phản ảnh tổn thương tế bào gan, thường là tăng rõ rệt AST hoặc ALT. Bilirubin và phosphatase kiềm tăng và ở một số ít bệnh nhân vẫn còn tăng sau khi mức aminotransferase đã trở về bình thường. Ứ mật đôi khi rõ rệt trong viêm gan A cấp. Thời gian prothrombin kéo dài rõ rệt trong viêm gan nặng sẽ tương quan với tăng tỷ lệ tử vong.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt viêm gan bao gồm các bệnh nhiễm virus khác như bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng, nhiễm cytomegalovirus và nhiễm herpes simplex; các bệnh nhiễm xoắn khuẩn như nhiễm leptospira, giang mai kỳ hai; nhiễm Brucella; các bệnh do rickettsia như sốt Q; bệnh gan do thuốc, và sốc gan (viêm gan thiếu máu cục bộ). Đôi khi viêm gan tự miễn (xem dưới) có thể có khởi phát cấp tính giống như viêm gan virus cấp. Hiếm hơn là ung thư di căn của gan có thể có bệnh cảnh giống viêm gan.

Giai đoạn tiền triệu của viêm gan virus phải được phân biệt với các bệnh nhiễm trùng khác như cúm, nhiễm trùng đường hô hấp trên, và các giai đoạn tiền triệu của các bệnh ngoại ban. Đôi khi, ứ mật có thể nổi trội trong viêm gan virus và giống với hoàng đảm tắc mật.

Dự phòng

Cách ly nghiêm ngặt bệnh nhân là không cần thiết, nhưng rửa sạch tay sau khi đi đại tiện là cần thiết. Đối với nhân viên y tế tiếp xúc với dụng cụ, giường chiếu hoặc quần áo bị nhiễm thì rửa tay cẩn thận là tối cần thiết. Cẩn thận khi cầm vào kim tiêm, bao gồm cả không sử dụng lại kim tiêm là quan trọng với nhân viên y tế. Sàng lọc máu của người cho với HBsAg, kháng HBc và kháng HCV làm giảm rõ rệt nguy cơ viêm gan do truyền máu. Nên tránh truyền máu không cần thiết và tránh lấy máu thương mại. Tất cả phụ nữ mang thai nên thử HBsAg. Những người nhiễm HBV và HCV nên quan hệ tình dục an toàn nhưng có ít bằng chứng rằng HCV được lây truyền một cách dễ dàng qua tiếp xúc tình dục.

A. Viêm gan A

Nên dùng globulin miễn dịch theo lịch trình cho tất cả những ai tiếp xúc gần gũi với bệnh nhân viêm gan A. Liều khuyên dùng là 0,02ml/kg tiêm trong cơ được cho là có hiệu quả bảo vệ tránh viêm gan A nếu dùng trong giai đoạn ủ bệnh. Có sẵn 2 loại vaccin viêm gan A bất hoạt có hiệu quả và được khuyên dùng cho những người sống trong hoặc du lịch đến vùng dịch địa phương.

Liều khuyên dùng cho người trưởng thành là 1ml (1440 đơn vị ELISA) của Havric (Smith Kline Beecham) hoặc 0,5ml (50 đơn vị) của Vaqta (Merck) với liều củng cố lúc 6- 12 tháng.

B. Viêm gan B

Globulin miễn dịch viêm gan B (Hepatitis 13 immune globulin- HBIG) có thể bảo vệ nếu được dùng những liều lớn trong vòng 7 ngày sau phơi nhiễm (liều người trưởng thành là 0,06 ml/kg trọng lượng cơ thể) tiếp sau bằng bắt đầu hàng loạt mũi vaccin HBV (xem dưới). Hiện nay, cách tiếp cận này được khuyến khích cho những người đã nhiễm chất liệu ô nhiễm kháng nguyên bề mặt viêm gan B qua niêm mạc hoặc qua vết xước ở da và cho những người có quan hệ tình dục với những bệnh nhân nhiễm HBV. HBIG cũng được chỉ định cho những trẻ sơ sinh của những bà mẹ có HBsAg dương tính, tiếp sau bắt đầu bằng những mũi vaccin (xem dưới).

Những vaccin được sử dụng hiện nay là chế phẩm tái tổ hợp. Lúc đầu, vaccin được dùng cho những người có nguy cơ cao, bao gồm những bệnh nhân được thẩm phân máu và nhân viên y tế, những bệnh nhân cần truyền máu nhắc lại, chồng (vợ) của những người có HBsAg dương tính, nam giới đồng tính luyến ái, những người lạm dụng thuốc đường tĩnh mạch, trẻ sơ sinh của những bà mẹ có HBsAg dương tính, sinh viên y, cũng như những nhà chuyên môn. Bởi vì chiến lược này thất bại trong việc làm giảm tỷ lệ mới mắc viêm gan B nên CDC đã khuyên tiêm vaccin cho toàn bộ trẻ nhỏ và trẻ em ở Mỹ. Hơn 90% người nhận vaccin có kháng thể bảo vệ với viêm gan B. Liều cho người trưởng thành là 10-20μg lúc đầu (tùy thuộc công thức) và nhắc lại sau 1 và 6 tháng; để hấp thu tốt nhất thì vị trí tiêm thích hợp là cơ delta. Khi tài liệu về sự chuyển đổi trong huyết thanh được xem xét thì có thể kiểm tra hiệu giá kháng - HBs sau tiêm chủng. Sự bảo vệ là tuyệt vời thậm chí nếu hiệu giá giảm - ít nhất trong vòng 10 năm - và tái tiêm chủng củng cố thường không được khuyến khích. Tiêm chủng cho toàn bộ trẻ sơ sinh ở những nước là vùng dịch HBV sẽ làm giảm tỷ lệ mới mắc carcinoma tế bào gan.

Điều trị

Nghỉ ngơi tại giường là lời khuyên duy nhất, về cơ bản cần thiết trong giai đoạn khởi phát cấp tính của bệnh, khi mà các triệu chứng là nặng nhất. Cần từ từ trở lại sinh hoạt bình thường trong giai đoạn khỏi bệnh. Nếu buồn nôn và nôn là nổi trội hoặc ăn đường miệng bị giảm về căn bản thì truyền tĩnh mạch dung dịch glucose 10%. Nếu bệnh nhân có các dấu hiệu của bệnh não hoặc bệnh đông máu nặng thì nên nghĩ tới có suy gan tối cấp và cần phải nhập viện.

Nhìn chung, chế độ ăn bao gồm những bữa ăn dễ tiêu, dễ dung nạp, không ăn quá nhiều. Bệnh nhân nên tránh hoạt động thể lực gắng sức, rượu và các tác nhân gây độc cho gan. Trong khi dùng những liều nhỏ oxazepam là an toàn (quá trình chuyển hóa không bị ảnh hưởng bởi bệnh gan) thì nên tránh dùng morphin sulfat.

Trong các nghiên cứu có đối chứng, các corticosteroid được chứng minh là không có hiệu quả ở những bệnh nhân viêm gan virus, bao gồm cả những bệnh nhân bị viêm gan tối cấp. Điều trị những bệnh nhân viêm gan C cấp bằng interferon alpha sẽ làm giảm nguy cơ tiến triển thành viêm gan mạn tính.

Tiên lượng

Trong hầu hết các trường hợp, sự hồi phục về mặt lâm sàng sẽ diễn ra hoàn toàn trong 3- 16 tuần. Bằng chứng cận lâm sàng của rối loạn chức năng gan có thể tồn tại trong thời gian dài hơn, nhưng hầu hết các bệnh nhân hồi phục hoàn toàn. Tỷ lệ tử vong chung dưới 1%, nhưng tỷ lệ được ghi nhận là cao hơn ở người nhiều tuổi hơn.

Viêm gan A không tiến triển thành bệnh gan mạn tính mặc dù viêm gan A có thể tồn tại tới 1 năm và những đợt tái phát về mặt lâm sàng và sinh hóa có thể xảy ra trước khi hồi phục hoàn toàn. Tỷ lệ tử vong dưới 0,2%. Tỷ lệ tử vong của viêm gan B cấp là 0,1%- 1% và thậm chí cao hơn ở những người bội nhiễm viêm gan D. Viêm gan C tối cấp là hiếm gặp ở Mỹ. Với những lý do chưa rõ, tỷ lệ tử vong của viêm gan E đặc biệt cao ở phụ nữ mang thai (10-20%).

Viêm gan mạn tính, đặc trưng bằng tăng mức aminotransferase trên 6 tháng, xuất hiện ở 1- 2% bệnh nhân trưởng thành có hệ miễn dịch bình thường bị viêm gan B cấp tính, nhưng lại tới 90% những đứa trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ và tỷ lệ này là đáng kể ở những người trưởng thành có tổn thương hệ miễn dịch bị viêm gan B cấp tính. Trên 80% tất cả những người viêm gan C sẽ phát triển thành viêm gan mạn tính. Cuối cùng, xơ gan có thể xuất hiện tới 30% những người viêm gan C mạn tính và 40% những người bị viêm gan B mạn tính. Những bệnh nhân này cũng có nguy cơ (với tỷ lệ lên tới 3%/ năm) bị carcinoma tế bào gan.

SUY GAN TỐI CẤP

Suy gan tối cấp được đặc trưng bằng sự phát triển của bệnh não gan trong vòng 8 tuần sau khi khởi phát bệnh gan cấp tính. Rối loạn đông máu là không thể hồi phục. Suy gan bán tối cấp là thuật ngữ được sử dụng khi bệnh não xảy ra trong khoảng giữa 8 tuần và 6 tháng sau khởi phát bệnh gan cấp tính và cũng có tiên lượng xấu tương đương.

Khoảng 70% tất cả các trường hợp suy gan tối cấp ở Mỹ là do viêm gan virus cấp. Có tới 50% các trường hợp viêm gan virus tối cấp là do viêm gan B, trong một số trường hợp chỉ có thể xác định bằng các kỹ thuật phân tử (phản ứng chuỗi polymerase). Hầu hết số còn lại là do viêm gan A hoặc các loại virus chưa rõ khác. Ở vùng dịch địa phương, viêm gan D và E có thể gây viêm gan tối cấp. Viêm gan C hiếm khi gây viêm gan tối cấp ở Mỹ nhưng viêm gan A cấp tính chồng lên viêm gan C mạn tính đã được ghi nhận là có

đi kèm với nguy cơ cao của viêm gan tối cấp. Những nguyên nhân không phải virus gây suy gan tối cấp bao gồm sử dụng thuốc- ở Anh do dùng quá liều acetaminophen là nguyên nhân phổ biến nhất gây suy gan tối cấp- các chất độc như nấm độc, sốc, tăng hoặc hạ thân nhiệt, hội chứng Budd- Chiari, bệnh ác tính, bệnh Wilson, hội chứng Reye và gan nhiễm mỡ ở người mang thai.

Trong suy gan tối cấp do viêm gan, hoại tử lan rộng những vùng gan lớn gây bệnh cảnh mô bệnh học điển hình của teo gan. Nhiễm độc huyết, các triệu chứng dạ dày ruột và hiện tượng xuất huyết là thường gặp. Hoàng đảm có thể không có hoặc nhẹ nhưng các xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy có tổn thương tế bào gan nặng. Trong suy gan tối cấp do thoái hóa mỡ vi mạch (như hội chứng Reye) thì sự tăng aminotransferase có thể là vừa phải (<300 đơn vị/L).

Điều trị viêm gan tối cấp là trực tiếp điều chỉnh những bất thường chuyển hóa đi kèm với rối loạn chức năng tế bào gan nặng. Những rối loạn này bao gồm thiếu hụt yếu tố đông máu; rối loạn dịch, điện giải và cân bằng toan-kiềm; suy thận; hạ đường huyết và bệnh não. Liệu pháp kháng sinh dự phòng sẽ làm giảm nguy cơ nhiễm trùng (nguy cơ này cao tới 90%) nhưng không có hiệu quả cứu sống bệnh nhân và không được khuyên dùng theo lệ thường. Nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn cần điều trị bao vây bằng kháng sinh phổ rộng cho đến khi có kết quả nuôi cấy. Chủng phân lập được thường gặp nhất là tụ cầu vàng *(Staphylococcus aureus),* các loài liên cầu, dạng coli, và trong giai đoạn muộn của bệnh là loài candida. Dùng ngay acetylcystein được chỉ định cho ngộ độc acetaminophen và đã được ghi nhận là nhằm cải thiện tuần hoàn não và cung cấp oxy ở những bệnh nhân suy gan tối cấp do bất kỳ nguyên nhân nào. Chuyển bệnh nhân ngay tới trung tâm ghép gan là cần thiết. Thiết bị đo ngoài màng cứng có thể được đặt để theo dõi áp lực nội sọ trong diễn tiến của phù não và giảm tưới máu não.

Dung dịch manitol 20% 100- 200ml được truyền tĩnh mạch trong 10 phút có thể làm giảm phù não, nhưng nên dùng hết sức thận trọng ở những bệnh nhân có suy thận. Giá trị của tăng thông khí chưa rõ ràng. Những phương pháp trợ giúp gan như dùng tế bào gan sống và ghép gan khác loài đã cho thấy nhiều hứa hẹn ở chuột và đang được tiến hành các thử nghiệm lâm sàng. Tỷ lệ tử vong của viêm gan tối cấp với bệnh não nặng cao tới 80%. Tiến triển đặc biệt xấu ở những bệnh nhân trẻ dưới 10 tuổi, già trên 40 tuổi và ở

những bệnh nhân có phản ứng thuốc đặc ứng. Ghép gan cấp cứu sẽ cho tỷ lệ sống sót 80% trong 1 năm. So sánh với viêm gan B mạn tính, ghép gan trong viêm gan tối cấp sẽ ít có khả năng dẫn tới tái nhiễm HBV ở gan ghép.

VIÊM GAN MẠN TÍNH

Viêm gan mạn tính được định nghĩa là phản ứng viêm mạn tính của gan trong thời gian trên 3- 6 tháng với mức aminotransferase trong huyết thanh bất thường và những dấu hiệu mô bệnh học đặc trưng. Những nguyên nhân của viêm gan mạn tính bao gồm HBV, HCV, HDV, viêm gan tự miễn, viêm gan mạn tính liên quan với một số thuốc (bao gồm methyldopa và isoniazid), bệnh Wilson, và thiếu hụt α_1- antiprotease (α_1- antitrypsin). Theo kinh điển thì viêm gan mạn tính được phân loại về mặt mô học thành viêm gan dai dẳng mạn tính và viêm gan hoạt động mạn tính. Tuy nhiên, với sự cải thiện của phương pháp miễn dịch đánh dấu và huyết thanh học thì sự phân loại chính xác hơn được đưa ra dựa trên bệnh nguyên; mức độ viêm tĩnh mạch cửa, quanh tĩnh mạch cửa và thùy gan (tối thiểu, nhẹ, vừa phải hoặc nặng); và giai đoạn của xơ hóa (không có, nhẹ, vừa phải, nặng và xơ gan).

Các biểu hiện lâm sàng và chẩn đoán

A. Viêm gan tự miễn

Nhìn chung đây là bệnh của phụ nữ trẻ nhưng có thể gặp ở hai giới và ở bất kỳ độ tuổi nào. Người bị bệnh thường dương tính với HLA- B8 và- DR3 hoặc ở những bệnh nhân nhiều tuổi hơn là với HLA- DR4. Bệnh khởi phát thường âm thầm, nhưng khoảng 25% các trường hợp có xuất hiện đợt viêm gan cấp và một số trường hợp là tiếp sau bệnh do virus như viêm gan A, nhiễm Epstein- Barr, sởi hoặc ngộ độc thuốc hay chất độc như nitrofurantoin. Bilirubin huyết thanh thường tăng, nhưng 20% bệnh nhân không có hoàng đảm. Ởnhững trường hợp kinh điển thì bệnh được phát hiện ở người phụ nữ trẻ có vẻ khỏe mạnh, có nhiều nơvi hình nhện, vân khía ở da, trứng cá, rậm lông và gan to; có thể bị vô kinh. Các biểu hiện ngoài gan bao gồm viêm khớp, hội chứng Sjögren, viêm tuyến giáp, viêm thận và thiếu máu huyết tán có phản ứng Coomb dương tính. Trong viêm gan tự miễn kinh điển (typ I), kháng thể kháng nhân (antinuclear antibody- ANA) hoặc kháng cơ trơn (một hoặc cả hai) được phát hiện trong huyết thanh. Mức gamma globulin huyết thanh tăng một cách điển hình (tới 5- 6g/dl). Ở những bệnh nhân có mức gamma globulin cao, thử nghiệm miễn dịch enzym tìm kháng thể kháng HCV có thể

dương tính giả. Typ II, hiếm khi gặp ở Mỹ nhưng phổ biến hơn ở châu Âu, được đặc trưng bằng kháng thể kháng vi tiểu thể gan- thận (Antibody to liver kidney microsome - kháng LKM1) mà không có kháng thể kháng cơ trơn hoặc ANA.

B. Viêm gan B mạn tính

Viêm gan B mạn tính chủ yếu gặp ở nam giới. Bệnh có thể được nhận biết như là tiếp diễn của viêm gan cấp tính hoặc có thể được chẩn đoán dựa trên đánh giá có tăng mức aminotrasferase dai dẳng. Có gần 400 triệu người trên thế giới và 1,25 triệu người Mỹ bị nhiễm HBV mạn tính.

Trong giai đoạn đầu tiên của bệnh, HBeAg và DNA HBV xuất hiện trong huyết thanh là chỉ điểm của sự nhân đôi virus hoạt động. Mức thấp của IgM kháng HBc cũng có ở khoảng 70%. Ở một số bệnh nhân, sự cải thiện về mặt lâm sàng và sinh hóa xảy ra đồng thời với sự mất đi của HBeAg và DNA HBV trong huyết thanh, sự xuất hiện của kháng HBe và sự tích hợp của hệ gen HBV vào hệ gen vật chủ ở những tế bào gan bị nhiễm virus. Những bệnh nhân này vẫn tăng nguy cơ phát triển xơ gan và carcinoma tế bào gan. Như đã đưa ra ở trên, nhiễm HBV đột biến tiền lõi hoặc đột biến tự phát của vùng tiền lõi của bộ gen HBV trong quá trình của viêm gan mạn tính do typ HBV hoang dại có thể dẫn đến viêm gan mạn tính nghiêm trọng với diễn tiến nhanh đến xơ gan, đặc biệt khi có những đột biến thêm vào ở gen lõi của HBV.

C. Tác nhân delta trong viêm gan B

Nhiễm delta cấp tính chồng lên nhiễm HBV mạn tính có thể dẫn đến viêm gan mạn tính nặng, và có thể diễn tiến nhanh đến xơ gan và tử vong. Chẩn đoán dựa trên sự phát hiện kháng HDV trong huyết thanh.

D. Viêm gan C mạn tính

Ít nhất 80% bệnh nhân viêm gan C cấp tính tiến triển thành viêm gan C mạn tính. Thể này không thể phân biệt về mặt lâm sàng với viêm gan mạn tính do những nguyên nhân khác và có thể là phổ biến nhất. Chẩn đoán được xác định bằng sự phát hiện kháng HCV qua thử nghiệm miễn dịch enzym (Enzyme immunoasay- EIA). Trong những trường hợp hiếm, nghi ngờ là viêm gan C mạn tính nhưng EIA âm tính thì chẩn đoán có thể phải dựa vào RIBA dương tính hoặc sự xuất hiện RNA của HCV trong huyết thanh qua phản ứng chuỗi polymerase. Diễn tiến đến xơ gan sẽ xảy ra ở

khoảng 20% số bệnh nhân sau 20 năm với tăng nguy cơ ở nam giới, những bệnh nhân nhiễm HCV sau tuổi 40 và những người uống trên 50g cồn/ngày.

Điều trị

Hoạt động nên được điều chỉnh theo các triệu chứng của bệnh nhân nhưng nghỉ ngơi tuyệt đối tại giường là không cần thiết. Chế độ ăn cần phải cân bằng, không có những hạn chế đặc hiệu ngoài muối hoặc hạn chế protein được chỉ định khi có quá tải dịch hoặc bệnh não.

Ở những bệnh nhân **viêm gan tự miễn**, prednison dùng cùng với azathioprin hoặc không được cho là cải thiện các triệu chứng, làm giảm bilirubin, aminotransferase, gamma globulin huyết thanh và làm giảm viêm gan. Những bệnh nhân có triệu chứng với mức aminotrasferase huyết thanh tăng gấp 10 lần (hoặc 5 lần nếu các globulin huyết thanh tăng ít nhất 2 lần) là thích hợp cho điều trị, và những bệnh nhân với mức enzym tăng vừa phải có thể được cân nhắc điều trị tùy thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân viêm gan tự miễn nặng được điều trị bằng các corticosteroid giảm rõ rệt.

Prednison hoặc thuốc tương đương được dùng ban đầu ở liều 30mg uống/ngày với azathioprin hoặc mercaptopurin 50 mg uống/ngày thì nhìn chung là dung nạp tốt và cho phép dùng những liều corticosteroid thấp hơn. Tuy nhiên, cần phải theo dõi công thức máu toàn phần hàng tuần trong 8 tuần đầu điều trị và sau đó theo dõi hàng tháng bởi vì sẽ có nguy cơ thấp dẫn đến suy tủy xương. Liều của prednison được giảm từ 30 mg/ ngày sau 1 tuần xuống 20mg/ngày và giảm tiếp sau 2 hoặc 3 tuần xuống còn 15mg/ngày. Cuối cùng, liều duy trì là 10mg/ngày. Trong khi sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng thường nhanh thì sự cải thiện về mặt sinh hóa lại từ từ hơn với mức aminotransferase huyết thanh bình thường hóa sau 6- 12 tháng ở nhiều trường hợp. Hồi phục về mặt mô học của viêm có thể phải mất tới 18- 24 tháng và đây cũng là thời gian cần sinh thiết gan lại. Mức aminotransferase không trở về bình thường luôn đoán trước sự không hồi phục về mặt mô học.

Tỷ lệ đáp ứng với trị liệu bằng prednison và azathioprin là 80- 90%. Tuy nhiên, xơ gan không hồi phục khi điều trị và có thể phát triển sau khi lui bệnh về mặt sinh hóa và mô học (không còn viêm). Một khi bệnh đã thuyên giảm, có thể ngừng trị liệu nhưng tỷ lệ tái phát sau đó là 50- 90%. Những đợt tái phát có thể được điều trị lại như đợt đầu với tỷ lệ thuyên giảm là 80- 90%. Sau khi điều trị thành công đợt tái phát, bệnh nhân có thể được duy trì dùng azathioprin vô hạn định ở liều 2mg/kg và liều thấp nhất

prednison là cần thiết để duy trì mức aminotransferase gần mức bình thường nhất có thể. Nếu không đáp ứng với prednison và azathioprin có thể được cân nhắc thử dùng cyclosporin.

Những bệnh nhân **viêm gan B mạn tính** và virus sao chép tích cực (HBeAg và DNA HBV trong huyết thanh, tăng mức aminotransferase) có thể được điều trị bằng interferon người tái tổ hợp alfa- 2b ở liều 5 triệu đơn vị/ngày hoặc 10 triệu đơn vị x 3 lần/tuần tiêm trong cơ trong 4 tháng. Khoảng 40% bệnh nhân được điều trị sẽ đáp ứng với sự bình thường hóa của mức aminotransferase, sự biến mất của HBeAg và DNA HBV trong huyết thanh, sự xuất hiện của kháng HBe và tỷ lệ sống sót được cải thiện. Sự đáp ứng thường gặp nhất ở những bệnh nhân có mức DNA HBV dưới 200 pg/ml và mức aminotransferase cao. Hơn nữa, trên 60% những bệnh nhân đáp ứng này cuối cùng có thể không còn HBsAg trong huyết thanh và gan, xuất hiện kháng HBs trong huyết thanh và vì vậy mà được coi là điều trị khỏi. Tái phát là ít gặp ở những bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Những chất tương tự nucleosid như lamivudin và famciclovir được dùng đường uống cho thấy có nhiều hứa hẹn trong điều trị viêm gan B mạn tính và dung nạp tốt, thậm chí ở những bệnh nhân xơ gan mất bù, mặc dù sự kháng của virus với lamivudin đã được ghi nhận. Interferon tái tổ hợp alfa-2a (9 triệu đơn vị x 3 lần/ tuần, dùng trong 48 tuần) có thể đưa đến sự bình thường hóa mức aminotransferase huyết thanh, cải thiện về mặt mô học, loại trừ RNA HDV khỏi huyết thanh ở 50% bệnh nhân bị **viêm gan D mạn tính**, nhưng tái phát là thường gặp sau khi ngừng điều trị.

Ở những bệnh nhân **viêm gan C mạn tính**, interferon người tái tổ hợp alfa- 2b hoặc alfa- n1 liều 3 triệu đơn vị x 3 lần một tuần, dùng trong 2 tuần và interferon "liên ứng" (interferon tái tổ hợp, tổng hợp được bằng cách chuyển amino acid phổ biến nhất ở từng vị trí của một vài dưới nhóm interferon alfa) với liều dùng 9mg x 3 lần trong tuần đã cho thấy có sự cải thiện về mặt sinh hóa, virus học và mô học (ALT trở về bình thường, không còn RNA HCV trong huyết thanh) ở 50% bệnh nhân. Hầu hết thử nghiệm được tiến hành với interferon alfa- 2b. Những yếu tố tiên đoán tăng cơ hội đáp ứng với trị liệu bao gồm không có xơ gan trên sinh thiết, mức RNA HCV huyết thanh thấp, và có thể bị nhiễm bởi những kiểu gen của HCV hơn là 1a và 1b. Sau ngừng thuốc 24 tuần chỉ 30- 50% những người đáp ứng với điều trị là vẫn còn duy trì sự cải thiện. Điều trị kéo dài hơn (như trong 12 đến 18 tháng) được chỉ ra làm tăng thời gian lui bệnh và hiện nay đang được khuyến khích. Sử dụng liều lớn hơn interferon alfa- 2b (như 6 triệu đơn vị, dùng 3 lần trong một tuần) làm tăng độ độc tính và không làm tăng tỷ lệ đáp

ứng. Ngoài thuốc giống nucleosid, thử nghiệm ribavirin có thể dẫn đến tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhưng chỉ nên xem xét trong phạm vi của thử nghiệm có đối chứng. Interferon alfa có thể có lợi trong điều trị cryoglobulin huyết đi kèm với viêm gan C mạn tính. Mặt khác, đáp ứng duy trì với interferon là không xảy ra ở những bệnh nhân viêm gan C mạn tính và mức aminotransferase huyết thanh bình thường (người mang virus kéo dài). Điều trị bằng interferon alfa là đắt và các tác dụng phụ bao gồm các triệu chứng giống cúm gặp hầu như ở tất cả các bệnh nhân; các tác dụng phụ nguy hiểm hơn như các triệu chứng tâm thần (kích thích, trầm cảm), rối loạn chức năng tuyến giáp, suy tủy xương, là ít gặp... Chống chỉ định dùng interferon cho những bệnh nhân xơ gan mất bù, giảm tế bào máu một cách sâu sắc, bệnh tâm thần và các bệnh tự miễn.

Tiên lượng

Diễn biến của viêm gan mạn tính có thể thay đổi và không thể đoán trước được. Viêm gan tự miễn không điều trị có tỷ lệ tử vong trong vòng 5 năm là 50% nhưng tỷ lệ này sẽ giảm đi rõ rệt khi điều trị. Di chứng của viêm gan mạn tính sau viêm gan B bao gồm xơ gan, suy gan va carcinoma tế bào gan. Có tới 40- 50% bệnh nhân viêm gan B mạn tính và xơ gan chết trong vòng 5 năm sau khởi phát các triệu chứng, mặc dù mô hình tiên đoán gợi ý rằng trị liệu bằng interferon cải thiện tiên lượng ở những bệnh nhân có đáp ứng. Viêm gan C mạn tính là không triệu chứng, thường là bệnh tiềm lâm sàng và có thể dẫn tới xơ gan và carcinoma tế bào gan sau hàng chục năm. Trong một nghiên cứu, tỷ lệ tử vong do viêm gan C liên quan đến truyền máu là không khác biệt với viêm gan C ở nhóm đối chứng phù hợp tuổi. Tuy nhiên, tử vong do xơ gan và carcinoma tế bào gan do viêm gan C tăng gấp 3 lần trong 10- 20 năm. Số liệu sơ bộ gợi ý rằng điều trị bằng interferon có tác dụng khả quan trên tỷ lệ sống sót và hiệu quả này rất có giá trị.

VIÊM GAN DO RƯỢU

Viêm gan do rượu được đặc trưng bằng quá trình viêm cấp tính hoặc mạn tính và hoại tử nhu mô gan do rượu. Trong khi viêm gan do rượu là bệnh thường có thể hồi phục thì nó là dấu hiệu báo trước phổ biến nhất của xơ gan ở Mỹ, và xơ gan được xếp là nguyên nhân phổ biến nhất gây tử vong ở người trưởng thành tại Mỹ.

Tần suất của xơ gan do rượu ước tính khoảng 8- 15% những người tiêu thụ trung bình 120g rượu (cồn) mỗi ngày trong vòng 10 năm. Nguy cơ của xơ gan thậm chí thấp hơn (khoảng 5%) khi không có các đồng yếu tố khác như viêm gan virus mạn tính. Yếu tố di truyền cũng có thể giải thích một phần cho sự khác biệt trong tính dễ mắc của bệnh. Phụ nữ dường như dễ mẫn cảm hơn nam giới, một phần là vì mức alcohol dehydrogenase ở niêm mạc dạ dày thấp hơn. Mặc dù viêm gan do rượu có thể không xuất hiện ở nhiều bệnh nhân thậm chí sau hàng chục năm lạm dụng rượu thì bệnh lại xuất hiện ở một vài người trong vòng 1 năm sau khi bắt đầu uống nhiều rượu. Nhìn chung, hơn 80% bệnh nhân viêm gan do đã uống rượu 5 năm hoặc hơn trước khi xuất hiện bất kỳ triệu chứng nào được qui là do bệnh gan; thời gian uống rượu dài hơn (10- 15 năm hoặc hơn) và lượng rượu tiêu thụ nhiều hơn thì khả năng phát triển thành viêm gan do rượu và xơ gan sẽ cao hơn. Trong khi uống số lượng lớn đồ uống có cồn thì điều cốt yếu để phát triển viêm gan do rượu là không bị say rượu. Ở những người uống quá nhiều rượu, tốc độ chuyển hóa ethanol có thể đủ cao để cho phép tiêu thụ lượng lớn rượu mạnh mà không gây tăng mức alcohol máu trên 80 mg/dl, là nồng độ mà phân tích hơi thở thông thường bắt đầu phát hiện ethanol.

Vai trò của thiếu các vitamin và năng lượng trong sự phát triển viêm gan do rượu hoặc trong diễn tiến của những tổn thương dẫn tới xơ gan vẫn còn tranh cãi, nhưng ít nhất nó cũng góp phần vào tiến trình này. Đồng nhiễm HBV hoặc HCV cũng làm tăng mức độ nặng của bệnh gan do rượu.

Chỉ có sinh thiết gan mới có thể đưa ra chẩn đoán chắc chắn bởi vì bất kỳ biểu hiện lâm sàng và sinh hóa nào của viêm gan do rượu đều có thể gặp trong bệnh gan nhiễm mỡ do rượu hoặc xơ gan cũng như bệnh gan do các nguyên nhân khác.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Biểu hiện lâm sàng của viêm gan do rượu có thể thay đổi từ không triệu chứng với gan to đến đợt bệnh gây tử vong nhanh chóng. Ở người mà gần đây có uống nhiều rượu, phàn nàn là có buồn nôn và chán ăn, có gan to hoàng đảm sẽ gợi ý mạnh cho chẩn đoán. Đau bụng và nhạy cảm đau, lách to, cổ trướng, sốt và bệnh não có thể có.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Thiếu máu (thường hồng cầu to) có thể có. Tăng bạch cầu với công thức bạch cầu chuyển trái thường gặp ở những bệnh nhân nặng. Giảm bạch cầu đôi khi gặp và mất đi sau khi ngừng uống rượu. Khoảng 10% bệnh nhân có giảm tiểu cầu do có liên quan tới tác dụng trực tiếp của độc tố rượu trong việc tạo ra tế bào nhân khổng lồ hoặc tăng năng của lách.

AST thường tăng nhưng hiếm khi tăng trên 300 đơn vị/L. AST hầu như không biến động như ALT, thường bởi hai hoặc nhiều yếu tố. Phosphatase kiềm huyết thanh nhìn chung tăng nhưng hiếm khi tăng trên 3 lần giá trị bình thường. Bilirubin huyết thanh tăng ở 60- 90% bệnh nhân. Cả GGTP huyết thanh và thể tích tiểu thể trung bình tăng ở 80% người nghiện rượu. Mức bilirubin huyết thanh trên 10mg/dl và thời gian prothrombin kéo dài rõ rệt (≥ 6 giây so với đối chứng) sẽ chỉ ra bệnh nặng với tỷ lệ tử vong cao tới 50%. Albumin huyết thanh giảm và mức gamma globulin tăng ở 50- 75% bệnh nhân viêm gan do rượu, thậm chí cả khi không có xơ gan.

Sinh thiết gan thường là để chẩn đoán và chỉ ra sự thâm nhiễm PMN, mỡ ở mạch máu lớn với hoại tử gan, và các thể Mallory (hyalin cồn). Xơ gan dạng nốt nhỏ có thể có.

C. Các phương pháp chẩn đoán đặc hiệu

Siêu âm thường giúp trong việc loại trừ tắc mật hoặc để đánh giá cổ trướng tiềm lâm sàng. Chụp cắt lớp vi tính (CT scan) có tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch hoặc MRI có thể được chỉ định trong những trường hợp được lựa chọn để đánh giá những bệnh nhân có tuần hoàn bàng hệ, những tổn thương choán chỗ ở gan hoặc bệnh đồng phát của tụy.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm gan do rượu có thể rất giống với viêm túi mật, bệnh sỏi mật và tổn thương do một số thuốc như amiodron. Trong những trường hợp được lựa chọn, các nguyên nhân khác của viêm gan hoặc bệnh gan mạn tính có thể được loại trừ bằng thử nghiệm huyết thanh hoặc sinh hóa, bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc bằng sinh thiết gan.

Các biến chứng

Cổ trướng có thể xuất hiện trong quá trình diễn biến của viêm gan do rượu và được giải quyết khi viêm gan được cải thiện; lợi tiểu thường không được chỉ định. Chảy máu do rối loạn đông máu là biến chứng có thể xảy ra.

Diễn biến xấu về mặt lâm sàng và đau bụng dữ dội, nhạy cảm đau có thể bị nhầm với cơn đau bụng cấp và dẫn đến quyết định đáng tiếc là phẫu thuật mở bụng. Tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật ở những bệnh nhân bị viêm gan do rượu lớn hơn nhiều so với ứ mật trong hoặc ngoài gan. Điều này liên quan đến tình trạng dinh dưỡng kém ở những bệnh nhân này và tổn thương chức năng tổng hợp của gan.

Điều trị

A. Các biện pháp chung

Ngừng tất cả các đồ uống có cồn. Trong giai đoạn chán ăn, mọi cố gắng nên thực hiện để cung cấp số lượng đầy đủ carbohydrat và năng lượng làm giảm dị hóa protein nội sinh và để thúc đẩy sự tân tạo glucose và ngăn ngừa hạ đường huyết. Hỗ trợ dinh dưỡng cải thiện tỷ lệ sống sót ở những bệnh nhân suy dinh dưỡng. Sử dụng các công thức dịch giàu các amino acid chuỗi nhánh không cải thiện được tỷ lệ sống sót mà tỷ lệ này sẽ đạt được nhờ bổ sung năng lượng ít đắt tiền hơn. Nên sử dụng các vitamin, đặc biệt là acid folic và thiamin, đặc biệt là khi có thiếu hụt.

B. Các thuốc corticosteroid

Một vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng methylprednisolon 32mg/ngày, trong 1 tháng hoặc loại tương đương sẽ có lợi cho những bệnh nhân bị viêm gan do rượu và/hoặc bệnh não hoặc tăng rõ rệt nồng độ bilirubin và thời gian prothrombin kéo dài.

Tiên lượng

A. Tiên lượng gần

Khi thời gian prothrombin đủ ngắn để cho phép thực hiện sinh thiết gan mà không có nguy cơ (<3 giây so với chứng) thì tỷ lệ tử vong trong 1 năm là 7%, tăng tới 18% nếu có thời gian prothrombin kéo dài hơn trong quá trình nằm viện. Những bệnh nhân mà thời gian prothrombin kéo dài đến nỗi không thể sinh thiết gan được, có tỷ lệ tử vong trong 1 năm là 42%. Những yếu tố tiên lượng xấu là bilirubin huyết thanh trên 10 mg/ml, bệnh não gan và tăng urê huyết.

B. Tiên lượng xa

Ở Mỹ, tỷ lệ tử vong trong 3 năm ở những người hồi phục viêm gan do rượu cấp tính gấp 10 lần những người thuộc nhóm chứng ở tuổi so sánh.

Bệnh nặng về mặt mô học đi kèm với tỷ lệ tử vong tiếp tục tăng sau 3 năm trong khi tỷ lệ tử vong không tăng sau cùng thời gian ở những bệnh nhân mà sinh thiết gan cho thấy chỉ có viêm gan do rượu nhẹ. Các biến chứng của tăng áp lực tĩnh mạch cửa (cổ trướng, giãn tĩnh mạch) sau hồi phục viêm gan do rượu cấp cũng gợi ý có tiên lượng xa rất xấu.

Đánh giá tiên lượng quan trọng nhất là thực tế không thể tranh cãi rằng tiếp tục uống nhiều rượu đi kèm với giảm hy vọng sống ở những bệnh nhân này. Tiên lượng quả thực xấu nếu bệnh nhân không thể kiêng rượu.

BỆNH GAN NHIỄM ĐỘC VÀ DO THUỐC

Liên tục tổng hợp, thử nghiệm, và giới thiệu những thuốc mới vào thực tiễn lâm sàng dẫn đến tăng nhiều loại phản ứng độc. Nhiều loại thuốc điều trị được sử dụng rộng rãi, bao gồm cả các sản phẩm "tự nhiên" mua bán không cần đơn, có thể gây tổn thương gan. Chẩn đoán tổn thương gan do thuốc không phải lúc nào cũng dễ dàng. Bệnh gan do thuốc có thể giống như viêm gan virus hoặc tắc nghẽn đường mật. Ở bất kỳ bệnh nhân bị bệnh gan nào thầy thuốc phải dò hỏi một cách cẩn thận về việc sử dụng các thuốc có khả năng gây độc cho gan hoặc phơi nhiễm với các độc tố gan. Độc tính của thuốc có thể được xếp loại dựa trên dấu hiệu bệnh sinh hoặc mô học.

Nhóm độc tố gan trực tiếp

Tổn thương gan do nhóm thuốc này được đặc trưng bằng (1) mức độ liên quan liều, (2) giai đoạn tiềm tàng sau nhiễm, và (3) khả năng dễ bị bệnh ở tất cả mọi người. Những ví dụ bao gồm acetaminophen, rượu, carbon tetrachlorid, chloroform, các kim loại nặng, mercaptopurin, niacin, các alkaloid thực vật, phospho, các tetracyclin, acid valproic và vitamin A.

Những phản ứng đặc ứng

Những phản ứng loại này là lẻ tẻ, không liên quan với liều và đôi khi kèm theo những biểu hiện gợi ý phản ứng dị ứng, như sốt và tăng bạch cầu ưa eosin. Ở một số trường hợp, độc tính trực tiếp do chất chuyển hóa chỉ được tạo ra ở một số người dựa trên nền tảng di truyền. Những ví dụ bao gồm amiodaron, aspirin, carbamazepin, chloramphenicol, diclofenac, flutamid, halothan, isoniazid, ketoconazol, methyldopa, oxacillin, phenylbutazon, phenytoin, pyrazinamid, quinidin, streptomycin và có lẽ cả tacrin.

Những phản ứng ứ mật

A. Không viêm

Ảnh hưởng trực tiếp của thuốc trên các cơ chế tiết mật: azathioprin, estrogen, hoặc các steroid đồng hóa chứa nhóm alkyl hoặc ethinyl ở carbon 17, mercaptopurin, methyltestosteron và cyclosporin.

B. Có viêm

Quá trình viêm vùng cửa với tổn thương ống mật (viêm đường mật) thường có các biểu hiện dị ứng như tăng bạch cầu ưa eosin: amoxicillin,acid clavulanic, chlorothiazid, chlorpromazin, chlorpropamid, erythromycin, penicillamin, prochlorperazin, sulfadiazin, thiouracil.

Viêm gan cấp hoặc mạn tính

Về mặt mô học và ở một số trường hợp không thể phân biệt về mặt lâm sàng với viêm gan tự miễn: aspirin, isoniazid, methyldopa, nitrofurantoin, các sulfonamid.

Các phản ứng khác

A. Gan nhiễm mỡ

1. Chất vùi mỡ lớn: Rượu, amiodaron, các corticosteroid và methotrexat.
2. Giọt bào tương nhỏ: Các tetracyclin, acid valproic.

B. U hạt

Allopurinol, quinidin, quinin, phenylbutazon và phenytoin.

C. Xơ hóa và xơ gan

Methotrexat, vitamin A

D. Viêm gan xuất huyết (Các khoang chứa đầy máu)

Các steroid đồng hóa, azathioprin, các steroid tránh thai đường uống.

E. Khối u

Các steroid tránh thai đường uống, các estrogen (adenoma gan nhưng không có tăng sản dạng nốt khu trú); vinyl chlorid (sarcom mạch).

GAN NHIỄM MỠ VÀ VIÊM GAN MỠ KHÔNG DO RƯỢU

Trước đây người ta cho rằng suy dinh dưỡng có thể gây thoái hóa mỡ ở gan (gan nhiễm mỡ) hơn là ethanol ở người nghiện rượu. Tuy nhiên, điều rõ ràng hiện nay là ethanol là độc tố gan ở người nghiện rượu không có suy dinh dưỡng. Nhưng chế độ ăn uống không đầy đủ, đặc biệt là thiếu hụt cholin, methionin và protein có thể góp phần gây tổn thương gan do ethanol.

Những nguyên nhân không do rượu khác gây thoái hóa mỡ là béo phì (nguyên nhân phổ biến nhất), đói, đái tháo đường, các corticosteroid, các chất độc (carbon tetrachlorid và phospho vàng), các bệnh nội tiết như hội chứng Cushing, tăng lipid máu, giảm betalipoprotein máu và dinh dưỡng toàn bộ ngoài đường tiêu hóa. Trong nhiều trường hợp, các yếu tố nguy cơ như béo phì hoặc đái tháo đường là không có. Ngoài thoái hóa mỡ các mạch máu lớn, các biểu hiện về mặt mô học có thể bao gồm thâm nhiễm khu trú các bạch cầu đa nhân trung tính và hyalin Mallory, là bệnh cảnh không thể phân biệt với viêm gan do rượu và được đề cập như là bệnh gan mỡ không do rượu.

Thoái hóa mỡ vi mạch gặp trong hội chứng Reye, ngộ độc acid valproic, liều cao tetracyclin, hoặc gan nhiễm mỡ cấp tính lúc có thai và có thể dẫn đến suy gan tối cấp.

Có một vài yếu tố, hoạt động ở nhiều dạng kết hợp, có thể gây tích tụ chất béo trong gan (1) tăng huy động các acid béo từ những lắng cặn mỡ ngoại vi; (2) gan giảm sử dụng hoặc oxy hóa các acid béo; (3) tăng tổng hợp acid béo ở gan; (4) tăng ester hóa các chất acid béo thành các triglycerid; và (5) giảm tiết hoặc giải phóng các chất béo khỏi gan. Những bệnh nhân viêm gan mỡ không do rượu thường có quá tải sắt gan nhẹ và một nghiên cứu gần đây đã gợi ý rằng những bệnh nhân như vậy thường mang gen ứng cử cho bệnh nhiễm sắc tố sắt mô (HFE); tăng sắt ở những bệnh nhân này tương quan với xơ hóa gan. Nghiên cứu khác cũng gợi ý rằng nồng độ cytochrom P450 2E1 ở gan tăng lên ở những bệnh nhân viêm gan mỡ không do rượu khi họ bị bệnh gan do rượu. Một số phụ nữ bị gan nhiễm mỡ trong lúc mang thai đã được phát hiện do có thiếu hụt sự oxy hóa acid béo do giảm hoạt độ của 3- hydroxyacyl- CoA- dehydrogenase chuỗi dài.

Các xét nghiệm chức năng gan có thể cho thấy có tăng nhẹ mức aminotransferase và phosphotase kiềm. Thoái hóa mỡ các mạch máu lớn có thể được phát hiện một cách dễ dàng trên MRI. Sinh thiết gan qua da có thể cho chẩn đoán nhưng thường không cần thiết.

Điều trị bao gồm loại bỏ hoặc thay đổi yếu tố gây bệnh. Lợi ích của việc giảm cân, chế độ ăn hạn chế mỡ và luyện tập ở những bệnh nhân béo phì vẫn còn nhiều tranh luận. Ursodeoxycholic acid liều 13- 15 mg/kg/ngày có thể cải thiện kết quả xét nghiệm chức năng gan, nhưng lợi ích của loại thuốc này về mô học gan cần phải nghiên cứu thêm. Thử nghiệm gần đây gợi ý rằng gan thoái hóa mỡ do dinh dưỡng toàn bộ ngoài đường tiêu hóa có thể được cải thiện và có lẽ là cả phòng ngừa bằng bổ sung cholin.

Tiên lượng phụ thuộc vào bệnh cơ bản.

XƠ GAN

Xơ gan là hậu quả cuối cùng của tổn thương tế bào gan dẫn đến cả xơ hoá và tái tạo hạt khắp gan. Xơ gan là bệnh nguy hiểm, không thể hồi phục và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 11 ở Mỹ với tỷ lệ tử vong theo tuổi là 9,2/100.000 dân/năm, trên 45% các trường hợp liên quan với rượu. Các biểu hiện lâm sàng của xơ gan là do rối loạn chức năng tế bào gan, shunt hệ cửa và tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Sự phân loại về mặt mô học phổ biến nhất chia xơ gan thành thể nốt nhỏ, nốt to và hỗn hợp. Đây là những thuật ngữ mô tả hơn là những bệnh riêng rẽ và mỗi loại đều có thể gặp trên cùng một bệnh nhân ở các giai đoạn khác nhau của bệnh.

1. Trong xơ gan nốt nhỏ, các nốt tái tạo không lớn hơn thùy gan ban đầu, xấp xỉ 1mm đường kính hoặc nhỏ hơn.
2. Xơ gan nốt to được đặc trưng bằng những nốt lớn có thể đo được vài centimet đường kính và có thể có các tĩnh mạch ở trung tâm. Thể này ít nhiều phù hợp với xơ gan sau hoại tử nhưng không nhất thiết là tiếp sau những giai đoạn của hoại tử lớn và xẹp chất đệm.
3. Xơ gan hỗn hợp nốt nhỏ và nốt to có nghĩa là các biểu hiện của xơ gan rất đa dạng.

Có mối quan hệ qua lại hạn chế giữa dạng mô học của xơ gan, bệnh nguyên và tiên lượng. Người uống rượu tiếp tục uống có khuynh hướng xơ gan nốt nhỏ (bệnh Laennec) và sự hiện hữu của xơ gan nhiễm mỡ nốt nhỏ gợi ý mạnh mẽ đến nghiện rượu mạn tính. Hơn nữa, có tỷ lệ mới mắc carcinoma tế bào gan cao hơn ở xơ gan nốt to so với xơ gan nốt nhỏ có lẽ là vì sự gia tăng hoạt độ tái tạo trong gan ở xơ gan nốt to.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Xơ gan có thể không có triệu chứng trong thời gian dài. Khởi phát của các triệu chứng có thể là âm thầm hoặc ít phổ biến hơn là đột ngột. Các biểu hiện như yếu, dễ mệt, chuột rút cơ và sụt cân là thường gặp. Trong xơ gan tiến triển, thường có chán ăn ở mức độ nghiêm trọng kèm theo buồn nôn và đôi khi nôn. Đau bụng có thể có và liên quan với gan to, sự căng ra của bao Glisson hoặc là cổ trướng. Những bất thường về kinh nguyệt (thường là vô kinh), bất lực, mất nhu cầu tình dục, vô sinh và vú to đau ở nam giới là có thể gặp. Nôn ra máu là triệu chứng gặp ở 15- 25% bệnh nhân.

Khoảng 70% các trường hợp có gan to, có thể sờ thấy, và rắn nếu không cứng và có bờ tù hoặc có nốt; có thể nổi bật hơn ở thùy trái. Những biểu hiện ngoài da bao gồm nơvi hình nhện (thường chỉ ở nửa trên của cơ thể), ban đỏ lòng bàn tay (vằn đỏ ở ô mô cái và ô mô út), và bằng chứng của thiếu hụt vitamin (viêm lưỡi và môi). Sụt cân, vã mồ hôi và biểu hiện của bệnh mạn tính thường có. Hoàng đảm- thường không phải là dấu hiệu đầu tiên- là nhẹ ở giai đoạn đầu, tăng về mức độ nặng ở những giai đoạn sau của bệnh. Cổ trướng, tràn dịch màng phổi, phù ngoại vi và những tổn thương bầm máu là những dấu hiệu muộn. Bệnh não được đặc trưng bằng đảo lộn ngày đêm, loạn giữ tư thế, run, nói khó, hoang tưởng, lơ mơ và cuối cùng là hôn mê cũng có thể gặp ở giai đoạn muộn trừ khi được thúc đẩy bằng tổn thương tế bào gan cấp hoặc xuất huyết tiêu hóa. Sốt có thể gặp ở 35% biểu hiện và thường phản ánh viêm gan do rượu, viêm phúc mạc vi khuẩn tự phát, viêm đường mật kèm theo hoặc một số tình trạng đi kèm khác. Lách to trên lâm sàng gặp trong 35- 50% các trường hợp. Các tĩnh mạch nông của bụng và ngực có thể bị giãn, phản ánh sự tắc nghẽn trong gan tới tuần hoàn cửa, cũng như giãn tĩnh mạch trực tràng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Những bất thường xét nghiệm hoặc không có hoặc nhẹ trong xơ gan tiềm tàng hoặc yên lặng. Thiếu máu (dấu hiệu hay gặp) thường là hồng cầu to; những nguyên nhân bao gồm ức chế tạo hồng cầu do rượu cũng như thiếu hụt folat, huyết tán, tăng năng lách và mất máu âm ỉ hoặc rõ ràng ở ống tiêu hóa. Số lượng bạch cầu có thể giảm, tăng hoặc bình thường, phản ánh tình trạng tăng năng lách hoặc nhiễm trùng; giảm tiểu cầu có thể là thứ phát do ức chế tủy do rượu, nhiễm khuẩn, thiếu hụt folat hoặc lách biệt lập. Những

bất thường về đông máu có thể do suy giảm khả năng tổng hợp các yếu tố đông máu ở gan.

Các xét nghiệm sinh hóa máu phản ánh tổn thương và rối loạn chức năng tế bào gan, biểu hiện bằng mức tăng vừa phải AST, phosphatase kiềm và tăng không ngừng bilirubin. Albumin huyết thanh thấp; gamma globulin tăng và có thể cao như trong viêm gan tự miễn. Điện tâm đồ thường cho thấy khoảng QT kéo dài, có thể do sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm trong xơ gan.

Sinh thiết gan có thể cho thấy xơ gan bất hoạt (xơ hóa với các nốt tái tạo) không có các biểu hiện đặc hiệu gợi ý nguyên nhân cơ bản. Có thể có các biểu hiện thêm vào của bệnh gan do rượu, viêm gan mạn tính hoặc các nguyên nhân đặc hiệu khác của xơ gan.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Phim chụp bụng không chuẩn bị có thể thấy gan hoặc lách to. Chụp cản quang đường tiêu hóa trên có thể cho thấy có giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày, mặc dù nội soi sẽ nhạy hơn. Siêu âm giúp đánh giá kích thước gan và phát hiện cổ trướng hoặc các nốt trong gan, bao gồm cả carcinoma tế bào gan kích thước nhỏ. Cùng với siêu âm Doppler, siêu âm được dùng để đánh giá các tĩnh mạch lách, cửa và gan. Những nốt trong gan có thể sẽ rõ hơn trên chụp cắt lớp vi tính (CT scan) có tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch hoặc MRI cùng với mức alpha- fetoprotein huyết thanh. Những nốt nghi ngờ ác tính có thể được sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CT scan.

D. Các kỹ thuật chẩn đoán đặc biệt

Soi thực quản- dạ dày giúp xác định giãn tĩnh mạch và phát hiện các nguyên nhân đặc hiệu gây chảy máu ở thực quản, dạ dày và đoạn gần của tá tràng. Ở một số trung tâm, sinh thiết gan được tiến hành qua soi ổ bụng để giúp phân loại xơ gan. Ở một số trường hợp phải đo áp lực tĩnh mạch gan đặt lưu ống để kịp phát hiện và để xác định nguyên nhân của tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Chẩn đoán phân biệt

Xác định nguyên nhân của xơ gan là quan trọng cả vì lý do tiên lượng và khả năng điều trị. Sau rượu (nguyên nhân phổ biến nhất gây xơ gan) là viêm gan C và B mạn tính. Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô có thể kèm theo da sạm như đồng, viêm khớp, suy tim, và đái tháo đường; 50% độ bão hòa của transferrin huyết thanh hoặc mức ferritin huyết thanh quá giới hạn trên

của bình thường, sự phát hiện gen HFE bị đột biến (xem dưới) và nhuộm màu đặc hiệu với sắt và số lượng sắt trên sinh thiết gan là cần thiết để xác định chẩn đoán. Những bệnh chuyển hóa khác có thể dẫn đến xơ gan bao gồm bệnh Wilson và thiếu hụt anpha1- antiprotease (anpha1- antitrypsin). Xơ gan mật tiên phát thường gặp hơn ở phụ nữ và kèm theo ngứa, tăng rõ rệt phosphatase kiềm, tăng globulin miễn dịch (IgM) và cholesterol và kháng thể kháng ti lạp thể. Xơ gan mật thứ phát có thể do nghẽn mật mạn tính do sỏi, hẹp hoặc khối u và không có kháng thể kháng ti lạp thể. Suy tim sung huyết và viêm ngoại tâm mạc co thắt có thể dẫn đến xơ hóa gan (xơ gan tim) và bị phức tạp bởi cổ trướng và có thể bị nhầm với xơ gan.

Các biến chứng

Xuất huyết đường tiêu hóa trên có thể xảy ra do giãn tĩnh mạch, bệnh dạ dày tăng áp lực tĩnh mạch cửa hoặc loét dạ dày- tá tràng (xem chương 13 tập I). Xuất huyết có thể là nhiều, dẫn đến kiệt máu gây tử vong hoặc bệnh não hệ cửa. Giãn tĩnh mạch cũng có thể do huyết khối tĩnh mạch cửa. Suy gan có thể bị thúc đẩy bởi nghiện rượu, phẫu thuật và nhiễm trùng. Carcinoma gan thường gặp hơn ở những bệnh nhân xơ gan nhưng ít gặp ở Mỹ. Rối loạn chức năng tế bào Kupffer ở gan (lưới nội mô) và giảm hoạt độ opsonic dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm trùng. Bệnh cơ tim do lạm dụng rượu, giảm các receptor beta- adrenergic của tim và thay đổi huyết động học do tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Điều trị

A. Các biện pháp chung

Nguyên tắc quan trọng nhất của điều trị là kiêng rượu. Chế độ ăn cần hợp lý với đầy đủ năng lượng và protein (75- 100g/ngày) nếu có ứ đọng dịch thì nên hạn chế natri. Nếu có bệnh não gan thì lượng protein đưa vào nên giảm xuống còn 60- 80g/ ngày. Bổ sung vitamin là cần thiết.

B. Điều trị các biến chứng

1. Cổ trướng và phù

Chọc dịch chẩn đoán thường được chỉ định. Chọc ở bụng hiếm khi gây ra các biến chứng nguy hiểm như chảy máu, nhiễm trùng hoặc thủng ruột thậm chí ở những bệnh nhân có rối loạn đông máu nặng. Ngoài đếm số lượng tế bào và nuôi cấy, cần xác định mức albumin trong dịch cổ trướng, gradient albumin huyết thanh-cổ trướng (albumin huyết thanh trừ đi albumin dịch cổ trướng) > 1,1 gợi ý có tăng

áp cửa. Tăng mức adenosin deaminase trong dịch cổ trướng gợi ý viêm màng bụng do lao nhưng độ nhạy của xét nghiệm giảm ở những bệnh nhân có tăng áp cửa.

Cổ trướng ở những bệnh nhân xơ gan được cho là do tăng áp cửa (tăng áp lực thủy tĩnh); giảm albumin huyết (giảm áp lực keo); giãn mạch ngoại vi, có lẽ do giải phóng nội độc tố của oxid nitric với hậu quả tăng mức renin, angiotensin và giữ natri ở thận; gan giảm bất hoạt aldosteron và tăng tiết aldosteron thứ phát do tăng sản xuất renin. Bài tiết nước cũng giảm trong xơ gan và giảm natri huyết có thể xuất hiện.

Ở tất cả các bệnh nhân cổ trướng do xơ gan, natri đưa vào qua chế độ ăn ban đầu có thể hạn chế tới 400- 800 mg/ngày; lượng natri đưa vào có thể rộng rãi hơn sau khi dùng thuốc lợi niệu.Cần hạn chế lượng dịch đưa vào (800- 1000ml/ngày) ở những bệnh nhân có giảm natri huyết (natri huyết thanh < 125 mEq/L). Ở một vài bệnh nhân, có sự giảm nhanh cổ trướng khi nghỉ ngơi trên giường và hạn chế muối trong chế độ ăn. Những bệnh nhân có ứ đọng dịch nghiêm trọng hoặc được đánh giá bị cổ trướng "khó chữa" thì sự bài tiết natri qua nước tiểu thường dưới 10 mEq/L.

a. Các thuốc lợi tiểu

Nên dùng spironolacton cho những bệnh nhân không đáp ứng với hạn chế muối. Sau khi bắt đầu với liều 100 mg/ngày và theo dõi ảnh hưởng đối kháng aldosteron được phản ánh qua sự gia tăng nồng độ natri trong nước tiểu thì liều có thể tăng thêm 100 mg mỗi 3- 5 ngày (tới liều đơn tối đa hàng ngày thường dùng là 400 mg/ngày, dù liều cao hơn có thể được sử dụng) cho tới khi đạt được hiệu quả lợi niệu, điển hình báo trước bằng tăng nồng độ natri niệu. Theo dõi tăng kali huyết là quan trọng. Ở những bệnh nhân không thể dung nạp spironolacton bởi vì các tác dụng phụ như vú to đau thì amilorid (loại thuốc lợi niệu không thải kali khác) có thể được sử dụng ở liều 5- 10mg/ngày. Lợi niệu có thể được tăng cường bằng bổ sung thuốc lợi niệu quai như furosemid. Tuy nhiên, thuốc lợi niệu mạnh này sẽ duy trì tác dụng của nó ngay cả khi có giảm mức lọc cầu thận với tăng urê huyết trước thận. Liều furosemid thay đổi từ 40- 160 mg/ngày và nên dùng thuốc với sự theo dõi cẩn thận huyết áp, lượng nước tiểu, trạng thái tâm thần và các chất điện giải trong huyết thanh mà đặc biệt là kali.

Đích của giảm cân ở bệnh nhân cổ trướng không có phù ngoại vi là không nên quá 0,5- 0,7 kg/ngày.

b. Chọc dịch cổ trướng với thể tích lớn

Ở những bệnh nhân cổ trướng to và tổn thương hô hấp, cổ trướng ngoan cố với các thuốc lợi niệu hoặc không dung nạp các tác dụng phụ của thuốc lợi niệu thì chọc thể tích lớn dịch cổ trướng (4- 6 lít) có hiệu quả. Khi tiến hành chọc đơn thuần, thường kết hợp dùng albumin đường tĩnh mạch với liều 10g/lít dịch cổ trướng được loại bỏ để duy trì thể tích nội mạch, mặc dù điều này có thể không cần thiết khi cổ trướng thực sự ngoan cố với các thuốc lợi niệu. Hơn nữa, sử dụng albumin giá thành cao xấp xỉ 15 đô la cho mỗi gam cùng với giá thành đắt đáng kể của thủ thuật.

Chọc lượng dịch cổ trướng lớn có thể được lặp lại hàng ngày cho đến khi cổ trướng được giải quyết đáng kể và có thể làm giảm nhu cầu nhập viện. Nếu có thể, nên tiếp tục dùng thuốc lợi niệu với hy vọng ngăn ngừa cổ trướng tái phát.

C. Phẫu thuật nối tắt hệ cửa trong gan qua tĩnh mạch cảnh

(Transjugular intrahepatic portosystemic shunts- TIPS)- TIPS nổi lên như là phương pháp thay thế cho phẫu thuật nối tắt hệ cửa trong những trường hợp bị chảy máu do giãn tĩnh mạch ngoan cố với phương pháp trị liệu chuẩn (như thắt nhánh qua nội soi hoặc liệu pháp làm xơ) và cho thấy là có lợi trong điều trị cổ trướng nặng ngoan cố. Kỹ thuật tiến hành bằng cách đưa lưới kim loại có thể mở rộng vào giữa nhánh của tĩnh mạch gan và tĩnh mạch cửa qua catheter được đưa vào qua tĩnh mạch cảnh trong. Ở một số bệnh nhân, sự kiểm soát cổ trướng ngoan cố với thuốc lợi niệu có thể đạt được trong khoảng 70% các trường hợp. Tỷ lệ thành công thấp hơn ở những bệnh nhân có thiểu năng thận. TIPS cũng có thể được chỉ định cho tràn dịch màng phổi do gan ngoan cố (sự chuyển vị của cổ trướng qua cơ hoành tới khoang màng phổi). Các biến chứng bao gồm bệnh não gan ở 20- 30% các trường hợp, nhiễm trùng, hẹp shunt tới 60% và bít shunt tới 30% các trường hợp. Hiệu quả kéo dài thường cần phải kiểm soát shunt định kỳ. Trong hầu hết các trường hợp, hiệu quả của shunt có thể được duy trì bằng phương pháp nong bằng bóng làm tan cục máu đông tại chỗ, hoặc đặt lưới (stent) bổ sung. Bởi vì các biến chứng kèm theo TIPS và sự không chắc chắn về hiệu quả lâu dài (giảm tưới máu gan như là hậu quả của TIPS có thể rút ngắn thời gian sống sót của bệnh nhân) nên hiện nay phương pháp này là thích hợp hơn ở những bệnh nhân cần kiểm soát ngắn hạn chảy máu do giãn tĩnh mạch hoặc cổ trướng cho đến khi có thể tiến hành ghép gan- ngược với những bệnh nhân cần kiểm soát chảy máu hoặc cổ trướng nhưng không được xem xét ghép gan.

D. Phẫu thuật nối tắt tĩnh mạch màng bụng

Trước đây, nối tắt tĩnh mạch màng bụng được ủng hộ để sử dụng cho những bệnh nhân cổ trướng ngoan cố. Nhưng nối tắt này có thể có hiệu quả nhưng có tỷ lệ biến chứng đáng kể như đông máu nội mạch rải rác trong 65% bệnh nhân (25% có triệu chứng; 5% nặng), nhiễm khuẩn trong 4- 8%, suy tim sung huyết ở 2- 4% và chảy máu do giãn tĩnh mạch do tăng đột ngột thể tích nội mạch. TIPS hiện nay thích hợp hơn cho cổ trướng ngoan cố.

2. Viêm màng bụng do vi khuẩn tự phát

Viêm màng bụng do vi khuẩn tự phát thường được báo trước bằng đau bụng, cổ trướng tăng lên, sốt và bệnh não tăng lên ở bệnh nhân cổ trướng do xơ gan, nhưng các triệu chứng có thể là nhẹ. Chọc dịch ổ bụng cho thấy dịch cổ trướng có (thường gặp nhất) số lượng bạch cầu trên 500 tế bào/µl với trên 250 bạch cầu đa nhân trung tính/µl và nồng độ protein là 1g/dl hoặc ít hơn, tương quan với giảm hoạt độ opsonin dịch cổ trướng. Nuôi cấy dịch cổ trướng cho kết quả cao nhất- dương tính tới 80- 90% tiến hành bằng cách cấy máu vào các chai máu ở ngay tại giường. Chủng phân lập được là *E.coli* và phế cầu khuẩn, nhưng hiếm khi có loại kỵ khí. Tùy thuộc vào kết quả nuôi cấy, nếu có 250 hoặc hơn bạch cầu đa nhân trung tính/µl thì liệu pháp kháng sinh đường tĩnh mạch nên được bắt đầu bằng cefotaxim 2g nội tĩnh mạch mỗi 8- 12 giờ, trong ít nhất 5 ngày. Nếu cần, sự đáp ứng với trị liệu có thể được minh chứng bằng giảm số lượng bạch cầu đa nhân trung tính ít nhất 50% trong dịch chọc nhắc lại 48 giờ sau khi bắt đầu liệu pháp kháng sinh. Tỷ lệ tử vong cao. Ở những bệnh nhân sống sót thì nguy cơ của viêm màng bụng tái phát có thể giảm bằng cách dùng kéo dài norfloxacin, 400 mg đường uống hàng ngày. Ở những bệnh nhân xơ gan có nguy cơ cao (như protein dịch cổ trướng ≤ 1g/dl), đợt viêm màng bụng đầu tiên có thể được ngăn ngừa bằng norfloxacin, trimethoprim- sulfamethoxazol hoặc ciprofloxacin (750 mg/ tuần) dự phòng.

3. Hội chứng gan thận

Hội chứng gan thận được đặc trưng bằng tăng urê huyết, thiểu niệu, giảm natri huyết, natri niệu thấp, và hạ huyết áp ở bệnh nhân có bệnh gan giai đoạn cuối. Hội chứng này chỉ được chẩn đoán khi các nguyên nhân khác của suy thận đã được loại trừ. Nguyên nhân chưa rõ, nhưng bệnh sinh có liên quan đến sự co thận mạnh, có thể do giảm tổng hợp các yếu tố giãn

mạch thận như prostaglandin E_2; thận bình thường về mặt mô học. Điều trị nhìn chung không có hiệu quả. Các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng có thể cải thiện bằng cách truyền tĩnh mạch ornipressin và albumin gây co mạch kéo dài hoặc TIPS. Ghép gan được chỉ định cho một số trường hợp được lựa chọn. Tử vong thường do biến chứng nhiễm trùng hoặc xuất huyết.

4. Bệnh não do gan

Bệnh não do gan là trạng thái rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương do gan suy không giải độc được các tác nhân độc hại có nguồn gốc ở ruột bởi vì rối loạn chức năng tế bào gan và shunt hệ cửa. Amoniac là chất độc được xác định dễ nhất nhưng không phải là chất duy nhất gây trạng thái tâm thần rối loạn. Các yếu tố bệnh sinh có thể bao gồm việc tạo ra các chất dẫn truyền thần kinh giả, tăng độ nhạy của các nơron hệ thần kinh trung ương với sự kìm hãm chất dẫn truyền thần kinh gama- aminobutyric acid (GABA), tăng mức lưu hành của các benzodiazepin nội sinh, giảm hoạt độ của các enzym trong chu trình urê do thiếu hụt kẽm, và lắng đọng manganase ở hạch đáy (basal ganglia). Chảy máu vào đường tiêu hóa có thể làm tăng rõ rệt lượng protein trong ruột và có thể thúc đẩy nhanh đến bệnh não. Các yếu tố thúc đẩy khác bao gồm nhiễm kiềm, thiếu hụt kali do các thuốc lợi niệu, dùng các thuốc ngủ, thuốc gây ngủ và an thần; dùng các thuốc có chứa aminoac hoặc các thành phần amino; chọc dịch cổ trướng với kèm theo giảm thể tích máu; nhiễm trùng tại gan hoặc toàn thân; và các shunt hệ cửa (bao gồm cả TIPS).

Nên hạn chế protein trong chế độ ăn trong các giai đoạn cấp tính. Khi bệnh nhân bắt đầu ăn được bằng đường miệng thì protein đưa vào được bắt đầu ở mức 20g/ngày và tăng 10g cứ mỗi 3- 5ngày, tới 60- 80 g/ngày nếu dung nạp được và protein thực vật dung nạp tốt hơn protein động vật. Chảy máu dạ dày ruột cần được kiểm soát và làm sạch máu từ đường tiêu hóa. Điều này có thể thực hiện bằng 120 ml magnesi citrat qua đường miệng hoặc ống thông mũi- dạ dày mỗi 3- 4 giờ cho đến khi phân không còn máu đại thể, hoặc dùng lactulose.

Lactulose, một disaccharid tổng hợp không thể hấp thu, được tiêu hóa do vi khuẩn trong đại tràng thành các acid béo chuỗi ngắn dẫn đến acid hóa các thành phần trong đại tràng. Quá trình acid hóa này hình thành ion ammoniac trong cân bằng $NH4^+ \rightleftharpoons NH_3 + H^+$; NH_4^+ không được hấp thu còn NH_3 được hấp thu và được cho là chất độc thần kinh. Lactulose cũng dẫn

đến thay đổi vi khuẩn chí trong ruột để lại các vi sinh vật ít hình thành ammoniac khi dùng đường miệng, liều lactulose ban đầu cho bệnh não do gan cấp tính là 30 ml x 3- 4 lần hàng ngày. Sau đó nên chuẩn độ liều sao cho bệnh nhân có thể đi đại tiện 2- 3 lần/ ngày với phân mềm. Dùng bằng đường trực tràng sẽ được chỉ định cho những bệnh nhân không có khả năng dùng thuốc đường miệng, liều là 300 ml lactulose trong 700 ml nước muối sinh lý hoặc sorbitol thụt giữ trong 30- 60 phút, có thể cần nhắc lại sau mỗi 4- 6 giờ.

Vi khuẩn chí ở ruột tạo ra ammonia cũng có thể được kiểm soát bằng neomycin sulfat 0,5- 1 g, uống mỗi 6- 12 giờ, trong 7 ngày. Các tác dụng phụ của neomycin bao gồm ỉa chảy, giảm hấp thụ, bội nhiễm, độc với cơ quan thính giác, độc cho thận, thường chỉ xảy ra khi dùng kéo dài. Kháng sinh thay thế là vancomycin, 1g uống 2 lần/ ngày hoặc metronidazol 250 mg uống 3 lần/ ngày. Những bệnh nhân không đáp ứng với lactulose đơn độc có thể cải thiện bằng liệu trình 1 tuần kháng sinh cùng với lactulose.

Tránh các thuốc ngủ, an thần và làm dịu được chuyển hóa hoặc bài tiết qua gan. Nếu kích động rõ rệt, thì oxazepam 10- 30 mg là thuốc không được chuyển hóa qua gan có thể được dùng một cách thận trọng bằng đường miệng hoặc ống xông mũi- dạ dày. Thiếu hụt kẽm nếu có nên được điều chỉnh bằng kẽm sulfat đường miệng 600 mg/ngày chia thành các liều nhỏ. Có một số bằng chứng cho rằng tiêu diệt *Helicobacter pylori*, loại tạo ra ammoniac trong dạ dày, sẽ có thể cải thiện bệnh não do gan. Natri benzoat 10g/ngày và ornithin aspartat 9g x 3 lần/ ngày làm giảm mức ammoniac máu và có thể có hiệu quả như lactulose. Benzodiazepin đối kháng cạnh tranh có hiệu quả trong số ít bệnh nhân bị bệnh não do gan nặng, nhưng thuốc có thời gian tác dụng ngắn và cần dùng đường tĩnh mạch. Áp dụng chế độ ăn đặc biệt giàu các amino acid chuỗi nhánh thường là không cần thiết trừ một số bệnh nhân không dung nạp các chế phẩm protein chuẩn.

5. Thiếu máu

Với thiếu máu do thiếu sắt, dùng sắt sulfat viên tan trong ruột 0,3g, 1 viên x 3 lần/ ngày sau các bữa ăn. Acid folic 1mg/ngày đường uống được chỉ định để điều trị thiếu máu hồng cầu to kèm theo nghiện rượu. Truyền khối hồng cầu có thể là cần thiết để bù lượng máu mất.

6. Dễ chảy máu

Dễ chảy máu do giảm prothrombin huyết có thể được điều trị bằng các chế phẩm vitamin K (như phytonadion 5 mg đường uống hoặc tiêm dưới da

hàng ngày). Các phương pháp điều trị này không có hiệu quả khi có bệnh gan nặng do giảm tổng hợp các yếu tố đông máu. Để điều chỉnh thời gian prothrombin kéo dài trong những tình huống này cần những thể tích lớn huyết tương tươi đông lạnh và hiệu quả là tạm thời; với lý do là truyền huyết tương không được chỉ định trừ khi có chảy máu hoặc trước khi làm thủ thuật gây chảy máu.

7. Xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản

(Xem ở tập I chương 13)

8. Hội chứng gan- phổi

Hội chứng gan- phổi là bộ ba của bệnh gan, tăng sự chênh lệch (gradient) động mạch phế nang trong khi bệnh nhân đang thở không khí phòng và giãn mạch máu trong phổi dẫn đến shunt phải- trái trong phổi. Hội chứng này được cho là do sự thất bại của gan bị bệnh để thanh lọc các chất làm giãn mạch phổi trong máu. Bệnh nhân thường có khó thở và khử oxy động mạch ở tư thế đứng nhưng hồi phục ở tư thế nằm. Siêu âm tim có tăng độ cản quang là thử nghiệm sàng lọc nhạy để phát hiện các shunt trong phổi, trong khi chụp nhấp nháy phổi tiêm albumin kết khối lớn đặc hiệu hơn và được dùng để xác định chẩn đoán. Trị liệu y học vẫn thất bại nhưng các shunt có thể được giải quyết bằng ghép gan. TIPS có thể giảm triệu chứng ở những bệnh nhân đợi ghép gan.

c. Ghép gan

Ghép gan được chỉ định ở những trường hợp bị bệnh gan mạn tính tiến triển không thể hồi phục, suy gan tối cấp và một số bệnh chuyển hóa trong đó thiếu hụt chuyển hóa là ở trong gan. Chống chỉ định tuyệt đối bao gồm nhiễm khuẩn, bệnh ác tính (trừ carcinoma tế bào gan còn nhỏ ở gan bị xơ), bệnh tim phổi tiến triển (trừ shunt động- tĩnh mạch phổi do tăng áp cửa và xơ gan), nhiễm HIV và sự thiếu hiểu biết của bệnh nhân. Chống chỉ định tương đối bao gồm huyết khối tĩnh mạch mạc treo và cửa, viêm gan B mạn tính có sự nhân lên của virus và người lạm dụng thuốc hoặc rượu. Những người nghiện rượu cần kiêng rượu trong 6 tháng. Ghép gan nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có trạng thái chức năng xấu, tăng bilirubin, giảm albumin, rối loạn đông máu nặng, cổ trướng ngoan cố, chảy máu do giãn tĩnh mạch tái diễn, hoặc bệnh não nặng. Tỷ lệ sống sót 5 năm cao khoảng

80% hiện đã được ghi nhận. Carcinoma tế bào gan, viêm gan B và C, hội chứng Budd- Chiari có thể xảy ra trên gan ghép nhưng nhìn chung các bệnh gan mạn tính khác không xảy ra. Ức chế miễn dịch đạt được bằng dùng cyclosporin hoặc tacrolimus, các corticosteroid và azathioprin, và cô thể bị phức tạp hơn do nhiễm trùng, suy thận, và các rối loạn thần kinh, cũng như thải bỏ mảnh gan ghép, bít tắc mạch hoặc rò rỉ mật

Tiên lượng

Tiên lượng của xơ gan ít thay đổi trong nhiều năm qua. Các yếu tố xác định sống sót bao gồm khả năng ngừng uống rượu của bệnh nhân cũng như loại Child (bảng 3- 5). Nôn ra máu, hoàng đảm và cổ trướng là những dấu hiệu không thuận lợi. Trong những trường hợp đã xác định có rối loạn chức năng gan nặng (albumin huyết thanh <3g/dl, bilirubin <3g/dl, cổ trướng, bệnh não, suy mòn và chảy máu đường tiêu hóa trên) chỉ 50% sống được 6 tháng. Nguy cơ tử vong ở nhóm bệnh nhân xơ gan quá phát kèm theo thiểu năng thận, rối loạn hoạt động tri giác, giảm thông khí, tuổi trên 65 và thời gian prothrombin ≥ 16 giây. Ghép gan rõ ràng cải thiện được triển vọng cho những bệnh nhân được chấp nhận và được đánh giá sớm.

Bảng 3- 5. Tiêu chuẩn Child để duy trì chức năng gan[1]

	A Nhẹ	B Vừa phải	C Nặng
Bilirubin huyết thanh (mg/dL)	<2,0	2,0- 3,0	>3,0
Albumin huyết thanh (g/dl)	>3,5	3,0- 3,5	<3,0
Cổ trướng	Không	Dễ kiểm soát	Kiểm soát kém
Rối loạn thần kinh	Không	Nhẹ	Nặng, hôn mê
Dinh dưỡng [2]	Tuyệt vời	Tốt	Kém, suy mòn

[1] Được phép trích có sửa đổi của Child CG III, Turcotte J trong: *The Liver and Portal Hypertension*. Child CG III (editor). Saunders, 1965.

[2] Trong bản sửa đổi của Pugh theo tiêu chuẩn Child, thời gian prothrombin được thay thế cho dinh dưỡng.

XƠ GAN MẬT TIÊN PHÁT

Xơ gan mật tiên phát là bệnh mạn tính của gan được đặc trưng bởi quá trình phá hủy tự miễn của ống mật trong gan và ứ mật. Bệnh khởi phát âm thầm, thường gặp ở phụ nữ tuổi từ 40- 60 và thường được phát hiện bằng dấu hiệu của tăng mức phosphatase kiềm. Bệnh tiến triển và có thể bị phức tạp hơn bởi phân mỡ, u vàng, ban vàng, loãng xương, nhuyễn xương và tăng áp cửa. Bệnh có thể đi kèm với xơ cứng bì, hội chứng Sjogren, và nhược năng giáp.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Nhiều bệnh nhân không có triệu chứng trong nhiều năm và thời gian sống trung bình sau khi các triệu chứng xuất hiện là 10 năm. Khởi phát bệnh âm thầm và được báo trước bằng biểu hiện ngứa. Khi bệnh tiến triển, khám thực thể phát hiện có gan, lách to. Những tổn thương u vàng có thể gặp ở da, gân và quanh mí mắt. Hoàng đảm và các dấu hiệu của tăng áp cửa thường là dấu hiệu muộn.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Huyết đồ bình thường trong giai đoạn đầu của bệnh. Các xét nghiệm chức năng gan phản ánh ứ mật với tăng phosphatase kiềm, cholosterol (đặc biệt là lipoprotein tỷ trọng cao), và ở giai đoạn muộn hơn là tăng bilirubin. Kháng thể kháng ti lạp thể (được phát hiện dựa vào pyruvat dehydrogenase hoặc các enzym 2- oxo- acid khác trong ty lạp thể) có trong 95% bệnh nhân và mức IgM huyết thanh tăng. Khi bệnh tiến triển, những mốc tiên lượng xấu là nhiều tuổi, bilirubin huyết thanh cao, phù, giảm albumin, thời gian prothrombin kéo dài và xuất huyết do giãn tĩnh mạch.

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh phải được phân biệt với tắc nghẽn đường dẫn mật mạn tính (do sỏi hoặc chít hẹp), carcinoma của ống mật, viêm ống mật xơ hóa nguyên phát, bệnh sarcoid, độc tính của thuốc (như chlorpromazin), và một số trường hợp viêm gan mạn tính. Những bệnh nhân có bệnh cảnh lâm sàng và mô học của xơ gan mật nguyên phát nhưng không có các kháng thể kháng ti lạp thể được cho là có viêm ống mật tự miễn mà ở một số nghiên cứu có kèm theo mức IgM huyết thanh thấp hơn và thường gặp hơn có các kháng thể kháng nhân và cơ trơn.

Điều trị

Điều trị chủ yếu là nhằm vào triệu chứng. Cholestyramin (4g) hoặc colestipol (5g) trong nước hoặc nước quả, 3 lần/ngày có thể có hiệu quả với ngứa. Rifampin 150- 300 mg uống 2 lần/ngày có hiệu quả trong một số nghiên cứu nhưng không có hiệu quả trong các nghiên cứu khác. Chất đối kháng dạng opi (như naloxon 0,2 µg/kg/phút truyền tĩnh mạch hoặc naltrexon 50 µg/ngày dùng đường miệng) có hứa hẹn trong điều trị ngứa nhưng các thuốc đối kháng opiat đường uống tác dụng kéo dài không có sẵn. Thiếu hụt vitamin A, K, và D có thể xảy ra nếu có ỉa phân mỡ và có thể nặng hơn khi dùng cholestyramin hoặc colestipol. Những liều thay thế những vitamin này phải thích hợp với từng bệnh nhân. Chế phẩm calci (500 mg x 3 lần/ngày) có thể giúp ngăn ngừa nhuyễn xương, nhưng hiệu quả không chắc chắn trong trường hợp loãng xương. Số liệu giới hạn gợi ý rằng các bisphosphonat và estrogen đường miệng có thể có lợi trong điều trị loãng xương. Penicillamin, các corticosteroid, và azathioprin đã được chứng minh là không có hiệu quả. Colchicin (0,6 mg x 2 lần/ ngày) và methotrexat (15mg/ tuần) được ghi nhận có hiệu quả trong việc làm giảm mức tăng phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh. Bởi vì không độc nên ursodeoxycholic acid (10- 15mg/ ngày chia 1- 2 liều) được ưa dùng và cho thấy sẽ làm chậm diễn tiến của bệnh và làm chậm nhu cầu ghép gan. Ghép gan trong trường hợp xơ gan mật nguyên phát tiến triển có tỷ lệ sống sót 1 năm là 85- 90%.

BỆNH NHIỄM SẮC TỐ SẮT MÔ

Nhiễm sắc tố sắt mô là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, nhiều trường hợp liên kết với HLA- A3 và HLA- B14 hoặc HLA- B7. Gần đây, sự khiếm khuyết về di truyền chủ yếu được xác định như đột biến trong gen mới phát hiện có tên là HFE trên nhiễm sắc thể số 6. Sự thay đổi dẫn đến thay thế tyrosin cho cystein ở vị trí 282 (C282) ở vùng gen tạo ra mối liên quan đến sự tương tác với β_2- microglobulin ảnh hưởng đến sự bộc lộ trên bề mặt tế bào nhưng chức năng chính xác của protein này còn chưa rõ. Khoảng 90% người bị nhiễm sắc tố sắt mô được xác định rõ là đồng hợp tử với HFE. Đột biến gen thứ hai dẫn đến thay thế acid aspartic cho histidin ở vị trí 63 của protein này có thể góp phần vào sự phát triển của bệnh nhiễm sắc tố sắt mô ở số lượng nhỏ bệnh nhân. Bệnh được đặc trưng bằng tăng tích tụ sắt như hemosiderin trong gan, tụy, tim, tuyến thượng thận, tinh hoàn, tuyến yên và thận. Cuối cùng bệnh nhân có thể bị thiểu năng gan, tụy, tim, và nhược năng tuyến sinh dục. Bệnh hiếm khi được phát hiện trước tuổi 50.

Những trường hợp dị hợp tử sẽ không xuất hiện những biến chứng của quá tải sắt khi không có các bệnh kèm theo như viêm gan virus.

Các biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng bao gồm bệnh khớp, gan to và bằng chứng của thiểu năng gan (dấu hiệu muộn), đôi khi có tăng sắc tố da (sự kết hợp màu xám đá do sắt và màu nâu do melanin, đôi khi dẫn đến màu đồng); tim to có kèm theo hoặc không kèm theo suy tim hoặc khiếm khuyết dẫn truyền, đái tháo đường với các biến chứng của nó và bất lực ở nam giới. Chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản có thể xảy ra, và ở những bệnh nhân xơ gan sẽ có 15-20% bị carcinoma tế bào gan. Bệnh nên được xem xét ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình hoặc những bất thường nhẹ về xét nghiệm chức năng gan không giải thích được. Biến thể của bệnh ở những bệnh nhân quanh tuổi 20 được đặc trưng bằng rối loạn hoạt động của tim, nhược năng sinh dục- nhược năng hướng sinh dục và tỷ lệ tử vong cao, không kèm theo đột biến C282Y.

Các dấu hiệu cận lâm sàng bao gồm các xét nghiệm chức năng gan có bất thường nhẹ (AST, phosphatase kiềm), sắt huyết tương tăng trên 50% độ bão hòa của transferrin, và tăng ferritin huyết thanh (mặc dù ferritin bình thường không loại trừ chẩn đoán). CT scan và MRI có thể cho thấy những thay đổi nhất thời với quá tải sắt của gan nhưng những kỹ thuật này không đủ nhạy để sàng lọc cho những người không có triệu chứng. Sinh thiết gan điển hình cho thấy sự lắng đọng quá mức của sắt trong các tế bào gan, và thường trong các ống mật, thành mạch và mô chống đỡ. Chẩn đoán xác định dựa vào chỉ số sắt gan trên mẫu sinh thiết gan (lượng sắt trong gan/ số gam gan chuyển thành micromole và chia cho tuổi của bệnh nhân). Khi không có quá tải sắt thứ phát do huyết tán nặng thì chỉ số sắt gan > 1,9 sẽ gợi ý bệnh nhiễm sắc tố sắt mô.

Điều trị

Chẩn đoán và điều trị sớm trong giai đoạn tiền xơ gan của bệnh nhiễm sắc tố sắt mô là vô cùng quan trọng. Điều trị bao gồm bắt đầu bằng chích máu tĩnh mạch hàng tuần 500 ml (khoảng 250 mg sắt), liên tục trong 2- 3 năm để loại bỏ sắt dự trữ. Kỹ thuật này cần được theo dõi dựa vào hematocrit và xác định rõ sắt huyết thanh. Khi đã loại được sắt dự trữ, cần tiếp tục duy trì chích máu tĩnh mạch (sau mỗi 2- 4 tháng). Tác nhân tạo chelat deferoxamin dùng đường tĩnh mạch hoặc dưới da với liều 40- 50 mg/kg/ngày trong suốt 12 giờ có thể huy động được 30 mg sắt mỗi ngày. Thuốc được chỉ định cho những bệnh nhân nhiễm sắc tố sắt mô và thiếu máu hoặc quá tải

sắt thứ phát do bệnh thiếu máu vùng biển không dung nạp liệu pháp chích máu tĩnh mạch. Tuy nhiên, cách điều trị này đau và không phải lúc nào cũng thiết thực. Những biến chứng của nhiễm sắc tố sắt mô như bệnh khớp, đái tháo đường, bệnh tim, tăng áp cửa và nhược năng tuyến yên có thể cần phải điều trị.

Diễn biến của bệnh có chiều hướng tốt nhờ liệu pháp rút máu tĩnh mạch. Ở những bệnh nhân tiền xơ gan, có thể dự phòng được xơ gan. Thiếu hụt dẫn truyền tim và yêu cầu insulin được cải thiện với điều trị. Ở những bệnh nhân xơ gan, giãn tĩnh mạch có thể hồi pnục và nguy cơ chảy máu giảm. Tuy nhiên, những bệnh nhân xơ gan phải được theo dõi sự phát triển carcinoma tế bào gan. Ghép gan cho xơ gan tiến triển do bệnh nhiễm sắc tố sắt mô có tỷ lệ tử vong thấp hơn những loại bệnh gan khác bởi vì những biến chứng tim. Những thành viên trong gia đình cần được sàng lọc bằng các xét nghiệm sắt huyết thanh và khi có gen HFE ở đầu hệ. Sàng lọc tất cả nam giới da trắng trên 30 tuổi bằng đánh giá độ bão hòa transferrin đã được khuyến cáo.

BỆNH WILSON

Bệnh Wilson (thoái hóa gan nhân đậu) là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường và hiếm gặp (hay gặp ở lứa tuổi từ 10- 30). Bệnh được đặc trưng bằng sự lắng đọng quá mức của đồng trong gan và não. Khiếm khuyết về mặt di truyền, định vị trên NST 13, được chỉ ra có ảnh hưởng trên adenosin triphosphatase (ATP 7B) vận chuyển đồng trong gan. Trên 50 loại đột biến khác nhau trong gen của bệnh Wilson đã được xác định nên đưa ra chẩn đoán di truyền là không chắc chắn.

Nhận biết bệnh là quan trọng vì bệnh có thể giống như ở viêm gan mạn tính, các rối loạn tâm thần hoặc bệnh thần kinh. Bệnh có thể hồi phục và điều trị thích hợp sẽ ngăn ngừa được tổn thương gan và thần kinh.

Sự sai lệch về mặt sinh lý học chủ yếu trong bệnh Wilson là sự hấp thu quá mức đồng từ ruột non và giảm bài tiết đồng qua gan, dẫn đến tăng lắng đọng ở mô, đặc biệt ở gan, não, giác mạc và thận. Ceruloplasmin huyết thanh, protein vận chuyển đồng huyết tương là thấp. Bài tiết đồng qua nước tiểu cao.

Các biểu hiện lâm sàng

Bệnh Wilson có khuynh hướng biểu hiện như bệnh gan ở tuổi thanh thiếu niên và bệnh tâm thần kinh ở người trưởng thành trẻ tuổi, nhưng bệnh rất

đa dạng. Luôn xem xét đến chẩn đoán ở bất kỳ đứa trẻ hoặc người trưởng thành trẻ tuổi nào bị viêm gan, lách to với tăng năng lách, thiếu máu huyết tán, tăng áp lực tĩnh mạch cửa và những bất thường về mặt tâm thần hoặc thần kinh. Cũng nên xem xét đến bệnh Wilson ở những người dưới 40 tuổi có viêm gan tối cấp hoặc mạn tính.

Tổn thương gan có thể thay đổi từ tăng các xét nghiệm chức năng gan đến xơ gan và tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Những biểu hiện thần kinh liên quan đến rối loạn chức năng của hạch cơ bản và được đặc trưng bằng biểu hiện cứng đơ và run kiểu Parkinson. Dấu hiệu đặc trưng của bệnh là vòng Keyser- Fleisher màu xanh xám hoặc nâu, được biểu hiện bằng những lắng đọng dạng hạt tăng sắc tố mảnh ở màng Descemet của giác mạc sát với bề mặt nội mô. Vòng này thường rõ nhất ở cực trên và dưới của giác mạc. Vòng thường được quan sát bằng mắt thường và bất biến khi khám bằng đèn khe. Vòng có thể không có ở những bệnh nhân chỉ có các biểu hiện ở gan nhưng thường có ở những bệnh nhân có bệnh tâm thần kinh.

Chẩn đoán dựa trên sự phát hiện có tăng bài tiết đồng qua nước tiểu (> 100 µg/ 24 giờ) hoặc mức ceruloplasmin huyết thanh thấp (<20µg/dl) và tăng nồng độ đồng trong gan (> 250µg/g gan khô). Ở những trường hợp nghi ngờ, chẩn đoán có thể cần chứng minh bằng việc đồng đánh dấu phóng xạ hợp nhất vào ceruloplasmin thấp. Sinh thiết gan có thể cho thấy có viêm gan cấp hoặc mạn, hoặc xơ gan.

Điều trị

Điều trị sớm để loại bỏ đồng quá tải là cần thiết trước khi đồng có thể gây tổn thương thần kinh hoặc gan. Lúc mới điều trị, chế độ ăn hạn chế đồng (sò, ốc, tôm, cua, thực phẩm phủ tạng, và cây họ đậu có nhiều đồng) có thể có giá trị. Penicillamin (0,75- 2g/ ngày chia liều nhỏ) là thuốc được lựa chọn thuốc có thể bài tiết qua nước tiểu đồng chelat. Pyridoxin 50 mg/ tuần được dùng thêm vào bởi vì penicillamin do chống chuyển hóa của vitamin này. Nếu không dung nạp với điều trị bằng penicillamin bởi vì những phản ứng dạ dày ruột, mẫn cảm hoặc tự miễn thì nên xem xét việc sử dụng trientin 250- 500 mg x 3 lần/ngày. Uống kẽm acetat 50 mg x 3 lần/ ngày sẽ thúc đẩy bài tiết đồng qua phân và có thể được sử dụng như liệu pháp duy trì sau khi loại đồng bằng tác nhân tạo chelat hoặc là thuốc trị liệu đầu tiên ở những bệnh nhân tiền triệu chứng hoặc đang mang thai.

Cần điều trị vô hạn định. Tiên lượng là tốt ở những bệnh nhân được điều trị hiệu quả trước khi xảy ra tổn thương gan hoặc não. Ghép gan được chỉ định cho viêm gan tối cấp, xơ gan giai đoạn cuối và những trường hợp được lựa chọn bị mắc bệnh thần kinh khó chữa. Những thành viên trong gia đình, đặc biệt anh chị em ruột cần được sàng lọc bằng định lượng ceruloplasmin huyết thanh, các xét nghiệm chức năng gan và khám mắt bằng đèn khe.

TẮC TĨNH MẠCH GAN

(Hội chứng Budd- Chiari)

Nghẽn tĩnh mạch gan có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân khác nhau. Nhiều trường hợp đi kèm với bệnh tăng hồng cầu vô căn hoặc những bệnh tăng sinh tủy khác, có thể là tiềm lâm sàng. Tắc tĩnh mạch gan có thể đi kèm với mạng tĩnh mạch chủ, suy tim phải hoặc viêm ngoại tâm mạc co thắt, những khối u gây nghẽn tĩnh mạch gan, hemoglobin huyết kịch phát về đêm, hội chứng Behçet, chấn thương ổ bụng, sử dụng viên thuốc tránh thai, và có thai. Trong một số trường hợp, dễ bị huyết khối (như thiếu hụt protein C hoặc S, hoặc kháng thrombin, các kháng thể kháng phospholipid, chống đông-hoặc đột biến yếu tố V Leiden) có thể được xác định. Một số tác nhân độc tế bào và các alkaloid pyrrolizidin có thể gây bệnh tắc nghẽn tĩnh mạch gan (nghẽn tiểu tĩnh mạch tận) giống như hội chứng Budd- Chiari về mặt lâm sàng). Bệnh nghẽn tĩnh mạch, thường kèm với suy tim phổi và suy thận, là thường gặp ở những bệnh nhân đã trải qua ghép tủy xương, đặc biệt ở những người có tăng aminotransferase trước ghép gan hoặc sốt trong khi dùng liệu pháp khử oxy tế bào bằng cytophosphamid, azathioprin, carmustin, busulfan hoặc etoposid hoặc dùng liệu pháp khử oxy tế bào liều cao hoặc chiếu xạ tổng hợp liều cao.

Những biểu hiện lâm sàng có thể bao gồm gan to đau, nhạy cảm đau; hoàng đảm;.lách to; và cổ trướng. Khi bệnh tiến triển, giãn tĩnh mạch chảy máu và hôn mê gan có thể là rõ rệt. Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh gan có thể cho thấy thùy đuôi nổi bật vì sự dẫn lưu tĩnh mạch của nó không bị nghẽn. Xét nghiệm sàng lọc được lựa chọn là siêu âm hai chiều Doppler với độ nhạy là 85% để phát hiện bằng chứng của huyết khối tĩnh mạch gan hoặc tĩnh mạch chủ dưới. Chụp tĩnh mạch chủ có thể phác họa mạng tĩnh mạch chủ và tĩnh mạch gan bị nghẽn. Sinh thiết gan qua da thường cho thấy có sung huyết thùy giữa đặc trưng.

Cổ trướng được điều trị bằng hạn chế muối, dịch và dùng các thuốc lợi niệu. Cần tìm các nguyên nhân có thể điều trị được của hội chứng Budd-Chiari. Phát hiện và điều trị sớm rối loạn huyết học có thể tránh được nhu cầu phẫu thuật. Phẫu thuật giảm áp (nối tắt mạc treo tĩnh mạch chủ hoặc mạc treo hang) của gan bị sung huyết có thể là cần thiết để làm giảm sung huyết gan dai dẳng. Trong một số trường hợp có thể thực hiện nối tắt hệ cửa trong gan qua tĩnh mạch cảnh. Tạo hình mạch máu bằng bóng trong một số trường hợp với đặt lưới kim loại nội tĩnh mạch là thích hợp ở những bệnh nhân có mạng tĩnh mạch chủ dưới. Ghép gan được xem xét ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tế bào gan rõ rệt. Bệnh nhân thường cần dùng thuốc chống đông suốt đời và điều trị bệnh tăng sinh tủy xương ở dưới.

GAN TRONG SUY TIM

Sốc gan hoặc viêm gan thiếu máu cục bộ do giảm cấp tính cung lượng tim, ví dụ do nhồi máu cơ tim cấp hoặc loạn nhịp, thường gặp ở gan bị sung huyết. Hạ huyết áp có thể không có. Dấu hiệu xác nhận là có tăng nhanh và nổi bật của mức aminotransferase huyết thanh (thường > 5000 đơn vị/L); tăng nhanh ngay từ đầu mức lactat dehydrogenase huyết thanh cũng điển hình nhưng tăng phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh thường là nhẹ. Tỷ lệ tử vong do bệnh cơ bản là cao nhưng ở những bệnh nhân có thể hồi phục, mức aminotransferase trở lại bình thường nhanh chóng, thường trong vòng 1 tuần- ngược với viêm gan virus.

Ở những bệnh nhân gan bị sung huyết do suy tim phải, mức bilirubin huyết thanh có thể tăng, đôi khi cao tới 40mg/dL một phần do giảm oxy không khí thở vào của các tế bào gan quanh tĩnh mạch. Mức phosphatase kiềm huyết thanh là bình thường hoặc tăng nhẹ. Phản hồi gan tĩnh mạch cổ thường có và nếu hở van ba lá gan có thể đập. Cổ trướng, có thể là không có phù ngoại vi với độ chênh lệch albumin dịch cổ trướng và huyết thanh cao (>1) và thành phần protein > 2,5g/dl. Trong những trường hợp nặng, các dấu hiệu của bệnh não (phản ánh thiếu oxy mô não và gan) có thể xuất hiện.

TĂNG ÁP LỰC TĨNH MẠCH CỬA KHÔNG DO XƠ GAN

Tăng áp lực tĩnh mạch cửa không do xơ gan phải được xét đến trong chẩn đoán phân biệt lách to hoặc chảy máu đường tiêu hóa trên do giãn tĩnh mạch thực quản hoặc dạ dày ở những bệnh nhân có chức năng gan bình thường.

Hội chứng này có thể do tắc tĩnh mạch cửa, tắc tĩnh mạch lách (biểu hiện như là giãn tĩnh mạch dạ dày không có giãn tĩnh mạch thực quản), bệnh sán máng, xơ hóa tĩnh mạch cửa trong gan không do xơ gan, hoặc rò tĩnh mạch cửa- động mạch. Ngoài lách to, những dấu hiệu thực thể là không rõ ràng. Các xét nghiệm gan thường là bình thường nhưng có thể có những dấu hiệu của tăng năng lách. Chụp mạch hệ cửa sẽ xác nhận, như khi sinh thiết bằng kim ở gan, nhất là bệnh sán máng và xơ hóa tĩnh mạch cửa trong gan không do xơ gan.

Nếu huyết khối tĩnh mạch lách là nguyên nhân thì cắt lách có hiệu quả. Trong những trường hợp khác, liệu pháp xơ hoặc thắt được dùng ngay từ đầu cho chảy máu do giãn tĩnh mạch và tạo nối tắt hệ cửa giải quyết được những sai sót của liệu pháp nội soi.

ÁP XE GAN

1.ÁP XE GAN DO AMÍP

Áp xe gan do amip là bệnh phổ biến nhất ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới. Ở Mỹ, bệnh điển hình gặp ở những người trưởng thành trẻ gốc Tây Ban Nha. Biểu hiện là đau bụng phần tư trên bên phải, thường kèm theo sốt, đau ngực vùng màng phổi phải trung bình trong vòng 2 tuần. Ly kết hợp là hiếm gặp nhưng 20% bệnh nhân sẽ có giai đoạn ỉa chảy gần đây. Thường có tiền sử đi du lịch tới các vùng dịch địa phương.

Các biểu hiện lâm sàng

Khám thực thể phát hiện có sốt trong hầu hết các trường hợp, biểu hiện nhiễm độc ở các mức độ khác nhau, và gan có thể sờ thấy mềm với nhạy cảm đau như dùi đâm rõ rệt. Những bất thường ở đáy phổi phải và nhạy cảm đau khe liên sườn khu trú là thường có.

Các dấu hiệu cận lâm sàng thường bao gồm thiếu máu từ nhẹ đến vừa, tăng bạch cầu mức độ vừa phải với công thức bạch cầu chuyển trái và các xét nghiệm gan bất thường nhẹ. Các thử nghiệm huyết thanh học, thường gặp nhất là các xét nghiệm ngưng kết hồng cầu gián tiếp với *Entamoeba histolytica*, là dương tính trong 95% bệnh nhân nhưng có thể không chẩn đoán được dựa trên biểu hiện với tăng rõ rệt hiệu giá 3- 4 tuần sau.

Thường quan sát thấy nửa cơ hoành bên phải nhô cao lên trên chụp phim X quang ngực. Siêu âm, CT scan hoặc MRI là có giá trị trong xác định vị trí và số lượng áp xe. Hầu hết áp xe là ở thùy phải.

Điều trị

Metronidazol 750mg x 3 lần/ngày, uống trong 5- 10 ngày là thuốc được lựa chọn. Đôi khi, cần dùng tới liệu trình này lần thứ hai. Ở bệnh nhân nhiễm độc cấp tính, chọc hút bằng kim qua da làm giảm áp ổ áp xe sẽ làm dịu ngay lập tức và cho phép phát hiện amip trên 50% các trường hợp; nếu bệnh nhân không có biểu hiện nhiễm độc cấp, chọc hút là không cần thiết. Sau khi hết liệu trình điều trị amip, bệnh nhân cần dùng iodoquinol 650 mg x 3 lần/ngày, sau bữa ăn, dùng trong 20 ngày (với người lớn), để tiêu diệt giai đoạn nang ruột của nhiễm amip.

Sốt thường giảm nhanh khi bắt đầu điều trị. Khiếm khuyết ở gan có thể tồn tại dai dẳng trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trong suốt 6 tháng.

Các biến chứng bao gồm vỡ ổ áp xe qua da vào khoang phúc mạc, khoang màng phổi, phổi hoặc màng ngoài tim với tỷ lệ tử vong cao nếu không được chẩn đoán. Hiếm gặp hơn là hình thành nghẽn mạch ở xa.

2. ÁP XE SINH MỦ

Gan có thể bị vi khuẩn xâm nhập qua (1) tĩnh mạch cửa (viêm tĩnh mạch cửa); (2) ống mật chủ (viêm ống mật lên); (3) động mạch gan, thứ phát do nhiễm khuẩn huyết; (4) sự lan rộng trực tiếp từ tiến trình nhiễm trùng; (5) vi khuẩn xâm nhập qua thành bụng bị chấn thương.

Viêm ống mật từ dưới lên do tắc mật do sỏi, chít hẹp hoặc u, là những nguyên nhân phổ biến nhất có thể xác định của áp xe gan ở Mỹ. Khoảng 10% các trường hợp áp xe gan là thứ phát do viêm ruột thừa hoặc viêm túi thừa. Từ 10- 40% áp xe không xác định được nguyên nhân và được phân loại như căn nguyên ẩn. Chủng vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất là: *Escherichia coli, Proteus vulgaris, Enterobacter aerogenes*, và nhiều loài kỵ khí khác. Nhiễm candida ở gan gặp ở những bệnh nhân bị tổn thương hệ miễn dịch và những bệnh nhân có bệnh máu ác tính.

Các biểu hiện của lâm sàng

Biểu hiện thường là âm thầm. Sốt hầu như luôn có và có thể xảy ra trước các triệu chứng hoặc dấu hiệu khác. Đau có thể là triệu chứng nổi bật và khu trú ở hạ sườn phải hoặc thượng vị. Hoàng đảm, nhạy cảm đau ở bụng trên bên phải và sốt dao động hoặc không dao động là các dấu hiệu thực thể chủ yếu.

Xét nghiệm thường có tăng bạch cầu với công thức bạch cầu chuyển trái. Các xét nghiệm chức năng gan bất thường không đặc hiệu. Chụp X quang ngực thường cho thấy sự nhô lên của cơ hoành nếu áp xe ở bên phải. Siêu âm, CT scan hoặc MRI có thể chỉ ra những khiếm khuyết trong gan. Trên MRI, những dấu hiệu đặc trưng bao gồm tăng tín hiệu trên các hình ảnh T_2 và tăng viền ngoại vi. Nhiễm candida ở gan thường gặp trong bệnh candida hệ thống và hình ảnh đặc trưng trên CT scan là đa hồng tâm nhưng các xét nghiệm hình ảnh có thể âm tính ở những bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính.

Điều trị

Điều trị nên gồm các kháng sinh (cephalosporin thế hệ ba và metronidazol), là thuốc có hiệu quả kháng các vi sinh vật dạng coli và ky khi. Nếu áp xe có đường kính ≥5cm hoặc không đáp ứng nhanh với liệu pháp kháng sinh thì nên tiến hành dẫn lưu bằng phẫu thuật hoặc catheter. Tỷ lệ tử vong vẫn còn đáng kể (10- 25%) và cao nhất ở những bệnh nhân có bệnh ác tính đường mật hoặc rối loạn hoạt động đa cơ quan nặng. Nhiễm candida gan thường đáp ứng với amphotericin B đường tĩnh mạch (tổng liều 2- 9g). Những áp xe do nấm kèm theo tỷ lệ tử vong cao tới 50% và được điều trị bằng amphotericin B đường tĩnh mạch và dẫn lưu.

CÁC KHỐI U GAN

1. CARCINOMA TẾ BÀO GAN

Những khối u ác tính của gan phát sinh từ những tế bào nhu mô gọi là carcinoma tế bào gan; những khối u ác tính có nguồn gốc từ các tế bào ống mật gọi là carcinoma ống mật.

Carcinoma tế bào gan nhìn chung kèm theo xơ gan và đặc biệt là viêm gan B hoặc C. Ở châu Phi và hầu hết châu Á, viêm gan B là yếu tố bệnh nguyên chính, trong khi ở các nước phương Tây và Nhật Bản thì viêm gan C và xơ gan do rượu lại là những nguyên nhân phổ biến nhất. Những tình trạng kết hợp khác bao gồm nhiễm sắc tố sắt mô, nhiễm aflatoxin (kèm với đột biến của gen *P53*), thiếu hụt men α_1- antiprotease (α_1- antitrypsin), và nhiễm tyrosin huyết. Biến thể lá xơ (fibrolamellar) của carcinoma tế bào gan gặp ở phụ nữ trẻ và được đặc trưng bằng bệnh cảnh mô học, không có các yếu tố nguy cơ, và diễn biến bệnh không đau.

Về mặt mô học, carcinoma tế bào gan được hình thành từ các dây hoặc dải tế bào đại khái giống như mô gan. Những mạch máu như tĩnh mạch cửa hoặc gan thường bị ảnh hưởng do khối u.

Sự hiện hữu của carcinoma tế bào gan có thể không còn nghi ngờ cho đến khi có sự xấu đi của tình trạng bệnh gặp ở bệnh nhân xơ gan đã ổn định trước đó. Suy mòn, yếu, và sụt cân là các triệu chứng đi kèm. Sự xuất hiện đột ngột của cổ trướng có thể có máu gợi ý huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc gan do khối u hoặc chảy máu từ khối u hoại tử.

Khám thực thể có thể cho thấy gan to mềm, đôi khi có thể sờ thấy khối u. Ở châu Phi, những bệnh nhân trẻ điển hình có khối u ở bụng to nhanh. Nghe có thể phát hiện tiếng động trên khối u hoặc xương sườn khi khối u lan rộng đến bề mặt của gan.

Các xét nghiệm cận lâm sàng có thể thấy tăng bạch cầu, ngược với giảm bạch cầu thường gặp ở những bệnh nhân xơ gan. Hematocrit có thể bình thường hoặc tăng, bởi vì khối u tạo ra erythropoietin. Tăng đột ngột và dai dẳng phosphatase kiềm trong huyết thanh của bệnh nhân trước đó đã ổn định là dấu hiệu thường gặp. Kháng nguyên bề mặt viêm gan B thường có ở những trường hợp tử vong ở vùng dịch địa phương, còn ở Mỹ kháng HCV lại có ở tới 40% các trường hợp. Mức alpha fetoprotein tăng ở 60% các bệnh nhân carcinoma tế bào gan. Xét nghiệm tế bào học của dịch cổ trướng hiếm khi thấy những tế bào ác tính.

Những biểu hiện của chụp động mạch là đặc trưng, phát hiện khối u "đỏ" phản ánh bản chất giàu mạch máu của khối u. Chụp cắt lớp vi tính có hoặc không có thuốc cản quang hoặc MRI xác định vị trí và mức độ giàu mạch máu của khối u. Cần sinh thiết gan để xác định chẩn đoán. Sự phân giai đoạn trong hệ phân loại TNM bao gồm : TO- không có bằng chứng của khối u nguyên phát; T1- khối đơn độc ≤ 2cm; T2- khối u đơn độc ≤ 2cm với sự xâm lấn mạch máu hoặc >2 cm không có xâm lấn mạch máu hoặc ≤ 2cm và có nhiều ở một thùy; T3- khối u đơn độc > 2cm với sự xâm lấn mạch máu, hoặc < 2cm và đa khối u ở một thùy với bất kỳ khối u nào > 2cm có kèm theo hoặc không xâm lấn mạch máu; và T4- đa khối u ở nhiều hơn một thùy hoặc liên quan đến nhánh chính của tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan.

Những nỗ lực cắt bỏ bằng phẫu thuật thường thất bại nếu có xơ gan đồng phát và nếu khối u đa ổ. Phẫu thuật cắt bỏ carcinoma tế bào gan đơn độc có thể có hiệu quả nếu chức năng gan bình thường. Tỷ lệ sống sót chung sau 5 năm lên tới 56% ở những bệnh nhân bị bệnh khu trú có thể cắt bỏ (T1, T2, T3, một số trường hợp T4; NO; MO) nhưng thực sự lại bằng không cho những

bệnh nhân bị bệnh quá phát hoặc khu trú nhưng không thể cắt bỏ. Ghép gan có thể là thích hợp cho những khối u nhỏ không thể cắt bỏ ở bệnh nhân có xơ gan tiến triển với tỷ lệ sống sót sau 5 năm lên tới 75%. Hóa trị liệu không cho thấy có thể kéo dài được thời gian sống; nhưng hóa trị liệu gây nghẽn mạch qua động mạch gan có thể là điều trị tạm thời. Tiêm vào những khối u nhỏ (<3 cm) bằng ethanol tuyệt đối có thể kéo dài thời gian sống và là cách điều trị thay thế hợp lý cho phẫu thuật cắt bỏ ở một số bệnh nhân.

Theo dõi sự phát triển của carcinoma tế bào gan nên được xem xét và tiến hành ở những vùng dịch HBV với xét nghiệm alpha- fetoprotein và siêu âm đều đặn (mỗi 6 tháng). Ở Mỹ thử nghiệm với sự giám sát là lẻ tẻ và lợi ích không chắc chắn.

2. NHỮNG KHỐI U GAN LÀNH TÍNH

Hai loại khối u lành tính đặc biệt với các biểu hiện lâm sàng, X quang, và mô học đặc trưng đã được mô tả ở phụ nữ dùng các viên thuốc tránh thai đường uống. *Tăng sản dạng nốt khu trú* gặp ở tất cả các lứa tuổi, nhưng có mối liên quan đáng ngờ đến các viên thuốc tránh thai đường uống.Bệnh thường không có triệu chứng và tăng mạch máu trên CT scan hoặc MRI. Về mặt vi thể, tăng sản nốt khu trú bao gồm các đơn vị tăng sản của tế bào gan được đặt ở giữa các vệ tinh", sẹo chứa ống mật tăng sinh. *Adenoma tế bào gan* thường gặp nhất ở lứa tuổi 30- 40; biểu hiện lâm sàng thường là đau bụng cấp do hoại tử khối u với xuất huyết. Khối u ít mạch máu và cho thấy là thiếu hụt lạnh trên CT scan gan. Về mặt đại thể, mặt cắt không rõ cấu trúc. Về mặt vi thể, adenoma tế bào gan bao gồm những dải tế bào gan không có tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch trung tâm. Dấu hiệu thực thể duy nhất trong tăng sản nốt khu trú hoặc adenoma tế bào gan là khối u ổ bụng có thể sờ thấy ở một số trường hợp. Chức năng gan bình thường.

Điều trị tăng sản nốt khu trú là cắt bỏ chỉ ở bệnh nhân có triệu chứng và thường có tiên lượng tốt. Adenoma tế bào gan thường dẫn đến hoại tử và vỡ, phương pháp cắt bỏ được khuyến khích thậm chí ở những bệnh nhân không có triệu chứng. Trong một số trường hợp được lựa chọn, cắt qua nội soi có thể là dễ dàng. Sự thoái lui của những khối u gan lành tính có thể xảy ra sau khi ngừng các viên uống tránh thai.

Khối u lành tính thường gặp nhất của gan là *u mạch máu hang*, thường được phát hiện tình cờ trên siêu âm hoặc CT scan. Tổn thương này phải được phân biệt với những tổn thương chiếm chỗ trong gan khác, và thường

phân biệt bằng MRI. Sinh thiết kim mảnh có thể là cần thiết để phân biệt những tổn thương này mà không làm tăng nguy cơ chảy máu. U mạch máu hang hiếm khi cần điều trị.

BỆNH CỦA ỐNG MẬT

BỆNH SỎI MẬT

Sỏi mật thường gặp hơn ở phụ nữ so với nam giới với tỷ lệ mới mắc tăng lên ở cả hai giới và tất cả các chủng tộc theo tuổi. Ở Mỹ, trên 10% nam giới và 20% phụ nữ bị sỏi mật ở tuổi 65; tổng số trên 20 triệu người. Mặc dù sỏi mật ít gặp hơn ở người da đen nhưng sỏi mật do huyết tán gặp ở trên 1/3 những bệnh nhân bị thiếu máu hồng cầu liềm. Người gốc Mỹ ở cả miền Nam và Bắc bán cầu có tỷ lệ cao bị sỏi mật cholesterol, có lẽ là vì thiên hướng di truyền. Khoảng 75% phụ nữ Pima trên 25 tuổi bị sỏi mật. Yếu tố béo phì là yếu tố nguy cơ của sỏi mật, đặc biệt ở phụ nữ và giảm cân nhanh đặc biệt ở những người béo phì làm tăng nguy cơ hình thành sỏi có triệu chứng. Tỷ lệ mới mắc của sỏi cũng cao ở những người bị bệnh Crohn, khoảng 1/3 số người bị tổn thương do viêm ruột cuối bị sỏi mật do rối loạn sự tiêu tan muối mật dẫn đến giảm độ hòa tan của mật. Tỷ lệ mới mắc sỏi mật cũng tăng ở những bệnh nhân bị đái tháo đường và ở những người bị xơ gan. Có thai cũng làm tăng nguy cơ sỏi túi mật và bệnh túi mật có triệu chứng.

Bệnh sinh của sỏi túi mật

Sỏi mật được xếp loại theo thành phần hóa học như sỏi có chứa chủ yếu cholesterol và chứa chủ yếu calci bilirubinat. Loại sau ít hơn 20% sỏi ở châu Âu hoặc Mỹ nhưng chiếm 30- 40% sỏi ở Nhật Bản.

Ba thành phần chiếm 80- 95% tổng toàn bộ chất rắn tan trong mật là muối mật liên hợp, lecithin và cholesterol. Cholesrol là sterol trung tính và lecithin là phospholipid; cả hai hầu như hoàn toàn không tan trong nước. Tuy nhiên, muối mật dạng kết hợp với lecithin có thể hình thành khối tập hợp (và những micel) đa phân tử hoặc những túi hòa tan cholesterol trong dung dịch nước. Sự thúc đẩy các tinh thể nhỏ có thể xảy ra bởi vì tăng tiết mật của cholesterol, khiếm khuyết hình thành các túi, quá nhiều các yếu tố thúc đẩy sự cấu tạo nhân của các tinh thể cholosterol (hoặc thiếu hụt các yếu tố chống tạo nhân), hoặc chậm làm rỗng túi mật.

Biểu hiện (bảng 3-6)

Sỏi mật thường không có triệu chứng và được phát hiện một cách tình cờ trong quá trình chụp X quang thông thường, phẫu thuật, hoặc khám nghiệm tử thi. Nhìn chung không cần cắt túi mật để dự phòng ở người không có triệu chứng. Cuối cùng, các triệu chứng (đau bụng mật) gặp ở 10- 25% bệnh nhân trong 10 năm. Sỏi mật có triệu chứng thường có khó chịu hoặc đau ở phần tư bụng trên đặc trưng (cơn đau sỏi mật). Những nguồn gốc khác của các triệu chứng cũng nên được xét đến. Điều trị thường được chỉ định cho sỏi mật có triệu chứng.

Bảng 3-6. Các bệnh của đường mật

	Biểu hiện lâm sàng	Dấu hiệu cận lâm sàng	Chẩn đoán	Điều trị
Sỏi mật	Không triệu chứng	Bình thường	Siêu âm	Không
Sỏi mật	Cơn đau sỏi mật	Bình thường	Siêu âm	Cắt túi mật qua nội soi ổ bụng
Ứ đọng cholesterol ở túi mật	Thường không có triệu chứng	Bình thường	Chụp Xquang túi mật cản quang đường uống (polyp và sỏi túi mật)	Không
Bệnh u tuyến cơ	Có thể gây cơn đau sỏi mật	Bình thường	Chụp X quang túi mật cản quang đường uống	Cắt túi mật qua nội soi ổ bụng nếu có triệu chứng
Túi mật "hoá sứ"	Thường không có triệu chứng, có nguy cơ cao bị ung thư túi mật	Bình thường	Chụp X quang hoặc CT	Cắt túi mật qua nội soi ổ bụng
Viêm túi mật cấp tính	Đau bụng vùng thượng vị hoặc phần tư trên bên phải, buồn nôn, nôn, sốt, dấu hiệu Murphy	Tăng bạch cầu	Siêu âm (sỏi, thànhtúi mật dầy, ứ dịch quanh túi mật), scan acid iminodiacetic (không quan sát thấy túi mật)	Kháng sinh, cắt túi mật qua nội soi ổ bụng
Viêm túi mật mạn tính	Cơn đau sỏi mật, đau liên tục vùng thượng vị hoặc phần tư trênbên phải, buồn nôn	Bình thường	Siêu âm (sỏi), chụp X quang túi mật cản quang đường uống (túi mật mất chức năng)	Cắt túi mật qua nội soi ổ bụng
Bệnh sỏi ống mật chủ	Không triệu chứng hoặc cơn đau sỏi mật, hoàng đảm, sốt, viêm tụy do sỏi mật	Các xét nghiệm chức năng gan thấy ứ mật; tăng bạch cầu và cấy máu dương tính trong viêm đường mật; tăng men amylase và lipase trong viêm tụy	Siêu âm (đường mật giãn), chụp mật tụy ngược dòng qua nội soi	Cắt cơ thắt qua nội soi và lấy sỏi, dùng kháng sinh trong viêm đường mật

Điều trị

Cắt túi mật qua soi ổ bụng đã trở thành cách điều trị được lựa chọn cho bệnh túi mật có triệu chứng. Chấn thương thành bụng là nhẹ nên có thể cho bệnh nhân về nhà trong 2 ngày sau khi làm thủ thuật và trở lại công việc trong vòng 7 ngày (thay cho nhiều tuần ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật cắt túi mật hở chuẩn mực). Thủ thuật này có thể thích hợp với hầu hết bệnh nhân, bao gồm cả những bệnh nhân bị viêm túi mật cấp. Nếu có những vấn đề bất thường xảy ra thì có thể chuyển sang phẫu thuật cắt túi mật mở thường qui. Tổn thương ống mật gặp ở 0,1% những trường hợp ngay cả khi do phẫu thuật viên có kinh nghiệm thực hiện. Sự tồn tại dai dẳng các triệu chứng sau cắt bỏ túi mật (hội chứng sau cắt bỏ túi mật) chỉ ra rằng có chẩn đoán nhầm, rối loạn chức năng ruột, sai sót về mặt kỹ thuật, sỏi ống mật chủ tái phát hoặc còn sót, co thắt cơ Oddi (xem dưới).

Các acid cheno- và ursodeoxycholic là những muối mật được dùng đường uống tới 2 năm làm tan một số sỏi mật và có thể được xem xét ở những bệnh nhân từ chối phẫu thuật cắt túi mật qua nội soi ổ bụng. Liều 7mg/kg/ngày hoặc 8- 13mg/kg acid ursodeoxycholic theo những liều nhỏ hàng ngày. Thuốc có hiệu quả nhất ở những bệnh nhân túi mật còn chức năng được xác định bằng quan sát túi mật qua chụp túi mật đường uống (không thấy ở trên 15% bệnh nhân sỏi túi mật) và nhiều sỏi nhỏ lơ lửng. Ở một nửa số bệnh nhân, sỏi túi mật tái phát trong 5 năm sau khi ngừng điều trị.

Thủ thuật nghiền sỏi kết hợp với liệu pháp muối mật đối với những sỏi cản quang có đường kính < 20mm trước đây là thích hợp nhưng hiện không còn được sử dụng nữa ở Mỹ.

VIÊM TÚI MẬT CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đau dữ dội, liên tục và nhạy cảm đau ở vùng hạ sườn phải hoặc thượng vị.
- Buồn nôn và nôn
- Sốt và tăng bạch cầu

Nhận định chung

Viêm túi mật kèm theo sỏi ở trên 90% các trường hợp. Viêm túi mật xảy ra khi sỏi tác động mạnh vào ống túi mật và quá trình viêm phát triển sau tắc nghẽn. Viêm túi mật không có sỏi nên được xem xét khi có sốt hoặc đau

bụng phần tư trên không giải thích được trong 2- 4 tuần sau phẫu thuật lớn hoặc ở những bệnh nhân ốm nguy kịch không dùng thuốc đường uống trong thời gian dài. Chủ yếu như là hậu quả của những thay đổi thiếu máu cục bộ thứ phát do sự căng giãn, hoại thư có thể xảy ra dẫn đến thủng. Mặc dù có thể bị viêm phúc mạc lan tỏa, nhưng sự rò rỉ thường khu trú và hình thành khoang áp xe ranh giới rõ. Viêm túi mật cấp do các tác nhân gây nhiễm trùng (như cytomegalovirus, nhiễm cryptosporidium hoặc microsporidium) có thể gặp ở những bệnh nhân AIDS.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Cơn cấp thường được thúc đẩy bởi một bữa ăn quá no hoặc quá nhiều chất béo và được đặc trưng bằng sự xuất hiện tương đối đột ngột của đau bụng liên tục và dữ dội, khu trú ở vùng thượng vị hoặc hạ sườn phải; ở những trường hợp không có biến chứng đau có thể giảm từ từ sau 12- 18 giờ. Nôn có thể gặp ở khoảng 75% bệnh nhân và ở một nửa các trường hợp có thể giảm triệu chứng với các mức độ khác nhau. Nhạy cảm đau phần tư bụng trên bên phải hầu như luôn có và thường kèm theo đau cơ phản ứng và hồi ứng. Túi mật có thể sờ thấy ở trong khoảng 15% các trường hợp. Hoàng đảm gặp trong khoảng 25% các trường hợp và có khi tồn tại dai dẳng hoặc nặng gợi ý sỏi ống mật chủ. Sốt là thường có.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu thường tăng (12000- 15000/µl). Bilirubin huyết thanh toàn phần 1- 40 mg/dl có thể gặp ngay cả khi không có tắc nghẽn ống mật chủ. Aminotransferase và phosphatase kiềm huyết thanh thường tăng, aminotransferase cao tới 300 đơn vị/ ml, thậm chí cao hơn khi kèm theo viêm đường mật trên. Amylase huyết thanh cũng có thể tăng vừa phải.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp phim ổ bụng không chuẩn bị có thể cho thấy có sỏi cản quang ở 15% các trường hợp. Chụp gan mật ^{99m}Tc (dùng acid iminodiacetic), cũng như scan HIDA, được dùng để phát hiện ống túi mật bị tắc nghẽn, đây là nguyên nhân gây viêm túi mật cấp ở hầu hết bệnh nhân. Thử nghiệm này có thể đáng tin cậy nếu bilirubin < 5 mg/dl với độ nhạy 98% và độ đặc hiệu 81% cho viêm túi mật cấp. Siêu âm ổ bụng ở phần tư trên phải có thể cho thấy sỏi nhưng không đặc hiệu cho viêm túi mật cấp (độ nhạy 67%, độ đặc hiệu 82%).

Chẩn đoán phân biệt

Những bệnh thường nhầm với viêm túi mật cấp là loét tiêu hóa gây thủng, viêm tụy cấp, viêm ruột thừa khi ruột thừa nằm cao, carcinoma đại tràng gây thủng, hoặc túi thừa ở góc gan, áp xe gan, viêm gan, và viêm phổi có viêm màng phổi phải. Khu trú rõ rệt của đau và nhạy cảm đau ở hạ sườn phải với lan quanh vùng dưới nang gợi ý mạnh mẽ tới chẩn đoán viêm túi mật cấp. Viêm túi mật không có sỏi thì cần nghi ngờ tới viêm nút đa động mạch ảnh hưởng đến động mạch túi mật (hiếm gặp).

Các biến chứng

A. Hoại thư túi mật

Sự liên tục và tăng dần của đau, nhạy cảm đau ở phần tư bụng trên bên phải, đau cơ phản ứng, sốt và tăng bạch cầu sau 24- 48 giờ gợi ý tới quá trình viêm nặng và có thể là hoại thư túi mật. Hoại thư đôi khi có thể xảy ra mà không có dấu hiệu rõ ràng ở người béo phì, đái tháo đường, nhiều tuổi, hoặc bệnh nhân bị ức chế miễn dịch.

B. Viêm đường mật

Viêm đường mật kinh điển biểu hiện bằng tam chứng Charcot, đó là sốt và ớn lạnh, đau phần tư bụng trên bên phải, và hoàng đảm. Mặc dù 95% bệnh nhân có bệnh cảnh này sẽ có sỏi ống mật chủ, nhưng chỉ một số ít bệnh nhân bị viêm túi mật cấp có sỏi ống mật chủ là biểu hiện theo cách này.

C. Viêm túi mật mạn tính và các biến chứng khác

Viêm túi mật mạn tính do những giai đoạn viêm túi mật cấp tính lặp lại hoặc sự kích thích mạn tính của thành túi mật do sỏi và được đặc trưng về mặt mô bệnh học bằng các mức độ đa dạng của viêm túi mật mạn tính. Sỏi là thường có. Ở khoảng 4- 5% các trường hợp, lông nhung của túi mật phì đại dạng polip do sự lắng đọng của cholesterol có thể được quan sát bằng mắt thường ("túi mật dạng quả dâu", chứng đọng cholesterol). Trong những trường hợp khác, sự tăng sản dạng adenoma của toàn bộ hoặc một phần thành túi mật có thể rõ ràng, tạo ra hình ảnh của u cơ (giả u). Tràn dịch túi mật xảy ra khi viêm túi mật cấp giảm, nhưng tắc nghẽn ống túi mật tồn tại sẽ gây sự căng giãn của túi mật với dịch dạng nhầy trong. Đôi khi, sỏi ở cổ túi mật có thể ép vào ống mật gây hoàng đảm (hội chứng Mirizzi).

Sỏi túi mật với viêm túi mật mạn tính có thể đi kèm với sự trầm trọng cấp tính của viêm túi mật, sỏi ống mật chủ, rò vào ruột, viêm tụy, và hiếm hơn là carcinoma túi mật. Túi mật bị vôi hóa (sứ) có sự kết hợp cao với carcinoma túi mật và được chỉ định để cắt túi mật.

Điều trị

Viêm túi mật cấp tính sẽ giảm đi bằng chế độ điều trị bảo tồn (không ăn bằng đường miệng, dinh dưỡng đường tĩnh mạch, thuốc giảm đau và các kháng sinh). Meperidin có thể là thích hợp hơn morphin để giảm đau bởi vì ít gây co thắt cơ vòng Oddi. Do có nguy cơ tái phát cao (tới 10% trong 1 tháng và 30% trong 1 năm) nên cắt túi mật nhìn chung được thực hiện trong 2- 3 ngày sau khi nhập viện. Nếu điều trị không phẫu thuật được lựa chọn, bệnh nhân (nhất là bệnh nhân béo phì hoặc nhiều tuổi) cần được theo dõi một cách cẩn thận các triệu chứng tái diễn, bằng chứng của hoại thư túi mật, hoặc viêm đường mật. Ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, thì việc sinh thiết túi mật dưới sự hướng dẫn của siêu âm (cắt túi mật qua da) có thể được hoãn lại hoặc thậm chí tránh nhu cầu phẫu thuật. Cắt bỏ túi mật là bắt buộc khi có bằng chứng của hoại thư hoặc thủng.

Điều trị phẫu thuật viêm túi mật mạn tính là giống như với viêm túi mật cấp tính. Nếu được chỉ định, có thể tiến hành chụp túi mật trong khi cắt túi mật qua nội soi ổ bụng. Sỏi ống mật chủ cũng có thể được loại trừ bằng ERCP trước hoặc sau phẫu thuật.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong chung của cắt túi mật là dưới 1% nhưng phẫu thuật ống gan mật là thủ thuật nặng nề hơn ở người cao tuổi, và ở nhóm này tỷ lệ tử vong là 5- 10%. Thủ thuật thành công ở những bệnh nhân được lựa chọn và nhìn chung sau đó là khỏi hoàn toàn các triệu chứng.

CÁC HỘI CHỨNG ỐNG TÚI MẬT

Trước phẫu thuật cắt túi mật

Ở nhóm nhỏ bệnh nhân (hầu như là nữ giới) đau bụng phần tư trên bên phải thường xảy ra sau bữa ăn và chụp X quang thông thường đường tiêu hóa trên, túi mật (bao gồm cả chụp đường mật) là không rõ ràng. Tuy nhiên,

sử dụng cholecystokinin (CCK) như là chất kích thích túi mật thì sự co bóp và bài xuất của túi mật không diễn ra, thường xảy ra trong 3- 5 phút sau khi tiêm hormon. Thay vào đó túi mật giãn giống hình quả bóng gôn và đau kiểu sỏi mật được tái hiện lại. Ở thời điểm cắt bỏ túi mật, túi mật thường to và không thể làm rỗng được qua ép bằng tay. Quan sát mô học và giải phẫu học của mẫu cắt bỏ cho thấy có tắc nghẽn của ống túi mật bởi vì hẹp do xơ hóa hoặc dính và xoắn vặn. Những xem xét chẩn đoán bổ sung là co thắt bóng Vater và loạn vận động đường mật (xem dưới).

Sau phẫu thuật cắt túi mật

Sau cắt bỏ túi mật, một số bệnh nhân phàn nàn là các triệu chứng vẫn tiếp tục như đau phần tư bụng trên bên phải, đầy hơi, và không dung nạp thức ăn mỡ. Sự tồn tại của các triệu chứng trong nhóm bệnh nhân này gợi ý tới khả năng chẩn đoán sai trước phẫu thuật cắt túi mật như viêm thực quản, viêm tụy, bệnh rễ thần kinh hoặc bệnh ruột cơ năng. Điều quan trọng là phải loại trừ khả năng sỏi túi mật hoặc chít hẹp ống mật chủ như là nguyên nhân của các triệu chứng tồn tại dai dẳng trong giai đoạn hậu phẫu. Đau đi kèm với giãn phần ống túi mật còn lại, hình thành u thần kinh ở thành ống mật, u hạt hoặc co thắt ống mật chủ do ống túi mật dài. Biểu hiện lâm sàng là đau bụng, ớn lạnh, sốt hoặc hoàng đảm sẽ gợi ý tới bệnh đường mật. Đau bụng sỏi mật kèm theo tăng của các xét nghiệm chức năng gan hoặc amylase gợi ý tới khả năng co thắt bóng Vater. Siêu âm, nội soi ổ bụng hoặc chụp đường mật ngược dòng có thể là cần thiết để xác định hoặc loại trừ bệnh đường mật. Đo áp lực mật trong ERCP có thể được dùng để đánh giá tăng áp lực của cơ thắt Oddi, điển hình của rối loạn hoạt động cơ thắt. Cắt cơ thắt qua nội soi hoặc phẫu thuật tạo hình cơ thắt với việc thám sát ống mật chủ tìm sỏi hoặc cắt bỏ phần còn lại của ống túi mật là cần thiết.

BỆNH SỎI ỐNG MẬT CHỦ VÀ VIÊM ĐƯỜNG MẬT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thường có tiền sử cơn quặn gan hoặc hoàng đảm
- Khởi phát đột ngột của đau bụng phần tư trên bên phải hoặc vùng thượng vị, có thể lan tới xương bả vai hoặc vai.

- Đôi khi bệnh nhân có hoàng đảm mà không đau.
- Buồn nôn và nôn.
- Sốt, sau đó có thể giảm nhiệt độ và sốc gram âm, hoang đam va tang bạch cầu.
- Chụp phim ổ bụng có thể phát hiện sỏi mật.

Nhận định chung

Khoảng 15% bệnh nhân bị sỏi mật có sỏi ống mật chủ. Tỷ lệ phần trăm tăng lên theo tuổi và thường người nhiều tuổi bị sỏi mật có tỷ lệ tử vong cao tới 50%. Sỏi ống mật chủ thường có nguồn gốc ở túi mật nhưng cũng có thể hình thành một cách tự nhiên ở ống mật chủ sau cắt túi mật. Sỏi thường là "yên lặng" không gây ra triệu chứng trừ khi có tắc nghẽn.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Có thể có tiền sử gợi ý của cơn đau quặn gan hoặc tiền hoàng đảm. Cơn đau quặn gan do sự tăng nhanh áp lực ống mật chủ do tắc nghẽn dòng mật. Những biểu hiện thêm vào gợi ý có sỏi ống mật chủ là: (1) những cơn đau bụng tái phát thường xuyên ở phần tư trên bên phải dữ dội và kéo dài hàng giờ; (2) ớn lạnh và sốt đi kèm với đau bụng dữ dội; và (3) có tiền sử hoàng đảm kèm theo những thời kỳ đau bụng. Sự kết hợp của đau, sốt (ớn lạnh) và hoàng đảm là **tam chứng Charcot** và biểu thị bệnh cảnh kinh điển của viêm đường mật. Biểu hiện của thay đổi cảm giác, ngủ lịm, và sốt nhiễm khuẩn bao hàm viêm mủ đường mật cấp kèm theo mủ trong ống mật bị tắc nghẽn và sẽ biểu thị trên nội soi hoặc phẫu thuật cấp cứu.

Gan to có thể có trong tắc nghẽn đường mật do sỏi, nhạy cảm đau thường gặp ở hạ sườn phải và vùng thượng vị.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có bilirubin niệu và tăng bilirubin huyết thanh nếu ống mật chủ bị tắc nghẽn; mức độ thường dao động. Tăng phosphatase kiềm huyết thanh đặc biệt gợi ý tới hoàng đảm có tắc nghẽn. Tăng amylase huyết thanh không phải là hiếm bởi vì có viêm tụy thứ phát. Đôi khi, tắc nghẽn cấp tính của ống mật gây tăng đột ngột nhất thời mức aminotransferase huyết thanh (>1000 đơn vị/L). Sự kéo dài của thời gian prothrombin xảy ra khi có sự giản

đoạn kéo dài của dòng mật tới ruột non. Khi tắc nghẽn ngoài gan tồn tại trên một vài tuần, thì sự phân biệt tắc nghẽn với bệnh gan ứ mật mạn tính trở nên khó khăn hơn.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm, CT scan và ghi hình phóng xạ nhân có thể chỉ ra đường mật giãn và giảm lưu thông mật. Cả siêu âm qua nội soi và chụp đường mật cộng hưởng từ được cho là chính xác trong việc phát hiện sỏi ống mật chủ. Chụp đường mật qua da hoặc chụp tụy - đường mật ngược dòng qua nội soi (ERCP) cho hình ảnh trực tiếp và chính xác để xác định nguyên nhân, vị trí và sự lan rộng của tắc nghẽn. Nếu tắc nghẽn được cho là do sỏi thì ERCP là kỹ thuật được lựa chọn bởi vì nó cho phép cắt nhú hoặc làm giãn (nong bằng bóng) bóng Vater cùng lấy sỏi hoặc đặt lưới (stent).

Chẩn đoán phân biệt

Nguyên nhân phổ biến nhất của hoàng đảm tắc nghẽn là sỏi ống mật chủ; sau đó là carcinoma của tụy, bóng Vater hoặc ống mật chủ. Sự chèn ép từ bên ngoài ống mật chủ có thể do carcinoma di căn (thường từ ống tiêu hóa hoặc vú) làm tổn thương các hạch bạch huyết ở gan- cửa hoặc hiếm hơn là từ túi thừa tá tràng. Ung thư túi mật lan vào ống mật chủ thường biểu hiện như hoàng đảm tắc nghẽn. Các bệnh gan ứ mật mạn tính (xơ gan mật tiên phát, viêm đường mật xơ hóa, do dùng thuốc) phải được xem xét. Hoàng đảm do tế bào gan có thể được phân biệt bằng tiền sử, các biểu hiện lâm sàng, và các xét nghiệm chức năng gan, nhưng đôi khi cần làm sinh thiết gan.

Các biến chứng

A. Xơ gan mật

Tắc nghẽn ống mật chủ trên 30 ngày sẽ dẫn đến tổn thương gan gây xơ gan. Suy gan với tăng áp lực tĩnh mạch cửa xảy ra ở những trường hợp không được điều trị.

B. Giảm prothrombin huyết

Những bệnh nhân bị hoàng đảm do tắc nghẽn hoặc bệnh gan có thể bị chảy máu quá mức do thời gian prothrombin kéo dài. Ngược với rối loạn chức năng tế bào gan, giảm prothrombin huyết do hoàng đảm tắc nghẽn sẽ đáp ứng với việc dùng 10 mg vitamin K đường tiêm hoặc uống vitamin K tan trong nước (phytonadion 5mg) trong 24- 36 giờ.

Điều trị

Sỏi ống mật chủ ở bệnh nhân bị sỏi mật thường được điều trị bằng cắt bóng nội soi sau cắt túi mật qua soi ổ bụng. Trong một số trường hợp, viêm ống mật chủ phát hiện qua cắt túi mật nội soi ổ bụng có thể được xử trí qua cắt nội soi ổ bụng hoặc nếu cần chuyển sang phẫu thuật mở (xem dưới) hoặc cắt cơ thắt nội soi sau phẫu thuật. Ở những bệnh nhân sau cắt bỏ túi mật có sỏi ống mật chủ thì cắt bóng Vater qua nội soi với loại bỏ sỏi là phương pháp thích hợp hơn phẫu thuật qua ổ bụng. Nghiền sỏi (nội soi hoặc ngoài cơ thể) hoặc nong đường mật có thể được xem xét đối với sỏi lớn.

A. Chuẩn bị trước phẫu thuật

Can thiệp cấp cứu hiếm khi cần, trừ khi có viêm đường mật trên nặng. Chức năng gan nên được đánh giá đầy đủ. Cần phải khôi phục thời gian prothrombin trở về bình thường bằng cách dùng vitamin K ngoài đường tiêu hóa (xem trên). Dinh dưỡng nên được điều chỉnh bằng chế độ ăn giàu carbohydrat và protein, cùng với bổ sung vitamin. Viêm đường mật (nếu có) cần được kiểm soát bằng các kháng sinh như mezlocillin 3g đường tĩnh mạch mỗi 4 giờ cùng với hoặc metronidazol 500 mg đường tĩnh mạch mỗi 6 giờ (nếu trước đó đường mật không hoạt động) hoặc gentamicin 2mg/kg đường tĩnh mạch như là liều tấn công, cộng thêm 1,5mg/kg mỗi 8 giờ được điều chỉnh thích hợp với chức năng thận (nếu trước đó ống mật có hoạt động) nhưng giảm áp cấp cứu cũng có thể cần. Thử nghiệm gần đây gợi ý rằng ciprofloxacin 250 mg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ sẽ thâm nhập vào mật tốt và có hiệu quả điều trị viêm đường mật.

B. Những chỉ định thăm dò ống mật chủ

Với mọi phẫu thuật sỏi mật, cần phải cân nhắc thăm dò ống mật chủ. Chụp đường mật lúc phẫu thuật qua ống túi mật là kỹ thuật được sử dụng để phát hiện sỏi ống mật chủ. Ở những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt túi mật qua soi ổ bụng thì ERCP trước phẫu thuật hoặc chụp đường mật trong lúc phẫu thuật có thể được cân nhắc.

1. Những dấu hiệu trước phẫu thuật gợi ý có sỏi ống mật chủ là hoàng đảm, viêm đường mật, và siêu âm trước phẫu thuật chỉ ra có sỏi ống mật chủ. Mặc dù viêm tụy- mật là do sỏi ống mật thì sỏi thường di chuyển ở thời điểm cắt bỏ túi mật.

2. Những dấu hiệu trong phẫu thuật của sỏi ống mật chủ là có thể sờ thấy sỏi trong ống mật chủ, sự giãn hoặc dầy lên của thành ống mật chủ và sỏi túi mật đủ nhỏ để đi qua được ống túi mật.

3. Với bệnh nhân có đặt ống T và sỏi ống mật chủ, sự vận hành với những dụng cụ đặc biệt qua ống T hoặc dùng ống T lớn thường là thành công trong việc loại bỏ sỏi.

4. Với bệnh nhân ít có nguy cơ, cắt cơ thắt qua nội soi đã trở thành lựa chọn điều trị, thậm chí nếu cắt túi mật ở bệnh sỏi mật được xem là quá nguy hiểm.

C. Chăm sóc hậu phẫu

1. Các kháng sinh

Các kháng sinh không được dùng theo thường lệ sau phẫu thuật đường mật. Nuôi cấy dịch mật luôn được tiến hành lúc phẫu thuật. Nếu có nhiễm trùng đường mật trước phẫu thuật hoặc biểu hiện trong lúc phẫu thuật, thì dùng ampicillin (500mg, mỗi 6 giờ, đường tĩnh mạch) cùng với gentamicin (1,5mg/kg/mỗi 8giờ) và metronidazol (500mg, mỗi 6 giờ) hoặc ciprofloxacin (250mg đường tĩnh mạch mỗi 12 giờ) hoặc cephalosporin thế hệ 3 (như cefoperazon, 1-2g đường tĩnh mạch, mỗi 12 giờ) sau phẫu thuật cho tới khi có kết quả kháng sinh đồ.

2. Xử trí ống T

Sau phẫu thuật mở thông ống mật chủ, một catheter đơn giản hoặc ống T được đặt vào ống mật chủ để giảm áp. Ống được đặt một cách thích hợp sẽ dẫn lưu mật từ khi còn ở trên bàn phẫu thuật và tiếp tục sau đó; hơn nữa ống cần được xem xét có bị tắc hoặc lệch vị trí không. Thể tích dịch mật dẫn lưu thay đổi từ 100- 1000 ml/ hàng ngày (trung bình 200- 400 ml). Lượng dịch dẫn lưu trên trung bình có thể do tắc nghẽn ở bóng (thường do phù nề).

Nên chụp đương mật qua ống T trước khi rút ống, thường khoảng 3 tuần sau phẫu thuật. Một lượng nhỏ dịch mật thường rỉ ra từ vị trí đặt ống trong vòng vài ngày sau rút.

CHÍT HẸP ĐƯỜNG MẬT

Chít hẹp đường mật lành tính do hậu quả của chấn thương phẫu thuật trong khoảng 95% các trường hợp. Phần trăm còn lại do vật cản bên ngoài gây tổn thương ổ bụng, viêm tụy, hoặc ăn mòn đường mật do sỏi mật.

Những dấu hiệu của tổn thương ống mật có thể hoặc không thể được phát hiện trong giai đoạn ngay sau phẫu thuật. Nếu xảy ra tắc nghẽn hoàn toàn, hoàng đảm sẽ xuất hiện rất nhanh; tuy nhiên thường gặp hơn là bị rách một

cách vô tình trong ống mật và biểu hiện sớm nhất của tổn thương có thể là mất quá nhiều hoặc kéo dài dịch mật từ dẫn lưu phẫu thuật. Rò rỉ dịch mật có thể dẫn đến nhiễm trùng tại chỗ, sẽ hình thành sẹo và cuối cùng phát triển thành chít hẹp do xơ hóa.

Viêm đường mật là biến chứng phổ biến nhất của chít hẹp. Điển hình là bệnh nhân trải qua những giai đoạn có đau, sốt, ớn lạnh, và hoàng đảm trong vòng một vài tuần tới vài tháng sau cắt bỏ túi mật. Những dấu hiệu thực thể bao gồm hoàng đảm trong đợt cấp của viêm đường mật và nhạy cảm đau phần tư bụng trên bên phải.

Phosphatase kiềm huyết thanh thường tăng. Tăng bilirubin huyết là đa dạng, dao động trong đợt bệnh trầm trọng và thường duy trì ở giới hạn 5- 10mg/dl. Cấy máu có thể dương tính trong giai đoạn viêm đường mật. Chụp đường mật qua da hoặc chụp tuy- đường mật ngược dòng qua nội soi có thể có giá trị trong phát hiện chít hẹp, cho phép lấy mẫu sinh thiết và làm tế bào học, và để làm giãn hoặc đặt lưới nong.

Phân biệt với carcinoma đường mật có thể cần phải phẫu thuật thăm dò. Điều trị phẫu thuật với chít hẹp đường mật thường là tiến hành mở thông ống mật chủ- hỗng tràng hoặc mở thông ống gan- hỗng tràng để thiết lập lại dòng lưu thông mật vào ruột non.

Bệnh tế bào gan thứ phát do xơ gan mật sẽ xảy ra không thể tránh được nếu không điều trị chít hẹp đường mật. Tỷ lệ tử vong của chít hẹp không được điều trị là 10- 15%.

VIÊM ỐNG MẬT XƠ HÓA NGUYÊN PHÁT

Viêm đường mật xơ hóa nguyên phát là bệnh không thường gặp được đặc trưng bằng quá trình viêm lan tỏa của ống mật dẫn đến xơ hóa và chít hẹp hệ thống dẫn mật. Bệnh phổ biến nhất ở nam giới tuổi 20- 40 và kết hợp chặt chẽ với viêm loét đại tràng, một bệnh gặp ở khoảng 2/3 số bệnh nhân bị viêm ống mật xơ hóa nguyên phát. Tuy nhiên, chỉ 1- 4% bệnh nhân bị viêm loét đại tràng là phát triển viêm đường mật xơ hóa nguyên phát rõ rệt về mặt lâm sàng. Như đối với viêm loét đại tràng, hút thuốc đi kem với giảm nguy cơ viêm đường mật xơ hoá nguyên phát. Những bệnh nhân viêm đường mật xơ hóa nguyên phát thường (60- 80%, ngược với 25% cho nhóm chứng) có kháng nguyên hòa hợp mô HLA- B8, gợi ý rằng những yếu tố di truyền có thể có vai trò trong bệnh nguyên. Các kháng thể bào tương kháng bạch cầu trung tính (Antineutrophil cytoplasmic antibodies- ANCA) với những đặc

trưng trên nhuộm fluorescent và những kháng nguyên đích khác với những kháng nguyên có trong những bệnh nhân bị bệnh u hạt Wegener hoặc viêm mạch, được tìm thấy ở 70% bệnh nhân. Ở những bệnh nhân AIDS, viêm đường mật xơ hóa có thể do nhiễm CMV, cryptosporidium hoặc microsporum.

Chẩn đoán viêm đường mật xơ hóa nguyên phát dựa vào chụp đường mật ngược dòng qua nội soi; tắc nghẽn đường mật do sỏi hoặc khối u cần được loại trừ. Bệnh có thể hạn chế ở các đường mật nhỏ trong gan và trong trường hợp đó ERCP bình thường, và chẩn đoán dựa vào sinh thiết gan. Nhìn chung, chẩn đoán viêm đường mật xơ hóa nguyên phát là khó sau khi phẫu thuật đường mật hoặc hóa trị liệu động mạch trong gan vì những phương pháp này có thể dẫn đến tổn thương đường mật. Carcinoma dường mật có làm phức tạp hóa tiến trình của viêm đường mật xơ hóa nguyên phát ở 10% các trường hợp và có thể là khó để chẩn đoán bằng xét nghiệm tế bào học hoặc sinh thiết bởi vì kết quả âm tính giả.

Về mặt lâm sàng, bệnh biểu hiện như hoàng đảm tắc nghẽn tăng dần, thường kèm theo khó chịu, ngứa, chán ăn và tiêu hóa kém. Một số bệnh nhân được chẩn đoán trong giai đoạn tiền triệu chứng vì có tăng phosphatase kiềm. Tiên lượng sống sót trung bình là 10 năm một khi xuất hiện triệu chứng. Tiên lượng là xấu ở người nhiều tuổi, bilirubin huyết thanh cao, giai đoạn mô học quá phát và tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Điều trị bằng các corticosteroid và các thuốc kháng sinh phổ rộng cho kết quả không nhất quán và không thể đoán trước được. Acid ursodeoxycholic có thể cải thiện các kết quả xét nghiệm chức năng gan nhưng không làm thay đổi bệnh sử tự nhiên. Đánh giá cẩn thận đường mật trên nội soi có thể cho phép nong bằng bóng những chít hẹp khu trú. Nếu có chít hẹp lớn, đặt lưới nong (stent) trong thời gian ngắn có thể làm giảm các triệu chứng và cải thiện những bất thường về mặt sinh hóa. Với những bệnh nhân xơ gan mất bù trên lâm sàng, ghép gan là cách điều trị được lựa chọn. Tỷ lệ sống sót chính xác của ghép gan trong bệnh này cao 85% trong 3 năm, nhưng tỷ lệ này thấp hơn nhiều một khi đã phát triển carcinoma đường mật.

Tiên lượng xấu, với hầu hết bệnh nhân cần ghép gan trong vòng 10 năm sau khi xuất hiện các triệu chứng.

CARCINOMA ĐƯỜNG MẬT

Carcinoma của túi mật gặp ở khoảng 20% bệnh nhân đã phẫu thuật do bệnh đường mật. Bệnh thường âm ỉ và chẩn đoán thường được đưa ra một

cách hất ngờ lúc phẫu thuật. Sỏi mật thường có. Sự lan rộng của ung thư trực tiếp vào gan hoặc bề mặt phúc mạc- có thể là biểu hiện ban đầu. Hệ thống phân loại TNM bao gồm các giai đoạn sau: Tis, carcinoma insitu; T1, xâm lấn niêm mạc (T1a) hoặc lớp cơ (T1b); T2, xâm lấn mô liên kết bao cơ; T3, lan rộng vào thanh mạc hoặc vào cơ quan liền kề; T4: xâm lấn > 2cm vào gan hoặc ≥ 2 cơ quan kế cận; N1: di căn vào ống túi mật, quanh ống mật chủ hoặc hạch rốn; N2: di căn quanh đầu tụy, quanh tá tràng, quanh hệ cửa, bụng hoặc hạch mạc treo tràng trên.

Carcinoma ống mật ngoài gan chiếm 3% tất cả các trường hợp tử vong do ung thư ở Mỹ. Cả hai giới bị bệnh ngang nhau nhưng tỷ lệ hiện mắc cao hơn ở nhóm tuổi 50- 70. Khối u thường phát sinh ở nơi tập hợp của các ống gan (u Klatskin). Sự phân giai đoạn là tương tự như trong carcinoma túi mật. Tần suất của carcinoma ở những bệnh nhân có nang ống mật chủ là trên 40% trong 20 năm, vì vậy nên phẫu thuật cắt bỏ. Có sự gia tăng tỷ lệ mới mắc ở những bệnh nhân viêm loét đại tràng, đặc biệt là những bệnh nhân viêm đường mật xơ hoá nguyên phát. Ở Nam Á, nhiễm trùng đường mật do giun sán như sán lá gan là đi kèm với viêm đường mật mạn tính và tăng nguy cơ carcinoma đường mật.

Các biểu hiện lâm sàng

Hoàng đảm tăng lên là dấu hiệu phổ biến nhất và thường là dấu hiệu đầu tiên của tắc nghẽn hệ thống đường mật ngoài gan. Đau thường có ở phần tư trên bên phải của bụng và lan ra sau lưng. Chán ăn và sụt cân là thường gặp và hay đi kèm với sốt, ớn lạnh. Hiếm hơn, nôn ra máu hoặc đi ngoài phân đen do sự ăn mòn của khối u vào các mạch máu (chảy máu đường mật). Hình thành đường rò giữa hệ mật và các cơ quan liền kề cũng có thể xảy ra. Diễn biến thường là một đợt xấu đi nhanh với tử vong xảy ra trong vài tháng.

Khám thực thể phát hiện hoàng đảm kín đáo. Túi mật có thể sờ thấy với hoàng đảm tắc nghẽn thường chỉ ra có bệnh ác tính rõ rệt (định luật Courvoisier); tuy nhiên, sự khái quát về mặt lâm sàng này chỉ chính xác khoảng 50% thời gian. Gan to thường có và đi kèm với nhạy cảm đau ở gan. Cổ trướng có thể gặp khi khối u lan vào phúc mạc. Ngứa và xước da là thường gặp.

Xét nghiệm cho thấy tăng chủ yếu bilirubin huyết liên hợp với giá trị bilirubin huyết thanh toàn phần dao động từ 5- 30 mg/dl. Thường có sự tăng

đồng thời phosphatase kiềm và cholesterol huyết thanh. AST là bình thường hoặc tăng nhẹ. Mức CA 19-9 tăng có thể giúp phân biệt carcinoma đường mật với chít hẹp lành tính (không có viêm đường mật).

Những phương pháp có giá trị nhất trong chẩn đoán trước phẫu thuật là chụp đường mật qua da hoặc ngược dòng qua nội soi với lấy mẫu sinh thiết làm tế bào học dù kết quả tế bào học và sinh thiết âm tính giả cũng thường gặp.

Điều trị

Ở bệnh nhân trẻ và còn khỏe, có thể phẫu thuật nếu khối u khu trú rõ. Tỷ lệ sống sót 5 năm với carcinoma túi mật khu trú (giai đoạn 1, T1a, No, Mo) là cao 80% nhưng sẽ giảm xuống 15% nếu có xâm lấn cơ (T1b). Nếu khối u không thể cắt bỏ bằng phẫu thuật bụng, có thể mở thông túi mật tá tràng hoặc dẫn lưu bằng ống T ống mật chủ. Carcinoma đường mật có thể được điều trị bằng phẫu thuật dưới 10% các trường hợp. Có thể làm giảm được các triệu chứng bằng cách đặt lưới (stent) kim loại tự nong rộng qua nội soi hoặc qua da. Giá trị của liệu pháp tia xạ còn nghi ngờ. Tiên lượng xấu, chỉ một vài bệnh nhân sống sót trên 6 tháng sau phẫu thuật.

BỆNH CỦA TỤY

VIÊM TỤY CẤP TÍNH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Khởi phát đột ngột của đau sâu vùng thượng vị, thường lan ra phía sau lưng.
- Buồn nôn, nôn, vã mồ hôi, yếu mệt.
- Nhạy cảm đau và trướng bụng, sốt.
- Tăng bạch cầu, tăng mức amylase huyết thanh, tăng lipase huyết thanh.
- Tiền sử có những đợt bị bệnh trước đó, thường liên quan tới uống rượu.

Nhận định chung

Viêm tụy cấp được cho là do "sự thoát ra" của các enzym tụy đã hoạt hóa từ những tế bào nang vào mô xung quanh. Hầu hết các trường hợp liên quan đến bệnh đường mật (sỏi di chuyển, thường có đường kính < 5mm) hoặc

uống nhiều rượu. Sinh bệnh học chính xác còn chưa rõ nhưng có thể bao gồm phù hoặc tắc nghẽn bóng Vater, dẫn đến hồi lưu mật vào ống tụy hoặc tổn thương trực tiếp những tế bào tuyến nang. Những nguyên nhân khác hoặc những kết hợp khác là tăng calci huyết, tăng lipid huyết (tăng chylomicron huyết, tăng triglycerid huyết hoặc cả hai), chấn thương ổ bụng (bao gồm cả phẫu thuật), các thuốc (bao gồm các sulfonamid và các thiazid), viêm mạch, nhiễm virus (như quai bị), và ERCP. Ở những bệnh nhân bị khe hở tụy, một bất thường bẩm sinh trong đó các ống tụy phía lưng và bụng không nhập vào nhau, viêm tụy cấp có thể do hẹp bóng phụ (minor papilla) với tắc nghẽn dòng chảy dịch tụy từ ống tụy phụ. Viêm tụy cấp có vẻ như tự phát thường do sỏi mật nhỏ gây nghẽn.

Những thay đổi mô bệnh học thay đổi từ phù nề cấp tính và thâm nhiễm tế bào đến hoại tử các tế bào tuyến nang, xuất huyết từ những mạch máu bị hoại tử, hoại tử mỡ trong và ngoài gan. Tất cả các phần của tụy đều có thể bị tổn thương.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Đau bụng vùng thượng vị, thường khởi phát đột ngột, và đau liên tục, dữ dội, nặng hơn khi đi lại, nằm ngửa và giảm khi ngồi ngả người ra phía trước. Đau thường lan ra sau lưng nhưng có thể lan sang bên phải hoặc bên trái. Buồn nôn và nôn là thường có. Yếu, vã mồ hôi và lo lắng rất rõ trong những cơn đau nặng. Có thể có uống rượu hoặc bữa ăn thịnh soạn ngay trước cơn đau hoặc tiền sử có những giai đoạn tương tự nhưng nhẹ hơn hoặc đau quặn gan trước đây.

Bụng nhạy cảm đau chủ yếu ở vùng bụng trên, thường không có phản ứng, co cứng hoặc phản hồi thành bụng. Bụng có thể trướng và nhu động ruột có thể không có kèm theo liệt ruột. Sốt 38,4- 39°C, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp (thậm chí sốc), xanh tím và da lạnh nhớp nhúp thường có. Hoàng đảm nhẹ là hay gặp. Đôi khi có thể sờ thấy một khối ở vùng bụng trên do tụy bị viêm hoặc giả nang. Suy thận cấp (thường trước thận) có thể xảy ra sớm trong diễn biến của viêm tụy cấp.

B. Đánh giá mức độ nặng

Tiêu chuẩn Ranson nhìn chung được sử dụng trong đánh giá mức độ nặng của viêm tụy cấp tính do rượu về mặt biểu hiện (viêm tụy do những nguyên nhân khác được đánh giá bằng những tiêu chuẩn tương tự). Khi có

ba hoặc nhiều hơn các tiêu chuẩn sau, có thể dự *đoán trước diễn biến nặng* do biến chứng của hoại tử tụy:

1. Trên 55 tuổi.
2. Số lượng bạch cầu trên 16000/μl
3. Glucose máu > 200 mg/dl
4. LDH huyết thanh > 350 đơn vị/L.
5. AST trên 250 đơn vị/L.

Sự xuất hiện các tiêu chuẩn sau trong vòng 48 giờ đầu tiên chỉ ra *tiên lượng xấu*:

1. Hematocrit giảm hơn 10%.
2. BUN tăng trên 5 mg/dl.
3. PO_2 động mạch < 60 mm Hg.
4. Calci huyết thanh < 8 mg/dl.
5. Thiếu hụt kiềm > 4 mEq/L.
6. Ứ dịch khoảng trên 6 L.

Tỷ lệ tử vong tương quan với số điểm theo tiêu chuẩn như sau:

Số điểm	Tỷ lệ tử vong
0- 2	1%
3- 4	16%
5- 6	40%
7- 8	100%

Hệ thống điểm APACHE II cũng được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của bệnh.

C. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Tăng bạch cầu (10.000- 30.000/μl), protein niệu, trụ hạt, glucose niệu (10- 20% các trường hợp), tăng glucose huyết, và tăng bilirubin huyết thanh có thể có. BUN và phosphatase kiềm huyết thanh có thể tăng và các thử nghiệm đông máu bất thường. Giảm mức calci huyết thanh có thể phản ánh hiện tượng xà phòng hóa (saponin hóa) và tương quan với mức độ của bệnh. Mức calci huyết thấp hơn 7 mg/dl (khi albumin huyết thanh bình thường) đi kèm với tetany và có tiên lượng xấu. Ở những bệnh nhân có bằng chứng rõ ràng của viêm tụy cấp, mức alanin aminotransferase huyết thanh trên 80 đơn vị/ L sẽ gợi ý có viêm tụy- mật.

Amylase và lipase huyết thanh tăng, thường trên 3 lần giới hạn trên của bình thường trong 24 giờ ở 90% các trường hợp, và mức này sẽ trở về bình thường tùy vào mức độ của bệnh. Ở những bệnh nhân có trướng hoặc tràn dịch màng phổi trái thì amylase trong dịch này cao. Tăng mức protein C phản ứng gợi ý có sự phát triển của hoại tử tụy.

D. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp bụng không chuẩn bị có thể thấy sỏi, các quai ruột non đầy hơi thường gặp nhất ở phần tư trên bên trái, dấu hiệu cắt cụt đại tràng (đoạn đại tràng ngang chứa đầy khí kết thúc đột ngột ở vùng tụy bị viêm), hoặc đường xẹp phổi của thùy dưới có kèm theo hoặc không tràn dịch màng phổi. CT scan có ích trong phát hiện tụy to khi chẩn đoán viêm tụy chưa chắc chắn, trong phát hiện giả nang và trong phân biệt viêm tụy với các nguyên nhân nặng nề khác trong ổ bụng. CT scan có tiêm thuốc cản quang (Dynamic bolus CT) đặc biệt có giá trị sau ba ngày đầu viêm tụy cấp nặng, để xác định vùng tụy hoại tử có thể cần phải phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử, mặc dù sử dụng thuốc cản quang đường tĩnh mạch có thể làm tăng nguy cơ suy thận và cần tránh khi mức creatinin huyết thanh tăng trên 1,5mg/dl. Sự ứ dịch trong tụy tương quan với sự gia tăng tỷ lệ tử vong. Sinh thiết bằng kim dưới sự hướng dẫn của siêu âm vùng hoại tử tụy có thể phát hiện được nhiễm trùng, thường do vi khuẩn ruột và luôn dẫn đến tử vong trừ khi tiến hành phẫu thuật cắt bỏ mô hoại tử. Hình ảnh bong bóng khí trên CT scan chỉ ra là có nhiễm trùng do vi khuẩn sinh hơi. Siêu âm ít có giá trị bởi vì sóng âm bị chệch hướng bởi ruột non bị ứ khí cùng với viêm tụy nhưng siêu âm là kỹ thuật ghi hình đầu tiên cần làm khi viêm tụy được cho là do sỏi mật.

E. Những dấu hiệu trên điện tâm đồ

Những thay đổi sóng ST- T có thể gặp nhưng thường khác với những thay đổi của nhồi máu cơ tim. Sóng Q bất thường không phải là hậu quả của viêm tụy.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm tụy cấp phải được phân biệt với loét tá tràng gây thủng cấp tính, viêm túi mật cấp, tắc ruột cấp, rò phồng động mạch chủ, đau bụng do thận, thiếu hụt hoặc huyết khối mạch mạc treo tràng. Amylase huyết thanh có thể cũng tăng trong tắc ruột cao, trong quai bị không có tổn thương tụy (amylase của nước bọt), thai lạc chỗ, sau dùng các thuốc ngủ, và sau phẫu thuật bụng.

Các biến chứng

Giảm thể tích nội mạch thứ phát do rò rỉ dịch vào giường tụy và tắc ruột với các quai ruột chứa đầy dịch có thể dẫn đến tăng urê huyết trước thận và thậm chí hoại tử ống thận cấp không có sốc. Biến chứng này xảy ra trong vòng 24 giờ sau khởi phát viêm tụy cấp và kéo dài 8- 9 ngày. Một số bệnh nhân cần được thẩm phân phúc mạc hoặc thẩm phân máu.

Như đã đề cập ở trên, hoại tử tụy nhiễm khuẩn hay vô khuẩn có thể làm phức tạp diễn biến bệnh ở 20% các trường hợp và chiếm hầu hết các trường hợp tử vong. Nguy cơ nhiễm trùng không tương quan với sự lan rộng của hoại tử. Hoại tử tụy thường kèm theo sốt, tăng bạch cầu, và ở một số trường hợp có sốc và kèm theo suy cơ quan (như phổi, thận, chảy máu tiêu hóa) gặp ở 50% các trường hợp. Vì hoại tử tụy nhiễm khuẩn là chỉ định tuyệt đối để điều trị phẫu thuật nên mô hoại tử được hút dưới hướng dẫn của siêu âm để nhuộm Gram và nuôi cấy. Biến chứng nguy hiểm của viêm tụy cấp là hội chứng truỵ hô hấp cấp (Acute respiratory distress syndrome- ARDS); rối loạn hoạt động của tim có thể chồng lên. Biến chứng này thường xảy ra 3- 5 ngày sau khởi phát viêm tụy ở những bệnh nhân cần thể tích lớn dịch và chất keo để duy trì huyết áp và lượng nước tiểu. Hầu hết bệnh nhân bị ARDS đều cần hô hấp hỗ trợ với áp lực dương cuối thì thở ra.

Áp xe tụy là quá trình nung mủ đặc trưng bằng sốt tăng lên, tăng bạch cầu, nhạy cảm đau khu trú và khối cơ vùng thượng vị tồn tại 2- 3 tuần trong diễn biến của viêm tụy cấp. Biến chứng này có thể đi kèm với tràn dịch màng phổi trái hoặc lách to thứ phát do huyết khối tĩnh mạch lách.

Giả nang, ứ dịch trong nang với thành phần enzym cao, thường xuất hiện trong viêm tụy khi CT scan được dùng để theo dõi quá trình tiến triển của cơn cấp. Mặc dù bệnh sử tự nhiên của giả nang vẫn chưa được phác họa rõ nhưng nó xuất hiện như các nang có đường kính < 6cm và thường khỏi một cách tự nhiên. Chúng thường gặp nhất ở trong hoặc kế cận tụy nhưng có thể có ở bất kỳ đâu (như trung thất, sau trực tràng) do sự lan rộng theo các bình diện giải phẫu. Giả nang là nhiều ở 14% các trường hợp. Giả nang có thể có bị nhiễm trùng thứ phát, cần phải dẫn lưu như với áp xe. Sự ăn mòn của quá trình viêm vào mạch máu có thể dẫn đến xuất huyết nhiều vào trong nang.

Cổ trướng do tụy có thể xuất hiện sau hồi phục của viêm tụy cấp bằng sự tăng dần của vòng bụng và sự tăng dai dẳng của mức amylase huyết thanh mà không có đau bụng rõ rệt. Sự tăng rõ rệt của nồng độ protein (> 3g/dl) và amylase (> 1000 đơn vị/ L) trong dịch cổ trướng là điển hình. Tình trạng này do vỡ ống tụy hoặc dẫn lưu của giả nang vào khoang phúc mạc.

Viêm tụy mạn tính xuất hiện ở khoảng 10% các trường hợp. Đái tháo đường dai dẳng và thiểu năng tụy ngoại tiết hiếm khi xảy ra sau giai đoạn viêm cấp đơn độc.

Điều trị

A. Xử trí bệnh cấp

Ở hầu hết các bệnh nhân, viêm tụy cấp là bệnh nhẹ và sẽ giảm một cách tự nhiên trong vòng một vài ngày. Chế độ nghỉ ngơi bao gồm không ăn thức ăn và uống qua đường miệng, nghỉ ngơi trên giường, và ở những bệnh nhân bị đau vừa phải hoặc tắc ruột và trướng bụng hoặc nôn thì cần hút dịch qua ống thông mũi- dạ dày. Đau được khống chế bằng meperidin tới 100- 150 mg tiêm trong cơ, cứ mỗi 3- 4 giờ, khi cần. Ở những bệnh nhân rối loạn chức năng gan hoặc thận nặng có thể cần giảm liều. Không nên dùng dịch hoặc thức ăn qua đường miệng cho đến khi bệnh nhân hết đau và có nhu động ruột. Sau đó các dịch lỏng được dùng và tiến dần tới chế độ ăn điều hòa ít chất béo, dựa theo khả năng dung nạp của bệnh nhân và không còn đau. Nên xem xét đến dinh dưỡng hoàn toàn ngoài đường tiêu hóa ở những bệnh nhân bị viêm tụy nặng và sẽ không được dinh dưỡng đường miệng trong ít nhất 7- 10 ngày.

Ở những bệnh nhân viêm tụy nặng hơn có thể cần xét đến khả năng rò rỉ dịch và cần lượng lớn dịch truyền tĩnh mạch để duy trì thể tích dịch nội mạch. Truyền huyết tương tươi đông lạnh hoặc albumin huyết thanh có thể là cần thiết. Với các dung dịch keo, có thể có tăng nguy cơ phát triển hội chứng trụy hô hấp ở người trưởng thành. Nếu sốc tồn tại sau khi bù đủ dịch (bao gồm cả khối hồng cầu) thì dùng các thuốc làm tăng huyết áp có thể là cần thiết. Với những bệnh nhân cần số lượng dịch lớn ngoài đường tiêu hóa, cần theo dõi đều đặn áp lực tĩnh mạch trung tâm và khí máu. Vai trò của somatostatin trong viêm tụy cấp nặng còn chưa chắc chắn nhưng octreotid được cho là không có hiệu quả.

Phải dùng calci gluconat đường tĩnh mạch nếu có bằng chứng của hạ calci huyết với tetany. Các kháng sinh nhìn chung được dùng khi có nhiễm trùng. Nên tiến hành cấy máu, nước tiểu, đờm và dịch màng phổi (nếu có) và chọc hút bằng kim những vùng hoại tử tụy (dưới hướng dẫn của CT).

Bệnh nhân viêm tụy nặng cần được chăm sóc ở đơn vị chăm sóc tích cực. Phải theo dõi chặt chẽ số lượng bạch cầu, hematorit, các điện giải huyết thanh, calci huyết thanh, creatinin huyết thanh, BUN, AST và LDH huyết thanh, khí máu động mạch.

B. Điều trị các biến chứng và theo dõi

Cần tham vấn phẫu thuật viên trong tất cả các trường hợp viêm tụy cấp nặng. Nếu chẩn đoán còn nghi ngờ và các thử nghiệm thăm dò chỉ ra khả năng mạnh mẽ của tổn thương nghiêm trọng có thể hiệu chỉnh bằng phẫu thuật (như loét tiêu hóa gây thủng), thì phẫu thuật thăm dò được chỉ định. Khi viêm tụy cấp được phát hiện một cách tình cờ trong mổ bụng thăm dò thì tốt hơn hết là đóng ổ bụng, không can thiệp gì. Nếu viêm tụy là nhẹ và có sỏi mật thì có thể mở thông túi mật hoặc cắt túi mật. Khi viêm tụy nặng do sỏi ống mật chủ thì cắt cơ thắt qua nội soi và lấy sỏi.

Phẫu thuật tăng cường có thể làm tăng tỷ lệ sống sót ở những bệnh nhân có hoại tử tụy nặng mà không giải quyết được trong 4- 6 tuần và luôn được chỉ định trong hoại tử nhiễm trùng. Lúc đầu, ống mở ruột non và dẫn lưu được thiết lập. Phẫu thuật sau đó được tiến hành để cắt bỏ mô tụy hoại tử và mô xung quanh. Rửa màng bụng không giúp cải thiện được tỷ lệ sống sót trong viêm tụy cấp, một phần là vì các biến chứng nhiễm khuẩn muộn chưa xảy ra.

Sự phát triển của áp xe tụy là một chỉ định cho dẫn lưu qua da hoặc phẫu thuật dẫn lưu. Những nang giả mạn tính cần dẫn lưu khi có nhiễm trùng hoặc kèm theo đau dai dẳng, viêm tụy hoặc tắc nghẽn ống mật chủ. Với nhiễm trùng tụy, imipenem 500 mg, mỗi 8 giờ, dùng đường tĩnh mạch là kháng sinh có hiệu quả vì nó đạt được mức diệt khuẩn trong mô tụy với hầu hết các vi sinh vật gây bệnh. Imipenem hoặc cefuroxim (1,5g đường tĩnh mạch x 3 lần/ngày, sau đó 250 mg uống 2 lần/ngày) được dùng cho bệnh nhân hoại tử tụy vô khuẩn, cũng có thể làm giảm nguy cơ nhiễm trùng tụy.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong trong viêm tụy cấp tính nặng (trên 3 tiêu chuẩn Ranson) là cao, đặc biệt là khi có thiểu năng gan, tim mạch hoặc thận kèm theo hoại tử tụy. Tái phát là phổ biến trong viêm tụy do rượu.

VIÊM TỤY MẠN TÍNH

Viêm tụy mạn tính thường gặp nhất ở những bệnh nhân nghiện rượu (70- 80% tất cả các trường hợp). Nguy cơ của viêm tụy mạn tính tăng lên theo thời gian và lượng rượu tiêu thụ nhưng chỉ có 5- 10% người nghiện rượu nặng là phát triển thành viêm tụy. Khoảng 10- 15% bệnh nhân cường cận giáp phát triển viêm tụy. Ở vùng nhiệt đới châu Phi và châu Á, viêm tụy

vùng nhiệt đới có liên quan một phần với suy dinh dưỡng, là nguyên nhân phổ biến của viêm tụy mạn tính. Khoảng 10- 20% các trường hợp là tự phát. Tắc nghẽn tụy do chít hẹp, sỏi có thể dẫn đến viêm tụy tắc nghẽn mạn tính. Những trường hợp hiếm của viêm tụy mạn tính tự miễn đáp ứng với các corticosteroid đã được ghi nhận. Gần đây, gen đột biến trypsinogen cho viêm tụy di truyền, được di truyền theo kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường với phần trăm khác nhau, đã được xác định trên NST số 7. Ethanol được cho là nguyên nhân tiết các protein tụy không hòa tan gây calci hóa và nghẽn ống tụy. Xơ hóa tiến triển và phá hủy mô tuyến đang hoạt động sẽ xảy ra sau đó.

Phân biệt viêm tụy mạn tính với viêm tụy cấp tính tái phát là quan trọng, trong đó viêm tụy tái phát được khởi đầu bằng sự kiện đặc hiệu (như say rượu, sự di chuyển của sỏi) còn viêm tụy mạn tính là bệnh tự tồn tại mãi mãi được đặc trưng bằng đau và cuối cùng là thiểu năng hoạt động ngoại tiết hoặc nội tiết của tụy.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Những đợt tái phát hoặc dai dẳng của đau vùng thượng vị và phần tư bụng trên bên trái lan tới vùng lưng trên bên trái là điển hình. Chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, đầy hơi và sụt cân là thường gặp. Những dấu hiệu ở bụng trong cơn đau chủ yếu bao gồm nhạy cảm đau ở vùng tụy, phản ứng thành bụng nhẹ và tắc ruột do liệt ruột. Những cơn đau có thể chỉ kéo dài một vài giờ hoặc 2 tuần; cuối cùng đau có thể hầu như là liên tục. Ỉa phân mỡ (phân mỡ, hôi thối và nhiều) có thể gặp ở giai đoạn muộn của bệnh.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Amylase và lipase huyết thanh có thể tăng trong cơn cấp; tuy nhiên amylase bình thường không loại trừ chẩn đoán. Phosphatase kiềm và bilirubin huyết thanh có thể tăng do chèn ép ống mật chủ. Glucose niệu có thể có. Quá nhiều mỡ trong phân có thể được phát hiện trên phân tích hóa học phân; thiểu năng tụy có thể được xác định bằng sự đáp ứng với liệu pháp bổ sung enzym tụy bằng test bentiromid (NBT- PABA) hoặc test kích thích bài tiết hoặc nếu có các test chỉ ra giảm chymotrysin hoặc tăng elastase trong phân. Giảm hấp thu vitamin B_{12} có thể được phát hiện ở khoảng 40% bệnh nhân nhưng thiếu hụt vitamin B_{12} và các vitamin tan trong mỡ trên lâm sàng là hiếm gặp.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp phim không chuẩn bị chỉ ra có vôi hóa do sỏi mật - tụy ở 30% bệnh nhân. CT có thể cho thấy những chỗ vôi hóa không quan sát thấy trên phim chụp bụng không chuẩn bị. Siêu âm nội soi có nhiều hứa hẹn trong việc phát hiện những thay đổi của viêm tụy mạn. Chụp tụy đường mật ngược dòng qua nội soi là phương tiện được lựa chọn để chẩn đoán và có thể cho thấy các ống bị giãn, có sỏi trong ống, bị chít hẹp hoặc giả nang, nhưng kết quả có thể là bình thường ở những bệnh nhân được gọi là viêm tụy thay đổi tối thiểu. Chụp tụy- đường mật cộng hưởng từ là phương tiện thay thế đầy hứa hẹn cho chụp tụy- đường mật ngược dòng qua nội soi.

Các biến chứng

Nghiện thuốc ngủ là thường gặp. Những biến chứng thường gặp khác bao gồm đái tháo đường, nang giả hoặc áp xe tụy, các men gan thay đổi kiểu ứ mật có hoặc không kèm theo hoàng đảm, chít hẹp ống mật chủ, ỉa phân mỡ, suy dinh dưỡng, và loét tiêu hóa. Ung thư tụy phát triển ở 4% bệnh nhân sau 20 năm; nguy cơ có thể liên quan tới sử dụng rượu và thuốc lá.

Điều trị

Nên điều trị phẫu thuật bệnh đường mật cùng tồn tại nếu có thể.

A. Điều trị nội khoa

Nên áp dụng chế độ ăn ít chất béo. Rượu bị cấm bởi vì rượu thường làm thúc đẩy những đợt cấp. Nên tránh các thuốc ngủ nếu có thể. Ỉa phân mỡ được điều trị bằng các chế phẩm tụy được lựa chọn dựa trên hoạt độ lipase cao. Liều thông thường là 30.000 đơn vị lipase trong viên nang được dùng trước, trong và sau bữa ăn (bảng 3- 7). Dùng đồng thời natri bicarbonat 650 mg trước và sau bữa ăn, các thuốc đối kháng receptor H_2 (như ranitidin 150mg x 2 lần/ngày) hoặc ức chế bơm proton(như omeprazol 20- 60 mg/ngày) làm giảm sự bất hoạt của lipase bởi acid và vì vậy có thể làm giảm ỉa phân mỡ. Trong những trường hợp được lựa chọn của viêm tụy do rượu và xơ nang tụy, các chế phẩm chỉ tan trong ruột có thể có nhiều ưu điểm. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị xơ nang tụy thì liệu pháp enzym tụy liều cao sẽ đi kèm với chít hẹp đại tràng lên. Đau thứ phát do viêm tụy mạn tính tự phát có thể giảm ở một số trường hợp bằng cách dùng các enzym tụy hoặc octreotid, 200μg tiêm dưới da, 3 lần/ngày. Nếu có đái tháo đường đi kèm thì cần được điều trị theo cách thông thường.

B. Điều trị phẫu thuật và nội soi

Phẫu thuật có thể được chỉ định trong viêm tụy mạn tính để dẫn lưu những nang giả dai dẳng, điều trị các biến chứng khác, hoặc hiếm hơn là để làm giảm đau. Những mục tiêu của can thiệp phẫu thuật là để loại trừ bệnh đường mật, đảm bảo dòng lưu thông mật vào tá tràng và loại trừ tắc nghẽn ống tụy. Khi tắc nghẽn ống tụy ở đoạn cuối của tá tràng được phát hiện qua chụp tụy đường mật ngược dòng qua nội soi, làm giãn ống, hoặc cắt đuôi tụy với gần đầu xa của ống bằng phẫu thuật nối thông tụy- hỗng tràng có thể thành công. Khi ống tụy bị giãn lan tỏa thì nối kết giữa ống sau khi nó được tách ra theo chiều dọc và bỏ mặt chức năng của hỗng tràng (thủ thuật Puestow thay đổi), trong một số trường hợp nếu kết hợp với cắt bỏ khu trú đầu tụy sẽ làm giảm đau ở 80% các trường hợp. Những trường hợp bệnh tiến triển, cắt tụy toàn phần hoặc bán phần có thể được cân nhắc như là cách cuối cùng nhưng có kết quả khác nhau và tỷ lệ cao dẫn tới thiểu năng tụy. Dẫn lưu phẫu thuật hoặc nội soi được chỉ định cho những nang giả có triệu chứng. Thử nghiệm gần đây gợi ý rằng cổ trướng do tụy hoặc rò tụy màng phổi do ống tụy bị vỡ có thể được xử trí bằng đặt lưới qua nội soi ngang qua ống bị vỡ. Nghiền sỏi trong ống tụy bằng thủ thuật tán sỏi và lấy bỏ sỏi nội soi từ ống tụy, cắt cơ thắt tụy hoặc dẫn lưu nang giả, có thể làm giảm đau ở một số bệnh nhân. Với những bệnh nhân bị đau mạn tính và ống không bị giãn, thì phong bế đám rối thần kinh bụng qua da có thể được cân nhắc nhưng kết quả thường gây thất vọng

Tiên lượng

Đây là một bệnh nguy hiểm và thường dẫn đến tật mạn tính. Tiên lượng là tốt nhất ở những bệnh nhân bị viêm tụy cấp tính tái phát do những tình trạng có thể điều trị được như sỏi mật, sỏi ống mật chủ, hẹp cơ thắt Oddi hoặc cường cận giáp. Xử trí nội khoa tình trạng tăng lipid huyết thương đi kèm với tình trạng này cũng có thể ngăn ngừa những đợt tái phát của viêm tụy. Với viêm tụy do rượu, có thể làm giảm đau khi ống tụy bị giãn bằng cách giảm áp lực. Ở những bệnh nhân không chịu đựng được phẫu thuật giảm áp, phải dùng các thuốc gây nghiện thì thường lại bị những hậu quả của việc điều trị.

Bảng 3- 7. Các chế phẩm của enzym tụy[1]

Chế phẩm	Thành phần enzym/ liều đơn vị		
	Lipase	Amylase	Protease
Các chế phẩm thông thường			
Viokase	8.000	30.000	30.000
Ilozyme	11.000	≥ 30.000	≥ 30.000
Cotazym	8.000	30.000	30.000
Các chế phẩm dạng nang nhỏ có vỏ bọc chống toan			
Creon	8.000	30.000	13.000
Creon 10	10.000	33.200	37.500
Creon 20	20.000	66.400	75.000
Creon 25	25.000	74.700	62.500
Pancrease	4.000	20.000	25.000
Pancrease MT 16	16.000	48.000	48.000
Pancrease MT 25	25.000	75.000	75.000
Cotazym- S	5.000	20.000	20.000

[1] Trích có sửa đổi từ *Drug Facts and Comparisons*, 1998.

CARCINOMA TỤY VÀ VÙNG QUANH BÓNG VATER

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Hoàng đam tắc nghẽn (có thể không đau)
- Túi mật to (có thể đau)
- Đau bụng trên lan ra sau lưng, sụt cân, viêm tĩnh mạch huyết khối thường là những biểu hiện muộn.

Nhận định chung

Carcinoma là u tân tạo phổ biến nhất của tụy. Khoảng 75% là ở đầu tụy và 25% là ở thân và đuôi tụy. Carcinoma ở đầu tụy, bóng Vater, ống mật chủ và tá tràng được đánh giá cùng với nhau bởi vì chúng thường khó có thể phân biệt trên lâm sàng; trong đó carcinoma của tụy chiếm trên 90%. Chúng chiếm 2% tất cả các loại ung thư và 5% tử vong do ung thư.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Đau thường gặp ở trên 70% các trường hợp và thường mơ hồ, lan toả và khu trú ở vùng thượng vị hoặc phần tư trên bên trái khi tổn thương ở đuôi tụy. Đau lan ra sau lưng là thường gặp và đôi khi là nổi trội. Ngồi dậy và ngả người về phía trước sẽ làm giảm đau ít nhiều và điều này thường chỉ ra rằng tổn thương đã lan ra ngoài tụy và không thể phẫu thuật được. Ỉa chảy, có thể là do tiêu hóa kém, là triệu chứng sớm kèm theo. Viêm tĩnh mạch huyết khối di chuyển là dấu hiệu hiếm. Sụt cân là phổ biến nhưng là dấu hiệu muộn và có thể đi kèm với trầm cảm. Đôi khi bệnh nhân có viêm tụy cấp mà không có nguyên nhân khác. Hoàng đảm có thể kèm với túi mật to (có thể sờ thấy) là chỉ điểm của sự tắc nghẽn do khối u (định luật Courvoisier) nhưng thường có ngoại lệ. Ngoài ra, đôi khi có thể có khối nhạy cảm đau, cố định và rắn.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có thể có thiếu máu nhẹ. Glucose niệu, tăng glucose huyết, và giảm dung nạp glucose hoặc đái tháo đường thực sự được phát hiện ở 10- 20% các trường hợp. Mức amylase hoặc lipase huyết thanh đôi khi tăng. Các xét nghiệm chức năng gan có thể gợi ý tới hoàng đảm tắc nghẽn. Ít khi gặp ỉa phân mỡ mà không có hoàng đảm. Có máu kín đáo trong phân sẽ gợi ý tới carcinoma của bóng Vater. CA 19- 9 với độ nhạy 70% và độ đặc hiệu 87%, không đủ độ nhạy để phát hiện sớm; những giá trị này tăng cũng được phát hiện ở viêm tụy và viêm đường mật cấp và mạn tính. Điểm đột biến ở codon 12 của gen tạo u *Ki- ras* được phát hiện ở 70- 100% bệnh nhân.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Với carcinoma đầu tụy, chụp phim hàng loạt đường tiêu hóa trên có thể cho thấy có sự giãn rộng của quai tá tràng, những bất thường niêm mạc của tá tràng, thay đổi từ phù nề đến xâm lấn hoặc loét, hoặc co thắt, hoặc chèn ép. Siêu âm không có giá trị vì có sự cản trở của khí trong ruột. CT cản quang (Dynamic contrast spiral CT) và MRI sẽ phát hiện khối u trên 80% các trường hợp và có giá trị trong việc mô tả sự lan rộng của khối u và cho phép chọc hút kim mảnh qua da để nghiên cứu tế bào học cùng những mốc của khối u. Chụp động mạch mạc treo tràng trên và động mạch bụng chọn

lọc có thể phát hiện sự xâm lấn vào mạch của khối u, một dấu hiệu chống chỉ định phẫu thuật cắt bỏ, nhưng nó ít được sử dụng rộng rãi do có những ưu điểm của CT cản quang và siêu âm nội soi, là những phương pháp chính xác nhất để phát hiện sự xâm lấn tĩnh mạch hoặc dạ dày. ERCP có thể làm rõ khi MRI hoặc CT chưa rõ bằng cách mô tả hệ thống ống tụy hoặc xác định khối u đường mật hoặc bóng Vater. Khi có tắc nghẽn tĩnh mạch lách thì sẽ có giãn tĩnh mạch dạ dày hoặc lách to; giãn tĩnh mạch dạ dày được xác định qua nội soi, siêu âm nội soi hoặc chụp mạch.

Sự phân giai đoạn của hệ phân loại TNM bao gồm:

T1: Khối u giới hạn ở tụy (T1a nếu < 2cm, T1b nếu > 2cm);

T2: Sự lan rộng vào tá tràng, ống mật hoặc mô quanh tụy;

T3: Sự lan rộng vào dạ dày, lách, đại tràng, hoặc những mạch máu lớn liền kề.

Điều trị

Thăm dò ổ bụng thường là cần thiết khi không thể chẩn đoán tế bào học hoặc nếu có thể tiến hành cắt bỏ, chiếm khoảng 70% bệnh nhân. Ở những bệnh nhân có khối u khu trú ở đầu tụy và không có hoàng đảm thì có thể sử dụng soi ổ bụng để phát hiện những di căn gan hoặc màng bụng rất nhỏ và vì vậy nên tránh cắt bỏ. Phẫu thuật cắt bỏ tụy tiệt căn được chỉ định cho những tổn thương thực sự giới hạn ở đầu tụy, vùng quanh bóng Vater và tá tràng (T1, N0, Mo). Tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 20- 25% ở nhóm này và cao tới 40% ở những bệnh nhân có bờ cắt bỏ âm tính và không có tổn thương hạch bạch huyết. Xạ trị liệu và hóa trị liệu bổ trợ có thể có lợi. Khi không thể tiến hành cắt bỏ thì mở thông túi mật- hỗng tràng hoặc đặt lưới (stent) ống mật chủ qua nội soi được tiến hành để làm giảm hoàng đảm. Nối thông dạ dày- hỗng tràng cũng được thực hiện nếu có tắc nghẽn tá tràng có khả năng phát triển sau này; đặt lưới tá tràng để tự làm rộng qua nội soi có thể là thuận lợi. Tia xạ kết hợp và hóa trị liệu có thể được áp dụng để giảm nhẹ triệu chứng của ung thư còn hạn chế ở tụy không thể cắt bỏ. Hóa trị liệu gây thất vọng đối với ung thư tụy di căn dù kết quả cải thiện đã được ghi nhận với gemcitabin. Phong bế đám rối thần kinh bụng hoặc cắt dây thần kinh tạng qua nội soi ngực có thể làm giảm đau

Tiên lượng

Carcinoma tụy, đặc biệt ở thân hoặc đuôi tụy, có tiên lượng xấu. Tỷ lệ sống sót sau 5 năm được ghi nhận thay đổi từ 2- 5%. Những tổn thương của bóng Vater có tiên lượng tốt hơn, với tỷ lệ sống sót sau cắt bỏ 5 năm được ghi nhận là 20- 40%. Ở những bệnh nhân được chọn lựa cẩn thận thì cắt bỏ ung thư đầu tụy có thể tiến hành được và kết quả sống sót vừa phải.

Rối loạn nước- điện giải 4

BS. Toshihiro Okuda, TS. Kyoshi Kurokawa, BS. Maxine A.Papadakis
ThS. Nguyễn Văn Bàng

CHẨN ĐOÁN RỐI LOẠN NƯỚC- ĐIỆN GIẢI

Tiếp cận bệnh nhân

A. Bệnh sử và thăm khám

1. Những biến động khối lượng dịch trong cơ thể

Hỏi và khám có thể sẽ xác định được các nguyên nhân làm biến loạn khối lượng dịch trong cơ thể. **Quá tải dịch** thể hiện là tăng cân, phù, cổ trướng. Cần phân biệt phù khu trú do chèn ép với bệnh toàn thân (suy tim sung huyết, xơ gan, thận hư). Cần hỏi kỹ về việc dùng nhiều muối hoặc các thuốc tác động lên hệ renin- angiotensin (các thuốc ức chế men chuyển, ức chế tổng hợp postaglandin, chẹn kênh calci, các mineralocorticoid). **Mất dịch** sẽ có biểu hiện sụt cân, khát nhiều, khô niêm mạc. Nhịp tim nhanh dù nghỉ ngơi, hạ huyết áp do tư thế, sốc. Nguyên nhân gồm nôn, ỉa chảy, dùng thuốc lợi tiểu, bệnh thận, bệnh đái tháo đường hoặc đái tháo nhạt, kiệt nước do uống ít nước trong bệnh tâm thần, mất nước do ra qua nhiều mồ hôi, sốt cao.

B. Thăm dò sâu hơn

Việc điều trị rối loạn nước- điện giải thường dựa vào: (1) đánh giá tổng lượng dịch trong cơ thể và sự phân bố dịch, (2) nồng độ điện giải, (3) độ thẩm thấu máu. Biến đổi liên tiếp trọng lượng là dấu hiệu chắc chắn nhất của sự thay đổi nhanh về cân bằng dịch trong cơ thể.

1. Nước

Bảng 4- 1 trình bày sự khác nhau về tổng lượng dịch trong cơ thể của nam và nữ theo tuổi.

2. Điện giải

Bảng 4- 2 trình bày nồng độ bình thường của các chất điện giải trong máu.

3. Độ thẩm thấu máu

Bình thường là 285- 295 mosm/kg được tính theo công thức sau:

$$\text{Độ thẩm thấu} = 2\left(Na^+ \text{ mEq/L} + \frac{\text{glucose mg\%}}{18} + \frac{\text{BUN mg\%}}{2,8}\right)$$

(1mosm glucose tương đương 180 mg/L, 1 mosm urê nitơ tương đương 28 mg/L).

Nồng độ các chất hòa tan thường được đo bằng độ thẩm thấu. Số phần tử trong dung dịch (tức là các thành phần sinh thẩm thấu như các phân tử hay các ion) sẽ tạo nên độ thẩm thấu. Mỗi phần tử là 1 đơn vị, cho nên nếu một chất ở dưới dạng ion thì mỗi ion sẽ có giá trị tương đương một phân tử không điện phân. Hơn nữa, khả năng thấm của các hạt qua màng tế bào sẽ cho biết xem nó có tác động như một thành phần sinh thẩm thấu hay không. Những hạt không thẩm thấu tạo nên áp lực thẩm thấu mà không tạo độ thẩm thấu là yếu tố gây khát và gây giải phóng ADH. Những chất dễ thấm qua màng tế bào (như urê, ethanol) không có hiệu quả thẩm thấu nên không làm chuyển dịch nước trong các khoang cơ thể. Ví dụ: glucose ở dạng hòa tan không tạo ion, nên 1 mmol glucose có nồng độ thẩm thấu là 1 mosm/kg H_2O. Còn 1 mmol muối NaCl tạo thành 2 ion trong nước (1 ion Na^+ và 1 ion Cl^-) nên có nồng độ thẩm thấu là 2 mosm/kg H_2O. Osm/ kg H_2O là độ thẩm thấu Osm/L dịch là tỉnh thẩm thấu.Trong cơ thể, 2 đại lượng này tương đương nhau và có thể dùng thay thế lẫn nhau được.

C. Biểu hiện lâm sàng

Nhiều trường hợp rối loạn điện giải không gây triệu chứng gì. Tuy nhiên, khi nồng độ natri máu thay đổi nhiều, có thể gây đờ đẫn, yếu, lú lẫn, cuồng sảng, co giật. Thường thì các biểu hiện này hay bị nghĩ nhầm là do rối loạn chuyển hóa hoặc bệnh lý hệ thần kinh gây nên. Tăng hay hạ kali, hạ phosphat máu có thể gây yếu cơ, lú lẫn, co giật và hôn mê có thể xảy ra khi tăng calci máu nặng. Đo các chất điện giải (natri, kali, clo, bicarbonat, calci, magnesi, phospho) phải được tiến hành ở bất cứ người bệnh nào có các triệu chứng thần kinh cơ, dù rất mơ hồ.

Bảng 4- 1. Tổng lượng nước theo lứa tuổi.
Tính theo phần trăm trọng lượng cơ thể

Tuổi	Nam	Nữ
18- 40	60%	50%
40- 60	60-65%	50-40%
> 60	50%	40%

ĐIỀU TRỊ CỤ THỂ RỐI LOẠN ĐIỆN GIẢI, THĂNG BẰNG TOAN-KIỀM

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ NATRI

1. HẠ NATRI MÁU (< 130 mEq/L)

Hạ natri máu là rối loạn điện giải phổ biến nhất ở bệnh nhân điều trị tại bệnh viện, chiếm khoảng 2% số bệnh nhân. Việc đầu tiên cần làm là định lượng natri máu (bảng 4- 1).

Natri niệu

Đo natri niệu giúp phân biệt hạ natri máu tại thận hay ngoài thận. Mức natri niệu > 20 mEg/L là mất muối qua thận (lợi tiểu, ức chế men chuyển, thiếu ADH, bệnh thận mất muối). Natri niệu < 10 mEg/L hoặc mức bài xuất natri riêng phần < 1% (trừ khi dùng lợi tiểu), chứng tỏ thận giữ natri để bù cho mất dịch ngoài thận như nôn, tiêu chảy, ra mồ hôi, ứ đọng trong các khoang cơ thể như dịch cổ trướng.

Cách tính độ bài xuất natri hay urê riêng phần qua mẫu nước tiểu lấy bất kỳ (U) và mẫu máu để đo natri (hoặc urê) (P) và creatinin (Cr) đồng thời.

$$FE\ (Na) = \frac{(U/P)\ Na}{(U/P)\ Cr} \times 100$$

Hạ natri máu đẳng trương

Khi tăng lipid máu hoặc tăng protein máu, tăng lipid (các chylomicron, triglycerid, trừ cholesterol) và protein (> 10g%) sẽ chiếm một tỷ lệ lớn bất thường của huyết tương. Tỉnh thẩm thấu vẫn bình thường vì các đại lượng cấu thành nó không biến đổi. Nhưng vì giảm tổng lượng nước chứa natri nên có sự giảm tổng lượng Na cơ thể. Vì nồng độ Na máu không đổi, nên tăng lipid hay protein máu gây hạ natri máu giả. Hiện nay ở Mỹ, các phòng thí nghiệm đều có trang thiết bị dụng cụ đo natri máu bằng điện cực ion đặc hiệu để tránh hiện tượng này.

Hạ natri máu nhược trương

Đây là hạ natri máu thực sự. Vì thận có khả năng đào thải nước không điện giải rất lớn, tới 20- 30L/ngày khi mức lọc cầu thận bình thường (100 lít/ngày), nên về mặt lý thuyết, phải uống đến > 30 lít/ngày mới gây được hạ natri máu. Tuy nhiên trong thực tế, thường thấy có tổn thương khả năng bài xuất dịch không điện giải của thận (suy thận, tiết quá mức ADH) khi natri máu hạ.

Bảng 4- 2. Trị số bình thường và con số chuyển đổi[1]

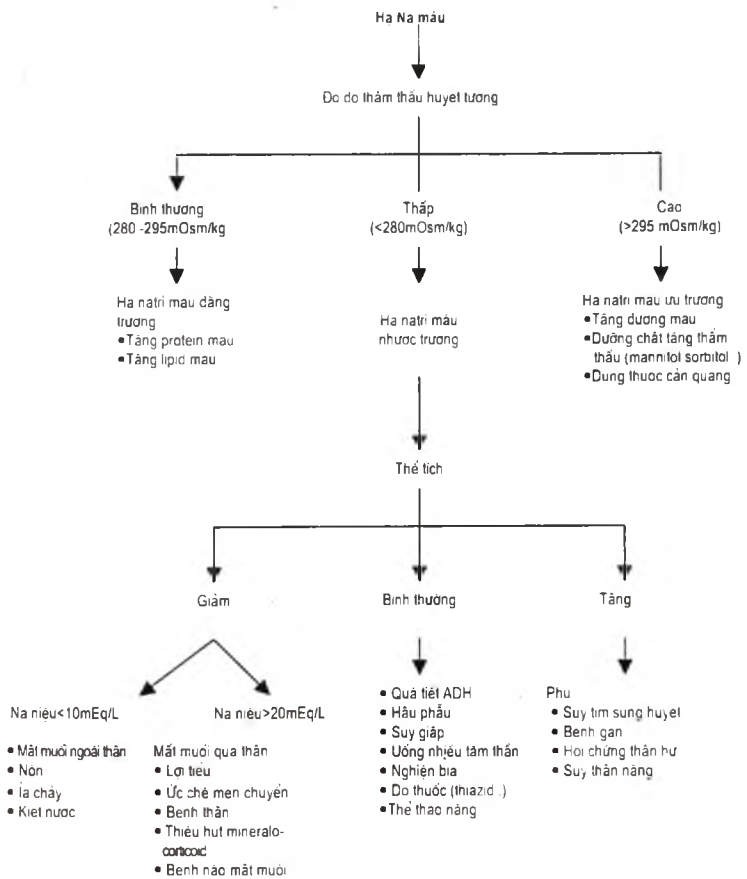
	Trị số bình thường	Giá trị chuyển đổi
Na^+	135 - 145 mEq/L	23mg = 1mEq
K^+	3,5 - 5 mEq/L	39mg = 1mEq
Cl^-	98 - 107 mEq/L	36mg = 1mEq
HCO_3^-	22 - 28 mEq/L	61mg = 1mEq
Ca^{++}	8,5 - 10,5 mg%	40mg = 1mEq
Phospho	2,5 - 4,5 mg%	31mg = 1mEq
Mg^{++}	1,8 - 3,0 mg%	24mg = 1mEq
Độ thẩm thấu	280 - 295 mOsm/kg	

[1] Được phép trích có sửa đổi theo Cogan MG. 1991 từ Fluid and Electrolytes. Physiology and pathophysiology. Appleton y Lange, 1991

A. Hạ natri máu nhược trương- giảm thể tích

Hạ natri máu kèm mất dịch ngoại bào gặp trong các bệnh mất dịch tại thận hay ngoài thận (hình 4- 1). Tổng lượng natri có thể sẽ giảm. Để duy trì thể tích trong lòng mạch, cơ thể tăng tiết ADH và nước không có điện giải sẽ được giữ lại. Cơ chế điều hoà để đảm bảo thể tích lòng mạch sẽ được tăng cường để duy trì độ thẩm thấu bình thường. Sự mất muối và nước sẽ được thay thế bằng mất nước đơn thuần. Độ thanh thải natri riêng phần thấp (<0,5%) cùng với độ thanh thải urê riêng phần thấp (<55%) là chứng cớ chắc

chắn nhất cho việc xác định hiệu quả liệu pháp dùng muối. Hạ natri gặp trong các bệnh lý nội sọ gây mất muối qua thận. Khác với hội chứng bài tiết ADH quá mức, những bệnh nhân này thiếu dịch mà nồng độ ADH máu vẫn cao một cách bất thường. Qua quan sát các trường hợp xuất huyết dưới mạng nhện chứng tỏ hội chứng mất muối do não là do não bài tiết quá mức peptid bài natri niệu kèm theo ức chế bài tiết aldosteron.



Hình 4- 1. Đánh giá hạ natri máu qua độ thẩm thấu máu

Điều trị bằng cách: thay thế lượng dịch mất bằng truyền muối đẳng trương hay bán đẳng trương (4,5‰) hoặc Ringer lactat. Tốc độ truyền cần điều chỉnh để tránh tổn thương não vĩnh viễn (xem dưới). Có thể dùng corticoid nếu có khả năng hạ corticoid máu (xem chương 9 phần nhược năng tuyến thượng thận).

B. Hạ Na máu nhược trương- thể tích bình thường

Trong thể này, để chẩn đoán đúng, cần định lượng độ thẩm thấu niệu (hình 4- 1) phối hợp với Na niệu.

1. Các hội chứng trên lâm sàng

a. Hội chứng tiết ADH quá mức (SIADH) (bảng 4- 3)

Hạ Na máu kích thích bài tiết ADH, nên chỉ chẩn đoán là SIADH khi thể tích không biến loạn. Ở đây bài tiết ADH là không phụ thuộc vào độ thẩm thấu hay các kích thích sinh lý khác của thể tích. Bình thường, sự điều hòa bài tiết ADH là do hệ thần kinh trung ương (TKTW) và cơ quan cảm thụ áp lực trong lồng ngực. Cho nên, khi có các rối loạn hệ TKTW (cả về cấu trúc, chuyển hóa lẫn tâm thần) và ở phổi, sẽ xuất hiện SIADH. Ngoài ra, một số bệnh như u tế bào bé ở phổi cũng tăng tổng hợp ADH. Một số thuốc (như fluoxetin dùng trong lão khoa) cũng có thể làm tăng tổng hợp hoặc tăng cường tác dụng ADH.

(1) Các kiểu SIADH

(a) Bài tiết ngẫu nhiên, không tùy thuộc sự điều hòa của thẩm thấu, gặp trong u phổi, bệnh thần kinh trung ương.

(b) Thay đổi ngưỡng thẩm thấu. Trong thể này, sự tiết ADH vẫn bị ức chế khi áp lực thẩm thấu máu rất thấp, nhưng có sự giảm ngưỡng điều hòa tiết ADH của độ thẩm thấu máu, nên ADH vẫn được bài tiết dù độ thẩm thấu máu thấp < 280 mosm/kg. Độ pha loãng nước tiểu vẫn đảm bảo, nhưng độ thẩm thấu máu thấp hơn bình thường. Thể này hay gặp ở người già, bệnh phổi, lao, suy dinh dưỡng. Khi có thai, ngưỡng điều hòa tiết ADH cũng có thể hạ 10 mosm/kg nước.

(c) Thất thoát ADH. Trong một số trường hợp như vỡ nền sọ, có thể làm thất thoát một lượng nhỏ ADH, nhưng điều hòa tiết ADH qua độ thẩm thấu máu vẫn đảm bảo.

Bảng 4 - 3. Nguyên nhân gây SIADH

Rối loạn thần kinh trung ương
Chấn thương sọ.
Đột quỵ
Xuất huyết não, màng nảo.
U não.
Ứ nước não thất.
Viêm não, viêm màng não.
Loạn thần cấp tính.
Rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp tính, từng đợt.
Bệnh phổi
Lao phổi
Viêm phổi
Nấm aspergillus phổi
Giãn phế quản
U phổi
Thở máy áp lực dương
Các bệnh ác tính
Carcinoma phế quản, tụy, tiền liệt tuyến.
Carcinoma tế bào thận, u đại tràng, u tuyến ức.
Sarcom xương, u lympho ác tính, bệnh bạch cầu cấp.
Các thuốc
Thuốc tăng sản xuất ADH
Thuốc chống trầm cảm: amtriptylin, fluoxetin...
Thuốc chống ung thư: cyclophosphamid, vincristin
Carbamazepin, clofibrat
Các thuốc an thần kinh: haloperidol, thiothixen
Thuốc tăng hoạt ADH
Carbamazepin
Clopropamid, tolbutamid.
Cyclophosphamid.
Các thuốc chống viêm không steroid
Somatostatin và chất tương tự
Các nguyên nhân khác
Hậu phẫu
Đau
Sang chấn tâm lý (stress)
Có thai
AIDS

(2) Đặc điểm lâm sàng

SIADH có những biểu hiện đặc trưng sau:

(1) Hạ Na máu

(2) Giảm độ thẩm thấu máu (<280 mosm/kg)

trong khi tăng độ thẩm thấu niệu (>150 mosm/kg)

(3) Không có các bệnh gan, thận

(4) Chức năng thượng thận và tuyến giáp bình thường.

(5) Na niệu > 20 mEq/L.

Tăng thải Na qua nước tiểu là để bù trừ việc hơi tăng thể tích do tăng ADH. Các cơ chế điều hòa bài tiết Na khi có tăng thể tích ngoại bào vẫn bình thường nên làm tăng Na niệu. Việc ứ nước ngoại bào nhẹ, không đủ để gây ra các hậu quả lâm sàng như tăng thể tích máu, tăng huyết áp, phù. Một số biểu hiện khác của SIADH gồm urê nitơ máu (BUN) giảm < 10 mg% và giảm uric máu (< 4 mg%), do hòa loãng và do tăng đào thải. Nếu có tăng BUN là chứng tỏ có giảm thể tích máu và cho phép loại trừ chẩn đoán SIADH.

b. Hạ Na máu sau mổ

Thường xảy ra trong 2 ngày đầu sau mổ, nhất là ở người tiền mãn kinh.

Đa số là do truyền nhiều dịch nhược trương trong khi cơ thể vẫn bị kích thích tiết ADH do đau đớn sau mổ và vẫn bài xuất nước tiểu ưu trương. Bệnh nhân hồi tỉnh bình thường sau mổ. Nhưng từ ngày thứ 2 xuất hiện đau đầu, buồn nôn, nôn, co giật thậm chí ngừng thở. Xét nghiệm Na máu thấp < 110 mEq/L. Người tiền mãn kinh hay bị bệnh gấp 25 lần người đã mãn kinh, chứng tỏ vai trò gây bệnh của nội tiết tố nữ. Đôi khi hạ Na máu là do hấp thu nước trực tiếp từ tử cung do việc tưới rửa nội mạc bằng dung dịch nhược trương hoặc rửa niệu đạo liên tục sau khi cắt tuyến tiền liệt. Ở các bệnh nhân này, hạ Na máu có thể gây run giật, hạ thân nhiệt hoặc hạ O_2 máu ngay trong khi mổ, hoặc đau đầu, buồn nôn, nôn ngay khi vừa hồi tỉnh.

c. Suy giáp trạng

Thường thì suy giáp ít khi gây triệu chứng hạ Na máu, nhưng khi Na máu < 110 mEq/L, triệu chứng có thể xuất hiện. Cơ chế hạ Na máu ở đây có thể do cả tăng ADH và biến loạn chức năng bài xuất nước ở thận.

d. Cuồng uống tâm thần và nghiện bia

Uống quá nhiều nước (thường là > 10L/ngày) có thể gây hạ natri máu. Cơ thể thải nhiều natri qua thận để duy trì tình trạng cân bằng thể tích, nên natri niệu thường cao (> 20 mEq/L) nhưng khác với hội chứng quá tiết ADH, là ADH máu thường giảm. Độ thẩm thấu niệu thường thấp (< 300 mosm/kg) do cơ thể thải nước tự do qua thận. Hạ Na máu do đợt tăng tiết bột phát ADH có thể xuất hiện ở người bệnh hưng trầm cảm có đợt cuồng uống. Cuồng uống tâm thần gặp ở những người có bệnh tâm thần uống các thuốc làm rối loạn bài xuất nước. Uống quá nhiều bia là loại dịch có rất ít natri (<5 mEq/L) cũng gây hạ natri máu nặng, nhất là ở những người đã có xơ gan nên thường đã có tăng ADH và giảm mức lọc cầu thận sẵn.

e. Phản ứng đặc ứng thuốc lợi niệu

Ngoài hạ natri do mất dịch khi dùng thuốc lợi niệu, hạ natri do tự bản thân thuốc lợi niệu gây nên (chủ yếu là khi dùng thiazid) ít gặp hơn, nhưng thường là rất nặng. Hội chứng này chủ yếu gặp ở phụ nữ khỏe mạnh cao tuổi (> 70 tuổi). Mất nước nặng xuất hiện ngay sau vài ngày dùng thuốc. Có lẽ hạ natri ở đây là do phối hợp cả cơ chế mất muối qua thận lẫn giữ nước.

f. Phản ứng đặc ứng của thuốc ức chế men chuyển

Các thuốc ức chế men chuyển có thể gây cuồng uống tâm thần và tăng tiết ADH, làm hạ natri máu nặng. Vì vậy, khi thấy bệnh nhân đang dùng thuốc này mà uống nhiều thì cần theo dõi sát nồng độ natri- máu.

g. Hạ natri máu do hoạt động thể lực quá nặng kéo dài

Khi hoạt động nặng kéo dài (như chạy Marathon) có thể bị hạ natri máu do uống nhiều và tiếp tục sản xuất ADH. Động mạch thân tạng thiếu máu làm chậm quá trình hấp thu lượng nước nhược trương mà các nhà thể thao uống khi hoạt động nặng. ADH tiếp tục sản xuất ra sẽ gây giữ nước. Ngoài ra, các thuốc chống viêm mà những người này thường dùng cũng góp phần giữ nước làm hạ natri máu.

2. Điều trị

a. Hạ natri có biểu hiện lâm sàng

Thường xuất hiện triệu chứng khi natri máu < 120 mEq/L. Nhưng nếu có triệu chứng thần kinh xuất hiện, thì cần điều chỉnh ngay, dù là nồng độ natri chưa giảm nặng.

(1) Tốc độ và lượng muối cần thiết. Khi truyền nhanh một lượng muối (> 1 mEq/L/giờ, hoặc tăng quá 25 mEq/L trong ngày đầu, có thể gây tiêu myelin cầu não. Ngoài ra, các tình trạng gây thiếu oxy máu hoặc thiếu oxy tổ chức cũng góp phần làm tiêu myelin trọng hạ natri máu nặng. Vì vậy, cách hợp lý nhất là cần điều chỉnh sao cho nồng độ natri máu không tăng quá 1- 2 mEq/L hoặckhông quá 25-30 mEq/L trong 2 ngày đầu, và khi biểu hiện thần kinh đã giảm cần giảm tốc độ điều chỉnh xuống còn 0,5- 1 mEq/L/giờ. Mục tiêu cơ bản là đạt được nồng độ natri máu trong khoảng 125- 130 mEq/L. Điều chỉnh nhanh hơn là bất hợp lý và có hại.

(2) Dung dịch muối cộng với furosemid. Khi bệnh nhân hạ natri máu có triệu chứng thường được điều trị bằng dung dịch muối ưu trương 3% phối hợp với furosemid. Nếu chỉ dùng muối mà không kèm theo lợi niệu ở người có hội chứng tiết quá mức ADH, nồng độ natri máu có tăng lên tạm thời, nhưng sẽ mất nhiều muối. Nếu cho thêm 0,5- 1 mg/kg furosemid tiêm tĩnh mạch thì thận sẽ không thể cô đặc được nước tiểu, dù có nồng độ ADH cao. Như vậy, với cách điều trị bằng dung dịch muối 3% và furosemid, cơ thể sẽ bài xuất nước tiểu đẳng trương và thải được nước tự do. Dung dịch muối 3% chứa 513 mEq/L. Để biết cần bù bao nhiêu, cần đo nồng độ natri niệu từng thời điểm sau khi tiêm furosemid. Thường là truyền ngay 1- 2 ml/kg/giờ, sau đó điều chỉnh liều theo lưu lượng và nồng độ natri niệu. Ví dụ, sau khi đã tiêm furosemid, lưu lượng nước tiểu là 400 ml/giờ và có nồng độ natri niệu là 100 mEq/L, như vậy sẽ mất 40 mEq natri, nên phải bù thêm 78 ml dung dịch muối 3%. Lượng nước tự do đào thải ra là khoảng 1% tổng lượng nước cơ thể, nên có thể mong đợi natri máu tăng lên khoảng 1- 1,5 mEq/L/giờ. Cần kiểm tra natri máu 4 giờ/lần và theo dõi lâm sàng sát sao.

b. Hạ natri máu chưa có triệu chứng

Chỉ cần điều chỉnh chậm, không có 0,5 mEq/L/giờ. Đối với bệnh nhân có sự thay đổi ngưỡng thẩm thấu, không có biện pháp điều trị đặc biệt nào.

(1) **Hạn chế nước**: không quá 0,5- 1 L/ngày. Natri máu sẽ trở về bình thường sau nhiều ngày.

(2) Dung dịch muối 9‰ có thể dùng khi natri máu < 120 mEq/L. Cần bù lượng natri và kali mất qua nước tiểu.

(3) Demeclocyclin: liều 300- 600 mg, ngày 2 lần, là thuốc ức chế tác dụng của ADH ở ống lượn xa, nên có thể dùng cho những người không thể nhịn uống hoặc buộc phải dùng dung dịch để đưa thuốc khác vào cơ thể. Thường sau 1 tuần mới có tác dụng. Ở người xơ gan, dùng thuốc này có thể làm tăng suy thận.

(4) Fludrocortison: có thể dùng trong trường hợp mất muối do nguyên nhân trung ương.

C. Hạ natri máu nhược trương quá tải dịch

Trường hợp này thường gặp khi có phù như trong suy tim, sung huyết, xơ gan, thận hư, suy thận nặng (xem hình 4- 1). Trong suy tim, hạ natri máu có tiên lượng xấu, hơn một nửa số bệnh nhân này tử vong trong vòng 1 năm. Dù có tăng tổng lượng dịch trong cơ thể nhưng do ứ ngoài tế bào nên cơ quan cảm thụ áp lực vẫn cảm nhận là thiếu dịch, vì vậy cơ thể vẫn tiếp tục tăng tiết ADH và aldosteron, làm ứ muối và nước thêm. Thường có natri niệu thấp < 10 mEq/L nếu bệnh nhân chưa dùng lợi niệu.

Điều trị

A. Hạn chế dịch

Điều trị hạ natri máu bằng cách điều trị bệnh nguyên và hạn chế dịch (< 1- 2 L/ngày).

B. Thuốc lợi niệu

Để thúc đẩy thải nước, nhưng vì thuốc có thể làm nặng tình trạng hạ natri máu, nên bệnh nhân cần hết sức lưu ý không uống nhiều nước.

C. Dung dịch muối 3%

Thường là chống chỉ định vì gây nguy hiểm. Tuy nhiên, nếu hạ natri máu quá nặng (< 110 mEq/L) và xuất hiện dấu hiệu thần kinh trung ương, có thể phải truyền một lượng nhỏ (100- 200 ml) dung dịch muối 3% phối hợp với lợi niệu. Nên sử dụng biện pháp lọc máu cấp cứu.

Hạ natri máu- ưu trương máu

Tình trạng này gặp trong hôn mê do đái tháo đường. Khi đường máu tăng đột ngột, nước sẽ bị hút ra khỏi tế bào, làm hòa loãng máu. Khi đường máu vượt quá 2 g/L, thì cứ tăng 1g/L sẽ làm natri máu giảm 1,6 mEq/L. Đây không phải là giả hạ natri máu, vì rõ ràng là nồng độ natri máu giảm. Trong một số trường hợp truyền dịch ưu trương như mannitol cũng gây bệnh cảnh tương tự.

Hạ natri máu trong AIDS

Có đến 50% bệnh nhân AIDS nằm viện và 20% bệnh nhân AIDS ngoại trú

bị hạ natri máu kèm theo viêm phổi hoặc viêm màng não. Nếu hạ natri ngay khi vào viện thì đó là do mất qua đường tiêu hóa. Còn nếu hạ natri máu xảy ra trong quá trình nằm viện thì thường là do tăng tiết ADH quá mức. Đôi khi là do suy thượng thận, hạ renin và hạ aldosteron máu, hoặc do HIV làm tổn thương khả năng hấp thu natri của thận. Nếu bệnh nhân có tiêu chảy do suy thượng thận, thường có hạ kali máu kèm theo. Cần thử chức năng tuyến thượng thận bằng cách kích thích bằng ACTH để kiểm tra tác dụng giữ muối. Các bệnh nhân bị hạ aldosteron máu và nồng độ renin máu thấp thường đáp ứng tốt với ACTH nhưng vẫn giữ nồng độ aldosteron máu thấp.

2. TĂNG NATRI MÁU

Ở người bình thường, cảm giác khát giúp tránh bị tăng natri máu (>145 mEq/L). Chính vì vậy, tăng natri máu chỉ gặp trong trường hợp bệnh chính (mất nước, dùng lactulose hay mannitol, đái tháo nhạt do thận hay do não) và người bệnh không tự uống nước được, chủ yếu là khi người bệnh rối loạn tri giác hoặc phẫu thuật vùng họng. Đôi khi gặp tăng natri máu do dùng quá nhiều muối. Tăng natri trong hội chứng cường aldosteron tiên phát thường nhẹ và ít khi gây triệu chứng lâm sàng.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Nếu có mất nước, những biểu hiện điển hình là hạ huyết áp khi thay đổi tư thế và thiểu niệu. Nếu nặng, gây tăng độ thẩm thấu máu, có thể gây sảng và hôn mê.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Độ thẩm thấu niệu tăng > 400 mosm/kg

Do chức năng giữ nước của thận được kích hoạt.

a. Mất ngoài thận: khi mất quá nhiều dịch nhược trương qua mồ hôi, do hoạt động thể lực quá mạnh, do mất qua phân, mà lượng nước uống bù không đủ, sẽ xuất hiện tăng natri máu. Khi dùng các thuốc tẩy thẩm thấu như lactulose, cũng sẽ gây mất nhiều nước qua phân và gây tăng natri máu.

b. Mất qua thận. Tăng đường máu trong bệnh đái tháo đường có thể gây tình trạng giả hạ natri máu (xem trên), còn mất dịch từ từ do tác dụng lợi niệu thẩm thấu của đường niệu lại gây tăng natri máu thực sự. Dùng mannitol hoặc urê cũng gây tác dụng tương tự.

2. Trường hợp độ thẩm thấu niệu giảm < 250 mosm/kg

Đây là biểu hiện đặc trưng của tình trạng đái nhạt, kể cả do thận lẫn do tuyến yên. Đái nhạt do thận khi dùng các thuốc có lithium hay demeclocyclin, sau khi phẫu thuật tắc đường tiết niệu dài ngày, trong bệnh viêm thận kẽ là do mất nhạy cảm với ADH. Hạ calci hay hạ kali máu, nếu có, cũng làm tăng tình trạng bệnh này.

Điều trị

Điều trị chủ yếu là điều trị nguyên nhân và bù dịch, bù điện giải khi cần. Để chống lại độ thẩm thấu cao của máu, tế bào não phải tự tổng hợp các chất hòa tan, gọi là các chất tạo thẩm thấu tự sinh, để hút nước từ ngoài vào tế bào não, chống teo tế bào não. Hiện tượng này bắt đầu xuất hiện sau 4- 6 giờ kể từ khi mất nước ưu trương và diễn ra sau nhiều ngày để đạt đến tình trạng cân bằng. Nếu điều trị tăng natri máu một cách quá nhanh, độ thẩm thấu trong tế bào não sẽ cao hơn ngoài huyết trương, làm nước đi vào tế bào não, gây trương phù tế bào não và tổn thương chức năng tế bào thần kinh. Vì vậy, việc điều trị phải từ từ trong 48 giờ, làm sao cho natri máu hạ không quá 1 mEq/L/giờ. Có thể phải bổ sung thêm cả kali, phospho và các điện giải khác, tuỳ theo kết quả điện giải đồ.

A. Chọn loại dịch

1. Nếu tăng natri máu kèm mất nước

Cần dùng dung dịch muối đẳng trương 9‰ để điều trị tình trạng mất nước nặng và tăng độ thẩm thấu máu, vì nồng độ natri trong dung dịch 9‰ là 308 mEq/L, thấp hơn trong huyết tương. Cần tiếp tục điều trị bằng dung dịch muối 4,5‰ để bù lượng dịch mất. Nếu mất nước nhẹ, chỉ cần dùng dung dịch muối 4,5‰ pha lẫn đường 5%.

2. Nếu tăng natri máu không kèm mất nước

Uống nước, hoặc truyền đường 5% sẽ giúp tăng bài xuất natri qua nước tiểu. Nếu sức lọc cầu thận giảm, có thể dùng lợi niệu để làm tăng thải muối qua thận, nhưng sẽ phải bù nhiều nước hơn.

3. Nếu tăng natri máu có tăng khối lượng dịch cơ thể

Thường dùng dung dịch đường 5% để hạ độ thẩm thấu máu, nhưng như vậy sẽ làm tăng thể tích lòng mạch. Vì thế, cần dùng furosemid để tăng thải lượng muối thừa (0,5- 1 mg/kg tĩnh mạch). Nếu suy thận, cần lọc máu ngoài thận.

B. Cách tính lượng dịch cần bù

Khi tính dịch bù, cần tính cả lượng dịch mất và lượng dịch cần cho nhu cầu hàng ngày, để điều chỉnh cho đủ.

1. Tăng natri máu cấp tính

Khi mất nước nhanh mà mất ít điện giải hơn, sẽ giống như tình trạng sụt cân. Lúc đầu có thể dùng dung dịch đường 5%, nhưng về sau, cần phối hợp với muối 4,5‰ trong điều trị.

2. Tăng natri máu mạn tính

Cần tính lượng dịch bù để đưa độ thẩm thấu máu về bình thường. Tổng lượng dịch (TLD) (bảng 4- 1) tương ứng với khối cơ nên thường sẽ giảm dần ở người già, người gầy teo đét, khi mất muối, và ở phụ nữ thấp hơn ở nam giới. Tổng lượng nước hiện có tương đương 0,4- 0,6 thể trọng.

$$\text{Lượng dịch cần bù (lít)} = \text{TLD hiện thời} \times \frac{[Na^+] - 140}{140}$$

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ KALI MÁU

1. HẠ KALI MÁU

Tổng lượng kali trong cơ thể là 50 mEq/kg; trên 95% lượng đó nằm trong tế bào. Khi nồng độ kali máu thấp dưới 4 mEq/L, thì cứ hạ 1 mEq/L kali máu sẽ làm thiếu hụt 4- 5 mEq/kg tổng lượng kali của cơ thể. Hạ kali máu có thể là do cung cấp không đủ, do chuyển dịch vào nội bào, do mất kali qua thận, qua phân hoặc do nhiều yếu tố trên phối hợp (bảng 4- 4).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Hạ kali máu nhẹ và vừa thường có triệu chứng yếu cơ, mệt mỏi, chuột

rút. Có thể bị táo bón hoặc tắc ruột cơ năng do yếu cơ trơn. Khi hạ kali máu nặng (<2,5 mEq/L) sẽ có các dấu hiệu nhẽo cơ, giảm phản xạ gân xương, têtani, tiêu cơ vân.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Có thể gặp ST chênh xuống, sóng T thấp và giãn rộng, xuất hiện sóng U hoặc ngoại tâm thu thất trên điện tâm đồ. Hạ kali máu còn có thể gây tăng độc tính của digitalis.

Sinh lý bệnh học và chẩn đoán

Hạ kali có thể là do kali từ máu chuyển vào nội bào, do mất kali qua các con đường ngoài thận (hoặc cung cấp thiếu), hay mất qua thận. Kali sẽ tăng cường vào tế bào khi dùng insulin và đường, khi dùng các thuốc kích thích hệ beta- adrenergic; còn thuốc giống alpha- adrenergic thì ức chế kali vào tế bào. Những tác dụng của các loại thuốc kể trên đều rất thoáng qua. Ở bệnh nhân bị chấn thương, có đến 50- 60% có hạ kali máu nhẹ tự hồi phục, có lẽ do tăng tiết adrenalin. Khi mất kali ngoài thận (tiêu chảy, nôn), nồng độ kali niệu thấp (< 20 mEq/L); còn nồng độ > 40 mEq/L chứng tỏ mất kali qua thận (dùng corticoid, hội chứng Bartter, hội chứng Liddle). Gần đây, người ta phát hiện các biến dị gen khác nhau có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa nước, điện giải nói chung và kali nói riêng (bảng 4- 5). Hạ kali do cam thảo do ức chế men 11β–hydroxysteroid dehydrogenase là men bất hoạt cortisol, nên giải phóng cortisol để gắn vào các thu thể aldosteron gây tác dụng giống aldosteron.

Điều trị

Cách điều trị đơn giản và an toàn nhất khi hạ kali nhẹ và vừa là uống, vì kali được hấp thu nhanh. Thường hay dùng dung dịch kali clorid có mùi khó chịu nên cho uống cùng nước trái cây. Dùng viên bọc hoặc viên giải phóng từ từ kali clorid có thể gây loét dạ dày hoặc loét ruột non. Chỉ truyền dung dịch kali khi hạ kali máu nặng và không thể uống được. Nếu kali máu >2,5 mEq/L và không có dấu hiệu trên điện tim, chỉ cần truyền với tốc độ 10 mEq/L/giờ bằng dịch chứa không quá 40 mEq/L. Khi hạ kali nặng cần truyền nhanh hơn, có thể lên đến 40 mEq/L/giờ.Cần theo dõi điện tim liên tục và kiểm tra điện giải máu 3- 6 giờ/lần. Đôi khi gặp hạ kali máu không đáp ứng với kali clorid. Rất có thể do có hạ magnesi máu kèm theo và cần bổ sung thêm magnesi.

Bảng 4- 4. Nguyên nhân hạ kali máu

Cung cấp không đủ.
Kali chuyển vào tế bào
Do tăng tiết insulin
Sau bữa ăn
Nhiễm kiềm
Chấn thương
Liệt chu kỳ có hạ kali máu.
Mất qua thận
Tăng tác dụng aldosteron
Cường aldosteron tiên phát, hay thứ phát (suy tim, mất nước)
Tăng huyết áp do mạch thận
Tăng huyết áp ác tính
U tăng tiết ACTH, u tăng tiết renin
Các hội chứng Cushing, Bartter, Liddle.
Ngộ độc cam thảo (ở châu Âu)
Bệnh bẩm sinh tuyến thượng thận (hội chứng sinh dục thượng thận, thiếu men 17 α– dehydroxylase)
Có tăng thải kali qua ống lượn xa
Các thuốc lợi tiểu (furosemid, thiazid).
Bệnh thận mất muối
Hạ magnesi máu
Do thuốc: carbenicillin, penicillin.
Dùng các anion không hấp thu.
Nhiễm toan do ống thận (typ I và II)
Hội chứng Fanconi
Viêm thận kẽ
Bệnh lý bẩm sinh ống lượn xa
Hội chứng Liddle
Mất kali ngoài thận
Nôn, tiêu chảy, lam dụng thuốc tẩy.
U nhung mao ruột
Hội chứng Zollinger - Ellison

Bảng 4- 5. Các bệnh di truyền có rối loạn chuyển hóa điện giải

Bệnh	Vùng biến đị
Rối loạn chuyển hoá kali	
Hạ kali máu	
Liệt chu kỳ hạ kali máu	Kênh calci qua điện thế cơ vân nhạy cảm với dihydropyridin
Hội chứng Bartter	Cường chức năng yếu tố vận chuyển Na-K-2Cl
Hội chứng Liddle	Cường chức năng của kênh vận chuyển Na^+ nhạy cảm với đơn vị β hoặc γ của amilorid
Tăng corticoid chuyển hoá muối	11β-hydroxysteroid dehydroxylase không ức chế được cortisol
Cường aldosteron điều trị được bằng glucocorticoid	Chuỗi điều hoà của 11β-hydroxylase không khống chế được sự tổng hợp aldosteron
Tăng kali máu	
Liệt chu kỳ có tăng kalci máu	Vùng α của kênh calci
Giả cường aldosterol typ I	Giảm chức năng kênh natri vùng β hay γ nhạy cảm với amilorid
Rối loạn chuyển hoá calci	
Tăng calci máu, giảm calci niệu có tính gia đình	Giảm chức năng protein cảm thụ ion calci
Hạ calci máu có tính gia đình	Cường chức năng protein cảm thụ calci
Rối loạn chuyển hoá nước	
Đái tháo nhạt do thận liên quan đến nhiễm sắc thể X (typ I)	Rối loạn thụ thể vasopressin

2. TĂNG KALI MÁU

Nhiều trường hợp tăng kali máu là giả hoặc do toan máu (bảng 4- 6). Việc lấy máu tĩnh mạch nhiều lần có garô hoặc không rất dễ làm tăng kali máu lên 1- 2 mEq/L do tăng phóng thích kali từ cơ vân tại chỗ, rất hay gặp trong lâm sàng.

Bảng 4 - 6. Các nguyên nhân gây tăng kali máu.

Tăng giả tạo
Thoát kali từ hồng cầu do lấy máu để quá lâu.
Thoát kali từ tiểu cầu hoặc bạch cầu do tăng cao các tế bào này.
Thoát kali từ tế bào cơ do giữ tay quá chặt khi lấy máu.
Lấy máu xét nghiệm ở tay đang được truyền kali.
Tăng kali do giảm bài xuất
Suy thận (cấp, mạn)
Rối loạn đào thải qua thận: ghép thận, viêm thận kẽ, lupus ban đỏ, bệnh hồng cầu liềm, thoái hóa dạng bột, tắc đường tiết niệu.
Suy aldosteron có hạ renin máu (thường do tổn thương kín đáo cầu thận trong bệnh đái tháo đường, hoặc trong bệnh AIDS).
Do heparin (ức chế bài tiết aldosteron).
Dùng các thuốc ức chế bài xuất kali (spironolacton, triamteren, ức chế men chuyển, trimethoprim, các thuốc chống viêm không steroid)
Vận chuyển từ trong tế bào ra máu
Bỏng nặng, tiêu cơ vân, tan máu, nhiễm khuẩn, hoạt động nặng, chảy máu
Toan máu
Ưu tương máu
Thiếu insulin
Liệt chu kỳ tăng kali máu
Các thuốc: succinylcholin, arginin, ngộ độc digoxin, kháng β-adrenergic
Kích thích hệ alpha- adrenergic
Cung cấp quá nhiều kali

Kali nội bào sẽ ra dịch ngoại bào khi toan máu, làm tăng kali máu: cứ giảm 0,1 pH thì kali máu sẽ tăng 0,7 mEq/L. Khi toan máu do các muối như NH_4Cl hoặc acid như HCl, kali thoát ra khỏi tế bào rất mạnh; do Cl không thấm qua màng tế bào được, nên có sự trao đổi giữa ion H^+ với ion K^+. Toan chuyển hóa do các acid hữu cơ như acid lactic hay cetonic thường không gây tăng kali máu, vì các acid này thấm dễ dàng qua màng tế bào, nên làm chậm hoạt động của men Na^+ Ka^+ ATPase. Hiện tượng tăng kali máu thường gặp

trong toan máu do đái tháo đường nặng không phải do toan hóa gây nên, mà chủ yếu là do phối hợp giữa tăng độ thẩm thấu (khi mất nước, nồng độ kali nội bào cao và lan tỏa ra ngoài tế bào) với thiếu insulin, catecholamin và aldosteron. Khi không có toan máu, nồng độ kali máu tăng 1 mEq/L khi tổng lượng kali cơ thể tăng 1- 4 mEq/kg. Tuy nhiên, nồng độ kali máu càng cao thì lượng kali cơ thể cần để tăng kali máu càng ít.

Trimethoprim có cấu trúc tương tự amilorid và triamteren; các thuốc này ức chế bài xuất kali của thận do ức chế các kênh natri ống lượn xa. Kali máu tăng dần sau 4- 5 ngày điều trị bằng trimethoprim (thường là dùng phối hợp với sulfamethoxazol hay dapson), đặc biệt là nếu có suy thận từ trước. Khoảng hơn 50% bệnh nhân uống thuốc này có kali máu > 5mEq/L, và khoảng 20% có tăng kali máu nặng (>5,5 mEq/L). Khi ngừng thuốc, kali máu sẽ giảm dần về bình thường.

Biểu hiện lâm sàng

Tăng kali máu sẽ gây yếu cơ, thậm chí liệt mềm; có thể gặp trướng bụng, tiêu chảy. Điện tim trong tăng kali máu không nhạy như trong hạ kali máu, vì hơn 50% bệnh nhân có kali máu > 6,5 mEq/L mà vẫn không biểu hiện triệu chứng trên điện tim. Nếu có, sẽ thấy sóng T cao, nhọn, mất sóng nhĩ, phức bộ QRS giãn rộng và phức bộ QRS- T hai pha. Nhịp tim chậm dần, rồi rung thất và ngừng tim.

Điều trị (bảng 4-7)

Trước tiên, cần xác định chắc chắn có tăng kali máu thực sự. Người ta thường định lượng kali trong huyết tương hơn là trong huyết thanh, để tránh sự tăng kali do thoát từ tế bào, nhất là khi có tăng tiểu cầu, trong quá trình tạo cục máu.

Điều trị gồm: ngừng cung cấp kali và dùng các nhựa trao đổi ion bằng uống hay thụt như polysteren sulfonat natri, 40- 80 g/ngày chia nhiều lần thường có hiệu quả tốt. Chỉ định điều trị cấp cứu khi có dấu hiệu nhiễm độc tim, liệt cơ hoặc khi kali máu > 6,5- 7 mEq/L; ngay cả nếu chưa có dấu hiệu điện tim. Insulin và đường 10- 50% (5- 10g đường cho 1 đơn vị insulin) có thể làm lắng kali tại gan cùng glycogen. Cũng có thể dùng ion calci tiêm tĩnh mạch vì có khả năng đối kháng với kali. Cũng có thể làm hạ kali bằng các thuốc kích thích thụ thể β_2 như albuterol để làm ion kali đi vào tế bào. Khí dung salbutamol có thể làm hạ kali máu 0,5- 1 mEq sau 30 phút, và kéo dài trong 2 giờ. Dùng phối hợp salbutamol với insulin và đường có tác dụng hợp cộng mà không gây nguy hiểm. Bicarbonat natri cũng có thể dùng trong

điều trị cấp cứu để làm kiềm hóa máu, tạo điều kiện cho kali đi vào trong tế bào. Trong trường hợp suy thận điều trị khó khăn, có thể cần phải dùng các phương tiện lọc máu ngoài thận như thẩm phân phúc mạc hoặc chạy thận nhân tạo để đưa kali ra ngoài. Chú ý điều trị các điều kiện thuận lợi gây tăng kali máu.

Bảng 4-7. Điều trị cấp cứu tăng kali máu

Các biện pháp	Cơ chế hoạt động	Khởi phát tác dụng	Thời gian tác dụng	Cách dùng	Thải K^+ ra ngoài
CẤP CỨU					
Calci	Đối kháng tác dụng K^+ về rối loạn dẫn truyền tim	0 - 5 phút	1 giờ	5 - 30 ml calci gluconat 10%TM hoặc 5 - 30 ml calci clond 5% TM	0
Bicarbonat	Đưa K^+ vào trong tế bào	15 - 30 phut	1 - 2 giờ	44 - 88 mEq(2 ống) TM	0
Insulin	Đưa K^+ vào trong tế bào	15 - 60phut	4 - 6 giờ	5 - 10 đơn vị insulin thường, TM và 50ml dung dịch đường 10%, truyền TM	0
Albuterol	Đưa K^+ vào trong tế bào	15 - 30 phút	2 - 4 giờ	10 - 20 mg trong 4ml dung dịch muối 9‰, khí dung trong 10 phut	0
KHÔNG CẤP CỨU					
Lợi niệu quai	Tăng thải K^+ qua thận	Có tác dụng trong 30 phut đến 2 giờ	40 - 160mg TM hoặc uống, có thể kết hợp với bicarbonat. 0.5 - 3 mEq/kg/ngày		Có thải
Kayexalate	Nhựa trao đổi ion gắn K^+	Tác dụng 1 - 3 giờ	Uống 15 - 30g trong sorbitol 20% (50 - 100 ml) Thụt 50g trong sorbitol 20%		0.5 - 1 mEq/g
Thận nhân tạo	Thải K^+ ra ngoài	48 giờ	Dung dịch lọc không có K^+, tốc độ máu ≥ 200 - 300 ml/phut		200 - 300mEq K^+
Thẩm phân phúc mạc	Thải K^+ theo dịch lọc màng bụng	48 giờ	3 - 4 lít dịch/giờ		200 - 300mEq K^+

Được phép trích có sửa đổi của Cogan MG từ Fluid and Electrolytes: ph,siology and Pathoph,siolog, Appleton & Lange 1991

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ CALCI

Calci chiếm 2% trọng lượng cơ thể. Nhưng chỉ có 1% số lượng calci là ở dạng hoà tan trong dịch cơ thể. Trong huyết thanh, chỉ có 50% calci hoà tan là ở dạng ion tự do, số còn lại gắn với protein (đặc biệt là albumin 40%), hoặc các ion điện tích âm, như citrat, bicarbonat và phosphat (10%). Nồng độ calci máu bình thường là 9- 10,3 mEq/ 100 ml, trong đó 4,7- 5,3 mg/ 100 ml là calci

ion hóa là dạng cần thiết cho các hoạt động của chức năng thần kinh và co cơ. Protein nhậy cảm calci, một dạng protein thụ thể có khả năng đặc biệt phát hiện nồng độ ion calci ngoại bào, được phát hiện trong các tế bào tuyến cận giáp và ở thận. Thiếu hụt protein này sẽ gây nên một số bệnh như hạ calci máu có tính gia đình hay tăng calci máu có giảm calci niệu có tính gia đình (bảng 4- 5).

1. HẠ CALCI MÁU

Các nguyên nhân chủ yếu gây hạ calci máu được nêu trong bảng 4- 8.

Bảng 4- 8. Các nguyên nhân chính gây hạ calci máu[1]

Giảm cung cấp hoặc giảm hấp thu
Rối loạn hấp thu
Mổ cắt ruột hoặc nối tắt ruột non
Thiếu vitamin D (giảm hấp thu calci, giảm tổng hợp 25 hydroxyvitamin D hoặc và 1,25 dihydroxyvitamin D)
Mất nhiều calci
Nghiện rượu
Suy thận mạn
Điều trị lợi niệu
Bệnh nội tiết
Suy cận giáp (di truyền, mắc phải: bao gồm cả tăng/giảm magnesi máu)
Nhiễm khuẩn huyết
Giả suy cận giáp
Ung thư tủy tuyến giáp có tăng tiết calcitonin
Hạ calci máu có tính gia đình
- Các nguyên nhân sinh lý
Hạ albumin máu nặng[1]
Giảm nhạy cảm với vitamin D của các cơ quan đích
Tăng phosphat máu.
Do các thuốc: aminosid, plicamycin, lợi niệu quai, foscamet.

[1]Nồng độ ion calci bình thường

Nguyên nhân hạ calci hay gặp nhất là suy thận do tăng phosphat máu và giảm tổng hợp dạng vitamin D_3 hoạt hóa. Đôi khi là do suy cận giáp tiên phát do biến dị gen tổng hợp protein nhậy cảm calci làm tăng ức chế giải phóng hormon cận giáp dẫn tới hạ calci máu. Trong viêm tụy, hạ calci máu là dấu hiệu của bệnh nặng.

Biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Hạ calci máu gây tăng tính kích thích của tế bào cơ và thần kinh, nhất là của hệ tim mạch và thần kinh cơ. Co thắt cơ vân gây chuột rút và têtani. Đau bụng, loạn cảm môi và đầu chi, co giật có thể gặp. Co thắt thanh quản và thở rít có thể làm tắc đường thở. Thường dễ tìm thấy các dấu hiệu Chvostek (co cơ mặt khi gõ vào thần kinh mặt trước tai) và dấu hiệu Trousseau (co dúm bàn tay khi dùng băng đo huyết áp bơm lên trên mức tối đa để làm tắc mạch cánh tay trong 3 phút). Có thể gặp đoạn QT kéo dài trên điện tâm đồ (do đoạn ST kéo dài) là điều kiện thuận lợi gây loạn nhịp thất. Trong suy cận giáp mạn tính, có thể gặp đục thủy tinh thể và vôi hóa các hạch nền sọ (chương 9).

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Nồng độ Ca^{2+} thấp < 90 mg/L và thường tương ứng với giảm nồng độ albumin. Khi albumin máu thấp, cứ giảm 1g albumin sẽ làm hạ 0,8- 1 mg Ca^{2+}. Nồng độ phosphat huyết thanh thường cao. Magnesi máu cũng thường xuyên giảm làm giảm giải phóng hormon cận giáp và giảm đáp ứng của tổ chức với hormon này; kết quả là gây hạ calci máu. Trong nhiễm kiềm hô hấp, nồng độ calci bình thường nhưng calci ion hóa thấp. Trên điện tâm đồ có thể thấy đoạn QT kéo dài.

Điều trị*

A. Hạ calci máu nặng, có triệu chứng

Khi có têtani, co giật, loạn nhịp tim, cần tiêm tĩnh mạch chậm ngay 10- 20 ml calci gluconat 10% trong 10- 15 phút. Vì tác dụng ngắn, nên thường phải truyền tĩnh mạch, 10- 15 mg/kg calci hoặc 6- 8 ống 10 ml calci gluconat 10% trong 1 lít dung dịch đường 50% truyền trong 4- 6 giờ. Cần kiểm tra nồng độ calci máu 4- 6 giờ /lần để điều chỉnh sao cho nồng độ trong khoảng 7- 8,5 mg/100 ml (70- 85 mg/L).

* Xem thêm chương 9, phần bàn luận về điều trị suy cận giáp

B. Hạ calci máu không có triệu chứng

Thường dùng calci và vitamin D uống. Calci bicarbonat vừa dễ hấp thu, vừa rẻ tiền hơn các loại viên calci khác. Hạ calci máu do hạ albumin máu không cần bổi phụ calci. Nếu có giảm magnesi máu phối hợp, cần điều trị để làm tăng nhanh calci máu.

2. TĂNG CALCI MÁU

Nguyên nhân chính gây tăng calci máu được nêu trong bảng 4- 9.

Bảng 4- 9. Các nguyên nhân chính gây tăng calci máu

Tăng cung cấp hoặc tăng hấp thu
Hội chứng kiềm dạng sữa
Quá liều vitamin D hoặc vitamin A
Bệnh nội tiết
Cường cận giáp tiên phật (adenoma, tăng sản, carcinoma), thứ phát (suy thận, kém hấp thu)
Bệnh to đầu chi
Suy thượng thận
Bệnh ác tính
U tăng sản xuất protein liên quan tới PTH (u buồng trứng, thận, phổi)
Bệnh đa u tủy xương
Các nguyên nhân khác
Do thuốc lợi niệu thiazid
Bệnh sarcoid
Bệnh Paget xương
Hạ phosphat máu
Nằm bất động lâu ngày
Tăng calci máu- hạ calci niệu có tính gia đình.
Biến chứng ghép thận
Tai biến do điều trị

Hội chứng kiềm dạng sữa ngày nay đã trở nên hiếm gặp do dùng các chất kháng toan dạng không hấp thu trong điều trị bệnh loét, nhưng vẫn phải lưu ý khi dùng các thuốc phổ biến chứa calci nhằm ngăn ngừa loãng xương hiện nay. Trong hội chứng này, dùng một lượng lớn calci và vitamin D có thể dẫn tới bệnh thận do tăng calci máu. Do mức lọc cầu thận giảm, làm ứ đọng chất kiềm chứa trong thuốc chống toan có calci, gây nên nhiễm kiềm chuyển hóa; nôn khi nhiễm kiềm càng làm nặng bệnh thêm.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Đa niệu và táo bón là hai triệu chứng đặc trưng nhất. Hình như protein cảm nhận calci tại nhánh lên quai Henle có liên quan đến việc ức chế tái hấp thu natri, gây đa niệu trong bệnh tăng calci máu. Điều thú vị là không thấy có đa niệu trong tình trạng tăng calci máu có hạ calci niệu mang tính gia đình là bệnh mà trong đó cũng có sự biến loạn chức năng protein cảm nhận calci tại thận. Ngoài ra, còn có thể gặp một số biến đổi thần kinh khác. Khi tăng calci máu nặng, có thể gặp sững sờ, hôn mê và tăng nitơ máu. Ngoại tâm thu thất và nhịp tự thất có thể gặp, và thường nặng lên khi dùng digitalis.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Thường thấy tăng calci máu nặng, nhưng phải nhận định cùng với nồng độ albumin máu. Nếu calci niệu vượt quá 200 mg/ngày là có tăng calci niệu, dưới 100mg/ngày là giảm calci niệu. Phosphat máu có thể thấp hoặc không, tùy thuộc nguyên nhân. Trên điện tâm đồ thấy khoảng QT ngắn. Định lượng nồng độ protein liên quan tới PTH có ích cho chẩn đoán tăng calci máu do bệnh ác tính.

Điều trị

Chừng nào mà các nguyên nhân bị khống chế, thì việc đào thải calci qua thận sẽ được tăng cường. Vì thải Na^+ gây tăng đào thải Ca^{2+}, nên việc đảm bảo đủ khối lượng tuần hoàn và gây bài niệu bằng cách truyền dung dịch muối và furosemid là biện pháp cấp cứu được dùng phổ biến. Ở bệnh nhân có chức năng tim và thần kinh bình thường, đủ dịch, có thể dùng dung dịch muối sinh lý 9 ‰ hoặc 4,5 ‰, truyền nhanh (250- 500 ml/giờ), phối hợp với Lasix 20- 40 mg TM 2 giờ /lần để phòng quá tải dịch và tăng cường đào thải Ca^{2+}. Dùng lợi niệu loại thiazid và Lasix nhưng không đảm bảo đầy đủ dịch

sẽ làm nặng thêm tăng calci máu. Trong điều trị tăng calci máu do các bệnh ác tính, biphosphonat là thuốc chủ chốt, an toàn và hiệu quả ở trên 95% trường hợp (xem thêm chương 9).

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ PHOSPHO

Phospho (dưới dạng phosphat) rất quan trọng đối với cơ thể; nó là bộ phận cấu thành của hệ xương, là yếu tố cơ bản trong vận chuyển và chuyển hóa năng lượng tại tế bào. Phosphat chiếm 1% thể trọng; hơn 80% lượng phosphat cơ thể là nằm trong xương và răng; chỉ khoảng 10% là tham gia vào các phức hợp hữu cơ và 10% gắn với protein, lipid, carbonat và các phức hợp khác của cơ và máu. Phosphat hữu cơ là ion tích điện âm nội bào chủ yếu. Trong huyết tương, phosphat chủ yếu ở dạng vô cơ và chỉ chiếm một phần rất nhỏ (<0,2% tổng lượng phosphat cơ thể). Thế nhưng toàn bộ quá trình chuyển hóa phosphat trong cơ thể lại được điều hòa thông qua lượng bé nhỏ phosphat vô cơ này. Chính nó quyết định mức độ hấp thu phospho ở ruột, đào thải qua thận và sự vận chuyển qua lại của phospho giữa khoang trong và ngoài tế bào. Vitamin D dạng hoạt hóa làm tăng hấp thu phosphat ở ruột. Hormon cận giáp làm tăng giải phóng phosphat từ xương và ức chế tái hấp thu phosphat tại ống lượn gần, làm hạ phosphat máu và giảm dự trữ phosphat ở xương nếu hormon này tiếp tục tăng. Tăng khối lượng dịch trong cơ thể, corticoid, rối loạn chức năng ống lượn gần (như trong hội chứng Fanconi hay nhiều bệnh khác) sẽ làm giảm tái hấp thu phosphat tại ống lượn gần. Hormon tăng trưởng (GH) có tác dụng ngược với hormon cận giáp (PTH).

Việc bắt giữ phosphat của tế bào được kích thích do nhiều yếu tố, như kiềm máu, insulin, epinephrin, nuôi dưỡng, hội chứng xương háo và sự tăng sản tế bào mạnh. Chuyển hóa và cân bằng phospho trong cơ thể liên quan chặt chẽ với chuyển hóa calci (xem chương 9).

1. HẠ PHOSPHO MÁU

Hạ phosphat máu xảy ra ngay cả khi lượng phosphat dự trữ bình thường và kiệt phosphat dự trữ có thể xảy ra khi nồng độ phosphat huyết thanh thấp, bình thường hay cao. Các nguyên nhân hàng đầu gây hạ phosphat máu được liệt kê trong bảng 4- 10.

Bảng 4- 10. Các nguyên nhân chính gây hạ phosphat máu

Giảm cung cấp hoặc giảm hấp thu
Đói
Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch không đủ phosphat
Thiếu hoặc kháng vitamin D
Hội chứng kém hấp thu hoặc nối tắt ruột non
Ức chế hấp thu phosphat do uống bicarbonat hoặc hydroxyd nhôm.
Mất nhiều
Các thuốc tăng thải phosphat niệu: lợi niệu, theophyllin, corticoid, các thuốc giãn phế quản.
Cường cận giáp tiên phát hoặc thứ phát.
Cường giáp trạng
Bệnh lý ống thận tăng thải phosphat niệu.
Bệnh thận giảm kali máu.
Đái tháo đường điều trị không ổn định.
Nghiện rượu.
Loãng xương do bệnh ác tính.
Tăng vận chuyển vào tế bào
Dùng nhiều đường (thoáng qua)
Steroid tăng đồng hóa, estrogen, thuốc tránh thai.
Nhiễm kiềm hô hấp.
Ngộ độc salicylat.
Rối loạn điện giải
Tăng calci máu, hạ magnesi máu, nhiễm kiềm chuyển hóa.
Tăng mất do bồi phục không thích hợp
Toan máu do đái tháo đường, nhất là khi đang điều trị.
Sau giai đoạn đói hay tăng dị hóa kéo dài.
Nghiện rượu trường diễn, nhất là khi đang được điều trị hồi phục dinh dưỡng (thường có hạ magnesi máu đi kèm)
Nhiễm kiềm hô hấp.
Sau bỏng nặng.

Khi có hạ phosphat máu nặng (≤ 10 mg/L), ái lực của hồng cầu đối với O_2 tăng, do giảm men 2,3 diphospho glycerat hồng cầu, dẫn tới giảm cung cấp oxy tổ chức, giảm chuyển hóa tế bào, làm nổi rõ tác hại của hạ phosphat máu: yếu, nhược cơ, thậm chí tiêu cơ vân. Người nghiện rượu thường bị hạ phosphat máu nặng, do vừa cung cấp thiếu, vừa do kiềm máu. Thiếu magnesi có thể làm nặng thêm hạ phosphat máu.

Khi hạ phosphat máu, quá trình chuyển hóa vitamin D sang dạng hoạt hóa ở thận được kích thích. Tuy nhiên, hiện tượng này không xuất hiện trong trường hợp loãng xương do bệnh ác tính, chưa rõ lý do tại sao.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Hạ phosphat máu nặng, cấp tính (1- 2 mg/L) có thể gây tan máu cấp do hồng cầu dễ vỡ, dễ nhiễm khuẩn do làm giảm hoá hướng động của bạch cầu, dễ xuất huyết do rối loạn chức năng tiểu cầu. Tiêu cơ vân, bệnh não (kích thích, lú lẫn, rối loạn lời nói, co giật, hôn mê) và suy tim là những biểu hiện ít gặp nhưng là biểu hiện rất nặng.

Khi hạ phosphat máu mạn, có thể gặp chán ăn, đau cơ đau xương, gãy xương.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Ngoài hạ phosphat máu, có thể gặp thiếu máu do tan máu, tiêu cơ vân gây tăng hoạt độ men creatin kinase huyết thanh. Trong nhiều trường hợp có thể gặp hemoglobin niệu. Các kết quả xét nghiệm khác thay đổi tùy theo nguyên nhân như glucose niệu, hạ uric niệu và hạ phosphat máu làm nghĩ tới hội chứng Fanconi. Dấu hiệu giống nhuyễn xương trên X quang và qua sinh thiết có thể gặp trong hạ phosphat máu mạn tính.

Điều trị

Cách điều trị tốt nhất là phòng bệnh bằng cách bổ sung phosphat và duy trì lượng dịch. Khi tiêm truyền nhanh phosphat có thể làm hạ calci máu, cho nên nếu có thể được, nên bổ sung bằng đường uống khi nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch, cần bổ sung 620 mg (20 mmol) phospho nguyên tố cho mỗi 1000 kcal để duy trì cân bằng phosphat và đảm bảo chức năng đồng hóa. Liều phosphat cần bổ sung hàng ngày khi truyền dịch kéo dài là 620- 1240 mg

(20- 40 mmol). Khi hạ phosphat máu không triệu chứng (7- 10 mg/L) cần truyền 279- 310 mg (9- 10 mmol) mỗi 12 giờ cho tới khi phosphat máu lên > 10 mg/L. Vì sự đáp ứng điều trị rất khó đoán trước, nên cần theo dõi sát phosphat máu và phosphat niệu. Thường có hạ magnesi máu kèm theo, nên cần điều trị. Khi truyền dịch có phosphat, cần theo dõi sát nồng độ creatinin máu và calci máu để đề phòng hạ calci máu.

Khi điều trị bằng đường uống, có thể dùng sữa gầy chứa phosphat (chứa 33 mmol hay 1 g/lít sữa). Cũng có thể dùng viên bọc hoặc viên nang có chứa cả natri và kali, để bổ sung 0,5- 1 g (18- 32 mmol) hàng ngày.

Chống chỉ định dùng muối phosphat trong các trường hợp suy cận giáp, suy thận, tổn thương hoặc hoại tử mô, và tăng kali máu. Khi điều trị tăng đường máu do bất kỳ nguyên nhân nào, phosphat đi cùng đường vào trong tế bào, cũng có thể làm hạ phosphat máu.

2. TĂNG PHOSPHAT MÁU

Các nguyên nhân gây tăng phosphat máu được nêu trong bảng 4- 11.

Bảng 4- 11. Các nguyên nhân gây tăng phosphat máu.

Quá tải phosphat
Do từ ngoài vào:
Quá liều vitamin D
Tẩy hoặc thụt chất có chứa phosphat
Truyền phosphat tĩnh mạch.
Do ngay trong cơ thể
Tiêu cơ vân (nhất là nếu có suy thận kèm theo)
Tiêu hủy tế bào hàng loạt khi dùng hóa trị liệu
Toan chuyển hóa (tăng acid lactic hay cetonic)
Nhiễm toan hô hấp
Giảm đào thải phosphat qua thận
Suy thận (cấp, mạn)
Suy cận giáp hoặc giả suy cận giáp
Thừa hormon tăng trưởng (chứng to đầu chi)

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Chủ yếu là các biểu hiện lâm sàng của các bệnh chính gây tăng phosphat máu (suy thận mạn, suy cận giáp...)

Tăng phosphat máu trong suy thận mạn gây cường cận giáp thứ phát dẫn tới loạn sản xương.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Tăng phosphat máu và các rối loạn của bệnh chính.

Điều trị

Chủ yếu là điều trị các bệnh chính gây tăng phosphat máu và điều trị hạ calci máu nếu có. Lọc máu sẽ làm hạ phosphat máu trong suy thận cấp và mạn. Có thể hạn chế hấp thu phosphat bằng cách uống calci bicarbonat, 0,5- 1,5 g/ngày, 3 lần trong các bữa ăn. Biện pháp này hay được áp dụng hơn là uống hydroxyd nhôm vì tránh được các biến chứng do nhiễm độc tính của nhôm.

RỐI LOẠN NỒNG ĐỘ MAGNESI

Khoảng 50% tổng lượng magnesi cơ thể ở dạng không hòa tan trong xương, 45% nằm ở trong tế bào, chỉ có 5% là ở dạng hòa tan ngoài tế bào. Nồng độ bình thường trong máu là 1,5- 2,5 mEq/L. Trong đó 1/3 gắn với protein và 2/3 ở dạng tự do. Thận là nơi đào thải ion magnesi.

Magnesi là một ion hoạt hóa rất quan trọng; tham gia vào chức năng của nhiều men có vai trò trong các phản ứng vận chuyển phosphat. Vai trò sinh lý của magesi thể hiện phối hợp cùng calci trên hệ thần kinh trung ương. Magesi tác động trực tiếp lên điểm nối thần kinh- cơ.

Khi nồng độ magesi huyết thanh biến đổi thường làm biến đổi nồng độ calci kèm theo. Tăng magesi máu gây ức chế bài tiết hormon cận giáp gây hạ calci máu. Hạ magiê máu lại có thể làm biến loạn sự đáp ứng của cơ quan đích đối với PTH.

1. HẠ MAGNESI MÁU

Các nguyên nhân gây hạ magnesi máu được nêu trong bảng 4- 12. Gần một nửa bệnh nhân vào viện được kiểm tra điện giải đồ là có hạ magiê máu mà không nhận biết được trên lâm sàng. Nguyên nhân chủ yếu là truyền quá nhiều dịch, dùng thuốc lợi niệu, dùng cisplatin ở người ung thư (thường có hạ kali máu kèm theo), và dùng các chất độc với thận như kháng sinh nhóm aminosid hoặc thuốc chống nấm loại amphotericin B.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Yếu cơ, chuột rút, run là những triệu chứng phổ biến. Tăng kích thích hệ thần kinh cơ và thần kinh trung ương như: run, các động tác kiểu múa vờn, giật cơ, rung giật nhãn cầu, và dấu hiệu Babinski dương tính. Có thể gặp tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, loạn nhịp thất. Đôi khi lú lẫn và mất định hướng là triệu chứng nổi bật.

Bảng 4- 12. Nguyên nhân hạ magnesi máu

Giảm hấp thu hoặc cung cấp thiếu
Rối loạn hấp thu, tiêu chảy mạn, lạm dụng thuốc tẩy
Hút dịch tiêu hóa dài ngày
Suy dinh dưỡng, nghiện rượu, nối tắt ruột non
Nuôi dưỡng hoàn toàn đường tĩnh mạch không bổ sung đủ magnesi
Mất nhiều qua thận
Điều trị thuốc lợi niệu
Hội chứng Batter, cường aldosteron
Cường cận giáp, cường giáp
Tăng calci máu
Truyền nhiều dịch
Bệnh thận kẽ - ống thận, ghép thận
Dùng các thuốc: aminosid, cisplatin, amphotericin B, pentamidin.
Các nguyên nhân khác
Đái tháo đường
Hội chứng xương hảo sau cắt tuyến cận giáp
Nhiễm kiềm hô hấp
Có thai

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Ngoài hạ magnesi máu, hạ calci và hạ kali máu, có thể thấy khoảng QT kéo dài thường là do đoạn ST dài trên điện tâm đồ.

Điều trị

Thường là truyền dịch có chứa magnesi clorid hoặc sulfat magnesi với liều lượng từ 240- 1200 mg/ngày (10- 50 mmol/ngày) trong giai đoạn nặng, sau đó duy trì 120 mg/ngày (5 mmol/ngày). Có thể dùng magnesi sulfat, truyền tĩnh mạch 200- 800 mg/ngày (8- 33 mmol/ngày), chia 4 lần. Cần theo dõi nồng độ magnesi máu để điều chỉnh sao cho không vượt quá 2,5 mmol/L. Thường phải bổ sung kali và calci kèm theo. Ở người có hạ magnesi máu mạn tính có thể dùng magnesi oxyd, 250- 500 mg/ ngày uống, chia đều 2 hoặc 4 lần. Hạ kali và hạ calci máu do hạ magiê máu chỉ hồi phục khi được bổ sung magnesi.

2. TĂNG MAGNESI MÁU

Quá tải magnesi đa số là do suy thận nên không đào thải được magnesi đưa vào cơ thể qua thức ăn, thuốc và nhất là các thuốc kháng toan, thuốc tẩy.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Yếu cơ, giảm phản xạ gân xương, tinh thần u ám, và lú lẫn là những biểu hiện đặc trưng. Có thể gặp yếu cơ hoặc liệt mềm và hạ huyết áp, thậm chí liệt cơ hô hấp hoặc ngừng tim.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Tăng nồng độ magiê máu. Có thể gặp các rối loạn do suy thận như tăng urê, tăng creatinin máu, tăng phosphat và uric máu, tăng kali máu. Thường có hạ calci máu. Điện tâm đồ có thể cho thấy đoạn PR dài ra, phức hợp QRS giãn rộng, sóng T nhọn và có thể do tăng kali máu phối hợp.

Điều trị

Chủ yếu là điều trị suy thận. Có thể dùng ion calci để đối kháng với tác dụng tăng magnesi; thường dùng calci clorid, 500 mg hoặc hơn, với tốc độ 100 mg (4,5 mmol) mỗi phút. Có thể phải chỉ định lọc máu ngoài thận.

CÁC BỆNH LÝ DO TĂNG HOẶC GIẢM ĐỘ THẨM THẤU MÁU

1. TĂNG ĐỘ THẨM THẤU MÁU CÓ ÍT HOẶC KHÔNG CHUYỂN DỊCH NƯỚC

Urê và rượu là hai chất có thể qua được màng tế bào và làm tăng nồng độ thẩm thấu. Do bản chất dễ thấm, nên urê ít gây chuyển dịch nước qua màng tế bào. Rượu làm cân bằng nhanh chóng nước hai phía màng tế bào: cứ 1000 mg/L rượu sẽ làm tăng thêm 22 mosm/L. Sự tăng độ thẩm thấu máu này thường không gây biểu hiện lâm sàng. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân đờ đẫn hoặc hôn mê mà độ thẩm thấu máu tính qua nồng độ natri, đường và urê lại thấp hơn độ thẩm thấu đo được, cần nghĩ đến ngộ độc rượu. Các loại rượu độc như methanol hoặc ethanol glycol, khi uống phải cũng gây tình trạng khoảng trống thẩm thấu nêu trên, và có đặc điểm gây toan chuyển hóa có khoảng trống ion âm (chương 12).

Sự phối hợp giữa toan chuyển hóa có khoảng trống ion điện tích âm với khoảng trống thẩm thấu vượt quá 10 mosm/ kg là không đặc hiệu cho trường hợp uống phải rượu độc, vì có đến gần một nửa số bệnh nhân bị toan máu do tăng acid cetonic trong đái tháo đường, hoặc do tăng acid lactic cũng có biểu hiện này.

2. TĂNG ĐỘ THẨM THẤU MÁU CÓ GÂY CHUYỂN DỊCH NƯỚC

Khi trong máu có tăng các chất hòa tan không qua được màng tế bào sẽ làm nước từ tế bào đi ra khoang ngoại bào, gây mất nước trong tế bào. Đường và natri là hai chất hòa tan hay gây tình trạng này nhất. Trong trường hợp này, tăng độ thẩm thấu máu sẽ gây triệu chứng.

Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là ở hệ thần kinh trung ương. Mức độ trầm trọng của các triệu chứng tùy thuộc vào mức độ và tốc độ tăng độ thẩm thấu máu. Khi tăng cấp tính, sẽ có dấu hiệu lơ mơ, lú lẫn nếu nồng độ thẩm thấu máu vượt quá 320- 330 mosm/L, còn nếu quá 340- 350 mosm/L, sẽ gây hôn mê, ngừng thở và tử vong.

RỐI LOẠN CÂN BẰNG TOAN- KIỀM

Hàng ngày, cùng với lượng acid bay hơi (CO_2), cơ thể sinh ra khoảng 1mEq/L acid không bay hơi (ion hydro = H^+) cho mỗi kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày (1 mEq/L/kg/ngày) do quá trình chuyển hóa. Tuy vậy, pH cơ thể luôn được giữ hằng định ở mức 7,4 do phổi thải CO_2 và thận thải H^+.

Để đánh giá tình trạng cân bằng toan- kiềm cơ thể, cần đo pH máu động mạch, bicarbonat huyết tương (HCO_3^-) và áp lực riêng phần CO_2 (PCO_2).

Các máy đo khí máu đo trực tiếp pH, PCO_2, còn HCO_3^- thì được tính theo phương trình Henderson- Hasselbalch:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0,03 \times PCO_2}$$

Đo CO_2 toàn phần máu tĩnh mạch xác định trực tiếp HCO_3^- hơn. Do các đặc điểm phân ly của acid carbonic (H_2CO_3) trong cơ thể, CO_2 hòa tan gần như chỉ ở dưới dạng hoặc HCO_3^-, nên trên lâm sàng, nồng độ CO_2 tương đương với nồng độ hoặc HCO_3^- (± 3 mEq/L).

$$H^+ + HCO_3^- \Leftrightarrow H_2CO_3 \Leftrightarrow H_2O + CO_2$$

Nếu không cần biết mức độ cung cấp oxy hoặc nếu độ bão hòa oxy đo qua da bình thường, có thể đo khí máu qua máu tĩnh mạch để đánh giá cân bằng toan- kiềm vì sự khác biệt về pH và PCO_2 không khác mấy so với máu động mạch và tương đối hằng định. Thường thì pH máu tĩnh mạch thấp hơn máu động mạch 0,03- 0,04 và PCO_2 ở máu tĩnh mạch cao hơn máu động mạch là 7- 8 mmHg, còn HCO_3^- cao hơn 2 mEq/L. Riêng trong trường hợp ngừng tuần hoàn, sự khác biệt là rất lớn nên không dùng máu tĩnh mạch để đánh giá thăng bằng toan- kiềm cơ thể được vì khi đó, pH động mạch có thể là 7,41 mà ở máu tĩnh mạch có thể là 7,15, còn PCO_2 máu động mạch có thể là 32mmHg mà ở máu tĩnh mạch có thể lên tới 74 mmHg.

Các loại rối loạn toan - kiềm

Có hai loại rối loạn toan - kiềm: hô hấp và chuyển hóa các bệnh lý hô hấp ảnh hưởng pH máu do làm biến đổi áp lực PCO_2 còn bệnh lý chuyển hóa làm thay đổi pH máu do làm biến loạn nồng độ HCO_3^-. Những biến đổi tiên phát thường gây ra những thay đổi bù trừ. Dù sự bù trừ này làm giảm nhẹ sự biến đổi pH so với giá trị bình thường (7,40), nhưng vẫn không hoàn toàn bù được các biến đổi tiên phát trong thăng bằng toan - kiềm, dù là biến đổi mạn tính. Vì vậy, khi pH < 7,4, quá trình nguyên phát là nhiễm toan (dù là toan

hô hấp hay toan chuyển hóa). Còn nếu pH > 7,4 thì quá trình nguyên phát là nhiễm kiềm (dù là kiềm hô hấp hay kiềm chuyển hóa).

Các rối loạn toan - kiềm hỗn hợp

Khi có hơn một kiểu rối loạn đơn thuần (không có bù) là rối loạn kiểu hỗn hợp. Có thể có đến 3 loại rối loạn trong cùng một hoàn cảnh, nhưng không bao giờ có 4 loại đồng tồn tại, vì không thể có toan hô hấp và kiềm hô hấp cùng một lúc.

Thường thì thầy thuốc lâm sàng cảm thấy khó quyết định là có loại rối loạn phối hợp. Cách hữu ích là xác định xem mức độ bù trừ cho rối loạn tiên phát có đầy đủ không (bảng 4- 13). Khi có rối loạn kiểu hô hấp, nếu mức độ bù qua nồng độ HCO_3^- khác với mức độ tiên đoán, tức là bệnh nhân đang có rối loạn kiểu hỗn hợp. Vì thế, có toan chuyển hóa kèm theo sẽ làm giảm nồng độ HCO_3^- nhiều hơn dự đoán, còn có kiềm chuyển hóa thì sẽ làm tăng nồng độ HCO_3^- nhiều hơn dự đoán. Ví dụ, ở một bệnh nhân, có toan hô hấp mạn tính với PCO_2 là 60 mmHg sẽ phải có HCO_3^- là 31 mEq/L (giả sử bình thường HCO_3^- là 24 mEq/L). Nếu HCO_3^- chỉ là 25 mmHg, chứng tỏ có toan chuyển hóa kèm theo, còn nếu HCO_3^- là 45mEq/L, thì chứng tỏ có kiềm chuyển hóa kèm theo. Tương tự, nếu dùng các số liệu trong bảng 4-13, ta có thể xem xét về các bệnh lý dạng chuyển hóa.

Bảng 4- 13. Các rối loạn toan- kiềm tiên phát và mức độ bù trừ thông thường

Kiểu rối loạn	Rối loạn tiên phát	pH	Đáp ứng bù trừ	Mức độ bù trừ
Hô hấp				
Nhiễm toan:				
Cấp	$\uparrow PCO_2$	$\downarrow$pH	$\uparrow HCO_3^-$	1mEq HCO_3^- /10mmHg$\uparrow PCO_2$
Mạn	$\uparrow PCO_2$	$\downarrow$pH	$\uparrow HCO_3^-$	3,5mEq HCO_3^-/10mmHg$\uparrow PCO_2$
Nhiễm kiềm:				
Cấp	$\downarrow PCO_2$	$\uparrow$pH	$\downarrow HCO_3^-$	$\downarrow HCO_3^-$ 2mEq/L/10mmHg$\downarrow PCO_2$
Mạn	$\downarrow PCO_2$	$\uparrow$pH	$\downarrow HCO_3^-$	$\downarrow HCO_3^-$ 5mEq/L/10mmHg$\downarrow PCO_2$
Chuyển hoá				
Nhiễm toan	$\downarrow HCO_3^-$	$\downarrow$pH	$\downarrow PCO_2$	$\downarrow PCO_2$ 1,3mmHg/$\downarrow$1mEq HCO_3^-
Nhiễm kiềm	$\uparrow HCO_3^-$	$\uparrow$pH	$\uparrow PCO_2$	PCO_2 0,7mmHg/$\uparrow$1mEq HCO_3^-

Ngoài ra, dùng nồng độ bicarbonat có hiệu chỉnh (HCO_3^-) tính từ HCO_3^- đo được cùng với khoảng trống anion tăng có thể đánh giá được mức độ kiềm chuyển hóa phối hợp hoặc toan chuyển hóa có khoảng trống anion bình thường. Khi nhiễm toan có tăng khoảng trống anion, thì có nghĩa là có 1 phân tử để làm hạ 1 phân tử HCO_3^- khi khoảng trống anion giảm. Vì thế, khi HCO_3^- cao hơn hay thấp hơn giá trị thông thường (24 mEq/L), chứng tỏ có nhiễm kiềm chuyển hóa hay nhiễm toan có khoảng trống anion bình thường kèm theo.

1. NHIỄM TOAN HÔ HẤP

Nhiễm toan hô hấp là do giảm thông khí phế nang dẫn tới ứ đọng CO_2. Nguyên nhân giảm thông khí phế nang có thể là tại phổi hoặc ngoài phổi. Người thầy thuốc lâm sàng cần để ý đến những nguyên nhân gây toan hô hấp có thể hồi phục được, đặc biệt là do nhiễm độc nha phiến.

Suy hô hấp cấp thường gây toan máu nặng và chỉ tăng nhẹ bicarbonat máu. Sau 6- 12 giờ, tăng PCO_2 tiên phát sẽ kích thích sự bù trừ ở thận để sản sinh nhiều HCO_3^- hơn nữa nên toan hô hấp sẽ có xu hướng dịu đi, nhưng thường mất nhiều ngày mới bù trừ được.

Toan hô hấp mạn thường gặp ở những bệnh nhân có bệnh phổi như bệnh lý tắc nghẽn mạn. Thận đào thải acid dưới dạng ion Cl^- và NH_4^+ gây nên hạ clo máu đặc trưng trong toan hô hấp mạn. Khi điều chỉnh toan hô hấp mạn quá nhanh, nhất là khi bệnh nhân đang thở máy, phải mất 2- 3 ngày thận mới đào thải bicarbonat, nên sẽ có hiện tượng nhiễm kiềm chuyển hóa sau tăng thán khí.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nếu cấp tính, sẽ có các biểu hiện lơ mơ, lú lẫn, giật cơ, có thể gặp dấu hiệu bàn tay rũ mềm (asterixis), tiếp đến là hôn mê. Tăng thán khí máu nặng sẽ làm tăng dòng máu não, tăng áp lực dịch não tủy, và có thể gặp các dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ (phù gai, hội chứng giả u não).

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm pH máu, tăng PCO_2 máu, có tăng HCO_3^- máu nhưng không đủ để bù trừ hoàn toàn cho tăng thán khí. Khi tình trạng nhiễm toan hô hấp kéo dài, sẽ thấy hạ clo máu.

Điều trị

Vì nguyên nhân chủ yếu gây toan hô hấp cấp là do quá liều thuốc phiện, nên thường được xử trí bằng tiêm tĩnh mạch naloxon, 0,04- 2 mg (chương 22), nếu không tìm được nguyên nhân rõ rệt. Điều trị cơ bản tập trung vào việc xử lý nguyên nhân chính để cải thiện thông khí.

2. NHIỄM KIỀM HÔ HẤP

Nhiễm kiềm hô hấp hay giảm thán khí máu xuất hiện khi có tăng thông khí quá mức làm giảm PCO_2 máu dẫn tới tăng pH máu. Nguyên nhân chủ yếu là hội chứng tăng thông khí (bảng 4- 14) nhưng nhiễm khuẩn huyết và xơ gan cũng là những nguyên nhân hay gặp.

Bảng 4- 14. Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm chuyển hoá[1]

Hạ oxy máu
Áp lực oxy thấp trong khí thở vào
Lên cao
Mất cân xứng thông khí/ tưới máu phổi.
Hạ huyết áp.
Thiếu máu nặng.
Bệnh lý hệ thần kinh trung ương
Tăng thông khí do sợ hãi (hội chứng tăng thông khí)
Bệnh thần kinh
Tai biến mạch não (nhồi máu, chảy máu)
Nhiễm khuẩn, sang chấn, u não
Kích thích do thuốc hay do hormon (salicylat, nicotin, xanthin, có thai, do progesteron).
Suy gan
Nhiễm khuẩn huyết Gram (-)
Sau nhiễm toan chuyển hóa
Trúng nóng
Bệnh lý phổi
Bệnh phổi kẽ
Viêm phổi
Tắc mạch phổi
Phù phổi
Thở máy quá mức

[1]Theo Gennari FJ: Respiratory acidosis and alkalosis trong Maxwell and Kleeman's Clinical Disorder's of Fluid and Electrolite Metabolism. 5th ed. Narins RG (Editor) Mc Graw - Hill, 1994.

Các triệu chứng do nhiễm kiềm hô hấp cấp là do giảm luồng máu tới não. Nhiễm kiềm hô hấp trong khi có thai thường là nhẹ (PCO_2 khoảng 30 mmHg), có lẽ là do progesteron gây kích thích trung tâm hô hấp.

Việc xác định những biến đổi bù trừ phù hợp qua nồng độ HCO_3^- có thể giúp cho việc xác định có rối loạn chuyển hóa phối hợp. Như trong nhiễm toan hô hấp, biến đổi HCO_3^- mạnh hơn nếu là nhiễm kiềm hô hấp mạn (bảng 4- 13). Trong nhiễm toan chuyển hóa, nồng độ HCO_3^- thường < 15mEq/L; nhưng khi nhiễm kiềm hô hấp thì ít khi thấy HCO_3^- giảm đến mức ấy. Cho nên, nếu thấy HCO_3^- giảm nặng, thường là do có toan chuyển hóa phối hợp.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Trường hợp cấp (tăng thông khí), thường thấy choáng váng, lo lắng, tê bì, loạn cảm ở miệng, cảm giác buồn bực ở bàn tay, bàn chân. Khi nhiễm kiềm hô hấp nặng sẽ xuất hiện têtani do hạ calci ion máu. Trường hợp nhiễm kiềm hô hấp mạn, thường chỉ có triệu chứng của bệnh gây nhiễm kiềm hô hấp.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

pH máu tăng, PCO_2 giảm. Nếu nhiễm kiềm hô hấp mạn, sẽ có hạ HCO_3^-.

Điều trị

Chủ yếu là điều trị nguyên nhân. Nếu lo sợ gây hội chứng kiềm máu do tăng thông khí, có thể cho bệnh nhân thở vào một túi lớn và thở lại khí đó. Nhưng thực ra, kiềm máu sẽ gây yếu cơ hô hấp và làm cho thông khí được tự điều chỉnh, ít khi phải điều trị. Nhưng nếu bệnh nhân vẫn hoảng sợ, cần dùng thuốc an thần. Tránh điều chỉnh quá nhanh khi bị nhiễm kiềm hô hấp mạn, vì có hiện tượng hạ HCO_3^- bù trừ khi có PCO_2 tăng sẽ gây toan chuyển hoá.

3. NHIỄM TOAN CHUYỂN HÓA

Dấu hiệu cơ bản của nhiễm toan chuyển hóa là hạ HCO_3^-. Hiện tượng này có thể thấy khi nhiễm kiềm hô hấp, nhưng ở đây pH không tăng mà lại giảm. Việc tính khoảng trống anion cho phép xác định các nguyên nhân gây nhiễm toan chuyển hóa (bảng 4- 15). Khoảng trống anion nói lên sự chênh lệch giữa nồng độ các ion dương và âm đo được trong máu.

Bình thường trong máu:

Na + ion dương không đo được = HCO_3^- + Cl^- + ion âm không đo được

Khoảng trống ion âm (anion) = (Na^+) - (HCO_3^- + Cl^-)

Các cation không được đo gồm: calci (1mEq/L), magnesi (2mEq/L), kali (4mEq/L), gamma globulin. Các ion âm không đo chủ yếu là albumin mang điện âm (2mEq/g/100 ml), phosphat (2mEq/L), sulfat (1mEq/L), lactat (1- 2 mEq/L), và các ion âm hữu cơ khác (3- 4 mEq/l). Trước đây, người ta tính khoảng trống anion là 12 ± 4 mEq/L. Nhưng với các máy phân tích hiện đại ngày nay, người ta lấy khoảng trống đó là (6 ± 1mEq/L), chủ yếu là do khả năng đo nồng độ Cl cao hơn trước.

Dù rất hữu ích, nhưng khoảng trống anion cũng dễ gây nhầm lẫn, nhất là khi có hạ albumin máu, dùng kháng sinh như carbenicillin, polymyxin, tăng hoặc giảm natri máu.

Bảng 4- 15. Khoảng trống anion bất thường[1]

Giảm khoảng trống anion (< 6meq)
Hạ albumin máu
Rối loạn do tương bào: có mặt protein đơn dòng
Nhiễm độc bromid
Tăng khoảng trống anion (> 12 mEq)
Chuyển hóa
Nhiễm toan trong đái tháo đường, do nghiện rượu
Tăng acid lactic
Suy thận (do tăng PO_4^{3-} và SO_4^{2-})
Đói
Nhiễm kiềm chuyển hóa
Do thuốc và hóa chất
Ngộ độc salicylat, methanol, glycolethylen.
Điều trị bằng carbenicillin natri
Khoảng trống anion bình thường (6- 12 meq)
Mất HCO_3^-, tiêu chảy, sau khi điều trị nhiễm toan do đái tháo đường mở thông hồi tràng, bàng quang nhân tạo
Mất dịch tụy, dùng thuốc ức chế men anhydrase carbonic
Ứ đọng clo, nhiễm toan do ống thận.
Dùng thuốc chứa nhiều Cl^- như HCl, NH_4Cl.
Nhiều arginin và lysin khi nuôi dưỡng đường tĩnh mạch

[1] Phạm vi thay đổi các số liệu của khoảng trống anion rất lệ thuộc vào các phương pháp xét nghiệm labô khác nhau.

Giảm khoảng trống anion

Giảm khoảng trống anion là do giảm lượng anion không đo hoặc tăng lượng cation không đo.

A. Giảm lượng anion không được đo

Nếu nồng độ Na^+ bình thường nhưng nồng độ HCO_3^- hoặc Cl^- tăng thì sẽ làm giảm khoang trống anion. Thường gặp khi giảm nồng độ các anion không đo, nhất là khi hạ albumin máu. Cứ giảm 1g/L albumin sẽ làm giảm khoảng trống anion 2 mEq/L.

B. Tăng các cation không được đo

Nếu nồng độ natri giảm do có thêm các cation không đo, mà HCO_3^- và Cl^- vẫn không đổi, thì sẽ giảm khoảng trống anion. Thường gặp trong: (1) Tăng calci máu, magnesi máu hay kali máu nặng, (2) Đa u tủy xương gây tăng IgG vì 70% IgG tích điện dương, (3) Ngộ độc lithium.

Nhiễm toan có tăng khoảng trống anion (tăng anion không định lượng)

Dấu hiệu chủ chốt trong tình trạng này là nhiễm toan chuyển hóa (HCO_3^- thấp) mà nồng độ Cl^- máu bình thường, nên khoảng trông anion tăng lên. Thường là do có thêm các acid không chứa clo như acid lactic hay cetonic và các độc tố nội sinh, trừ trường hợp tăng urê máu là do thận giảm thải các acid hữu cơ và các anion.

A. Nhiễm toan tăng acid lactic

Acid lactic được hình thành từ pyruvat trong quá trình tiêu đường ở điều kiện yếu khí. Vì thế, đa số lactat được tạo ra ở các mô có tốc độ giáng hóa đường mạnh như ở ruột (50% lactat sinh ra ở ruột), ở cơ vân, não, da và hồng cầu. Bình thường, nồng độ lactat được duy trì ở mức độ thấp (1mEq/L) do sự chuyển hóa lactat tại gan để tạo đường mới hoặc oxy hóa trong chu trình Krebs. Ngoài ra, thận cũng chuyển hóa khoảng 30% lactat.

Khi bị nhiễm toan có tăng acid lactic, nồng độ lactat thường ở mức 10- 30mEq/L, chí ít cũng là 4- 5 mEq/L, và tỷ lệ tử vong thường rất cao, trên 50%. Có 2 thể nhiễm toan tăng acid lactic chính và đều phối hợp với tăng sản xuất hoặc giảm sử dụng lactat. Thể A: do giảm oxy máu hoặc giảm tưới máu tổ chức, còn thể B không thấy có biểu hiện thiếu oxy trên lâm sàng. Thể A hay gặp trên lâm sàng, do giảm tưới máu tổ chức như trong sốc tim, sốc nhiễm khuẩn và sốc chảy máu, ngộ độc CO hoặc cyanid. Trong thể này ngoài sự tăng sản xuất lactat, còn có lý do quan trọng hơn là do gan mất khả

năng chuyển hóa lactat vì thiếu oxy, và gan mất khả năng tách lactat do nhiễm toan nặng. Thể B thường là do các nguyên nhân chuyển hóa như đái tháo đường, bệnh gan, suy thận, nhiễm khuẩn, bệnh bạch cầu, u lympho hoặc do nhiễm độc ethanol, methanol, salicylat, isoniazid, phenformin, AIDS.

Ngoài ra, tình trạng nhiễm toan tăng acid lactic không rõ nguyên nhân thường gặp ở bệnh nhân nặng liệt giường, có tỷ lệ tử vong cực kỳ cao. Xem chương 10 về điều trị nhiễm toan tăng acid lactic.

B. Nhiễm toan do thể ceton trong đái tháo đường

Bệnh cảnh đặc trưng là tăng đường máu và nhiễm toan chuyển hóa (pH < 7,25 và HCO_3^- < 16 mEq/L). Thường thì tình trạng nhiễm toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion hay làm nghĩ đến nhiễm toan do đái tháo đường:

$$H + B^- + NaHCO_3 \leftrightarrow CO_2 + NaB + H_2O$$

Trong đó: B^- là thể ceton (β- hydroxybutyrat hay acetoacetat). Cần tính khoảng trống anion qua kết quả điện giải đo được, không tính theo công thức có sửa chữa đối với tác dụng hòa loãng Na^+ của tăng đường máu để khỏi làm tăng giả tạo khoảng trống anion này. Tăng khoảng trống anion ở đây là do tăng thể ceton máu phối hợp với tình trạng giảm tưới máu tổ chức làm tăng lactat thứ phát. Khi độ tăng khoảng trống đúng bằng độ giảm HCO_3^-, ta nói là do nhiễm toan chuyển hóa đơn thuần. Nếu nồng độ HCO_3^- đo được cộng với độ tăng khoảng trống anion cao hơn nồng độHCO_3^- bình thường là có nhiễm kiềm chuyển hóa kèm theo, còn nếu thấp hơn thì có nhiễm toan chuyển hóa không thay đổi khoảng trống anion.

Trong giai đoạn hồi phục của nhiễm toan tăng ceton trong đái tháo đường, nhiễm toan tăng khoảng trống anion có thể chuyển thành nhiễm toan tăng clo máu không tăng khoảng trống. Cơ chế ở đây là do: (1) Mức lọc cầu thận được cải thiện sau điều trị làm tăng giữ Cl^- nên làm giảm nhẹ khoảng trống anion do pha loãng; (2) Thận hồi phục chức năng lọc sẽ tăng đào thải muối ceton (NaB) được tạo ra từ bicarbonat.

$$HB + NaHCO_3^- \rightarrow NaB + H_2CO_3$$

Thận tái hấp thu anion ceton kém nhưng sự mất anion này được bù trừ bằng cách tăng tái hấp thu Cl^-. Ngược lại, khi mới có biểu hiện, bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan mà sự tưới máu thận vẫn bình thường có thể có ceton niệu nặng, nhiễm toan chuyển hóa nặng nhưng khoảng trống anion

chỉ hơi tăng. Ngoài ra, còn có những ràng buộc nhất định giữa tăng khoảng trống anion với hạ HCO_3^- và mất Na^+ hay K^+ của β hydroxybutyrat dẫn tới giảm khoảng trống anion mà không làm thay đổi sự bài xuất H^+ hay mức độ tăng của nhiễm toan.

Vì que thử ceton (Ketostix) thử phản ứng với acetoacetat, rất ít phản ứng với aceton và không hề phản ứng với acid ceto và β–hydroxybutyrat, nên khi bệnh nhân khá lên, phản ứng của Ketostix có thể dương tính mạnh hơn do tăng mức chuyển hóa hydroxybutyrat thành acetoacetat. Chính vì vậy, theo dõi tình trạng lâm sàng và sự giảm khoảng trống anion thường chính xác hơn đo nồng độ aceton máu. Ngược lại, khi có nhiễm toan tăng acid lactic kèm theo, sự thay đổi tình trạng oxy hóa có thể làm tăng β- hydroxybutyric và làm giảm nồng độ acetoacetat có thể định lượng được, nên sẽ làm giảm phản ứng nitroprussid.

c. Nhiễm toan tăng thể ceton do rượu

Đây là một tình trạng thường gặp ở những bệnh nhân nghiện rượu bị suy dinh dưỡng. Đa số họ có rối loạn hỗn hợp cả toan lẫn kiềm (khoảng 10% số người này có đồng thời 3 loại rối loạn toan- kiềm). Bệnh nhân có giảm HCO_3^-, nhưng có đến một nửa số người có pH kiềm. Ba kiểu nhiễm toan ở người nghiện rượu là: (1) Nhiễm toan chuyển hóa do tăng thể ceton trong máu; (2) Nhiễm toan có tăng acid lactic máu do chuyển hóa rượu làm tăng tỷ lệ NADH/NAD dẫn tới tăng sản xuất và giảm sử dụng lactat; đồng thời có thiếu vitamin B_1 kèm theo làm ức chế men pyruvat carboxylase dẫn tới tăng sinh acid lactic, thường gặp tăng lactat vừa hoặc nặng (> 6 mEq/L) khi đồng thời bị nhiễm khuẩn, viêm tụy, hạ đường máu; (3) Nhiễm toan tăng clo máu do mất bicarbonat qua nước tiểu khi có thể ceton niệu. Kiềm chuyển hóa xuất hiện khi nôn và kiệt nước. Kiềm hô hấp xuất hiện khi cai rượu, hoặc khi có bệnh gan hay nhiễm khuẩn phối hợp. Khoảng một nửa số bệnh nhân có tăng hoặc hạ đường máu. Khi đường máu > 2,5 g/L, khó phân biệt với nhiễm toan tăng thể ceton do đái tháo đường. Cần dựa vào tiền sử không có đái tháo đường và không có hiện tượng không dung nạp đường khi bắt đầu điều trị để loại trừ nhiễm toan trong đái tháo đường.

D. Độc chất

Nhiễm chất độc và thuốc có thể làm tăng khoảng trống anion do làm tăng acid nội sinh, ví dụ methanol (chuyển thành acid formic), ethylen glycol (thành acid oxalic và acid glycolic), và salicylat (làm tăng acid salicylic và acid lactic), gây ra tình trạng hỗn hợp nhiễm toan chuyển hóa và nhiễm kiềm hô hấp.

E. Nhiễm toan trong hội chứng tăng urê máu

Khi mức lọc cầu thận giảm xuống < 20 ml/phút, thì thận sẽ mất khả năng đào thải H^+ và các anion acid như PO_4^{3-} và SO_4^{2-} gây nên nhiễm toan tăng khoảng trống anion. Các anion không định lượng sẽ "thay thế" HCO_3^-. Có thể gặp nhiễm toan tăng clo và có khoảng trống anion bình thường ở những bệnh nhân suy thận nhẹ hơn.

Nhiễm toan không biến đổi khoảng trống anion (Bảng 4- 16)

Điểm cơ bản trong tình trạng này là hạ HCO_3^- trong nhiễm toan chuyển hóa được phối hợp với tình trạng tăng clo máu, nên không làm thay đổi khoảng trống anion. Nguyên nhân chủ yếu là mất HCO_3^- qua đường tiêu hóa và bệnh lý ống thận mất khả năng acid hóa nước tiểu (nhiễm toan ống thận). Đưa vào nồng độ anion niệu, ta có thể phân biệt được hai nguyên nhân này.

A. Mất HCO_3^- qua ống tiêu hóa

Nhiều vị trí trên ống tiêu hóa bài tiết HCO_3^-, đặc biệt là dịch tụy và dịch tiết ruột non chứa rất nhiều HCO_3^-. Tiêu chảy nặng và dẫn lưu dịch tụy có thể gây mất nhiều HCO_3^-. Vì hồi tràng và đại tràng giữ ion Cl^- khi mất ion HCO_3^-, nên dẫn tới tăng clo máu. Ngoài ra, mất dịch trong cơ thể cũng dẫn tới việc thận tăng giữ Cl khi có hiện tượng hạ HCO_3^- máu. Bệnh nhân bị mở thông bàng quang- đại tràng sigma cũng có tăng clo máu do ruột tiết nhiều HCO_3^- nên Cl^- bị giữ lại.

B. Nhiễm toan ống thận

Trong bệnh lý này, nhiễm toan có thể do mất khả năng bài xuất H^+ (không sản xuất đủ HCO_3^- mới) hoặc không tái hấp thu được HCO_3^-. Dựa vào bệnh cảnh lâm sàng, pH niệu, khoảng trống anion niệu và kali máu, người ta có thể phân biệt được 4 thể bệnh khác nhau.

1. Nhiễm toan ống lượn xa cổ điển (typ I)

Thể này có nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu và hạ kali máu do ống lượn xa mất khả năng đào thải ion H^+. Dù nhiễm toan, nhưng pH niệu không thể trở thành toan, mà luôn luôn > 5,5 nên làm chậm sự gắn H^+ với phosphat ($H^+ + HPO_4^{2-} \rightarrow H_2PO_4$) và hậu quả là không thải được các loại acid này. Hơn nữa, sự bài tiết NH_4Cl^- qua nước tiểu cũng giảm nên khoảng trống anion niệu (+). Sự bài tiết K^+ tăng lên, có lẽ do ít bị tranh chấp với ion H^+ tại ống lượn xa. Do đáp ứng với hiện tượng mất muối tại thận, aldosteron máu tăng. Hay có calci hóa thận và sỏi thận trong thể này.

2. Nhiễm toan ống lượn gần (typ II)

Đây là tình trạng nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu và hạ kali máu do ống lượn gần mất khả năng tái hấp thu ion HCO_3^-. Các thuốc ức chế men anhydrase carbonic (acetazolamid) có thể gây nên tình trạng tương tự. Bình thường, khoảng 90% HCO_3^- do cầu thận lọc ra sẽ được tái hấp thu tại ống lượn gần. Ống lượn xa rất ít khả năng hấp thu HCO_3^-, mà ngược lại, khi có quá nhiều HCO_3^-, sẽ bị rối loạn hoạt động. Có lẽ do mất HCO_3^- nhiều qua nước tiểu làm giảm HCO_3^-máu nên giảm sự cung cấp HCO_3^- tại ống lượn xa. Và khi HCO_3^- máu hạ < 15- 18 mEq/L, thì ống lượn xa sẽ không bị tràn ngập HCO_3^- nữa, và trở lại hoạt động bình thường. Khi đó, nước tiểu sẽ không có HCO_3^- và pH niệu trở về tính acid. Mất dịch do dùng lợi niệu thiazid là cách điều trị để tăng tái hấp thu HCO_3^- ở ống lượn gần, làm giảm lượng HCO_3^- đến ống lượn xa, bớt đái ra bicarbonat và tạo được nước tiểu toan. Nhiều $HCO3^-$ đến ống lượn xa cũng làm tăng bài tiết K^+, có thể dẫn đến hạ kali máu nếu bệnh nhân nhận nhiều HCO_3^-hoặc không nhận đủ K^+. Trong nhiễm toan ống lượn gần cũng hay gặp thêm các rối loạn hấp thu các yếu tố khác tại ống lượn gần gây ra đường niệu, acid amin niệu, phosphat niệu, acid uric niệu. Các nguyên nhân chính là bệnh đa u tủy xương có kèm hội chứng Fanconi và các thuốc độc thận.

3. Nhiễm toan do ống thận có kèm suy cầu thận (typ III)

Khi mức lọc cầu thận giảm xuống đến 20- 30 ml/phút sẽ có ảnh hưởng đến khả năng tạo NH_3 nên giảm bài xuất $NH_4^+Cl^-$, dẫn tới nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu mà kali máu vẫn bình thường. Khi mức lọc giảm nặng hơn, sẽ gây nhiễm toan có tăng khoảng trống anion trong hội chứng tăng urê máu.

4. Nhiễm toan do ống thận có kèm hạ renin và hạ aldosteron máu (typ IV)

Đây là thể duy nhất vừa có tăng kali máu lẫn tăng clo máu trong nhiễm toan chuyển hóa; do thiếu aldosteron hoặc có chất đối kháng aldosteron gây tổn thương sự tái hấp thu natri và bài xuất các ion K^+ và H^+ tại ống lượn xa. Rất hay bị mất muối do thận. Hạ aldosteron tương đối do hạ renin máu rất hay gặp trong bệnh thận do đái tháo đường, bệnh ống thận- tổ chức kẽ, xơ thận do tăng huyết áp và trong bệnh AIDS. Ở những bệnh nhân này, cần cẩn thận khi dùng các thuốc có thể làm tăng kali máu như các thuốc ức chế men chuyển (làm giảm thêm aldosteron), các thuốc ức chế thụ thể aldosteron như spironolacton, các thuốc chống viêm không steroid.

C. Nhiễm toan do pha loãng

Truyền nhanh bằng dung dịch muối sinh lý có thể gây nhiễm toan tăng clo máu nhẹ.

D. Nhiễm toan tăng thể ceton do đái tháo đường đang được điều trị

(xem ở trên)

E. Sau giai đoạn hạ thán khí máu

Khi bị nhiễm kiềm hô hấp kéo dài, thận giảm bài xuất $NH_4^+Cl^-$ nên dẫn tới tăng Cl^- và hạ HCO_3^- máu. Nếu điều trị chống nhiễm kiềm hô hấp quá nhanh, PCO_2 tăng nhanh đột ngột mà HCO_3^- vẫn duy trì ở mức thấp cho tới khi thận bắt đầu sản xuất HCO_3^-, nghĩa là nhiều ngày sau, và như vậy trong khoảng thời gian này sẽ bị nhiễm toan chuyển hóa.

F. Nuôi dưỡng đường tĩnh mạch quá mức

Khi nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch dịch nuôi dưỡng có thể chứa quá nhiều acid amin như hydroclorid arginin và lysin sẽ làm pH trở nên toan.

Bảng 4- 16. Các loại nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu mà khoảng trống anion không thay đổi[1]

	Rối loạn do bệnh lý thận	K^+ máu	Bài tiết H^+ ở ống lượn xa		Khoảng trống anion niệu	Xử trí
			pH niệu	NH_4 và các acid khác		
Mất HCO_3	(-)	↓	< 5,5	↑↑	(-)	Cung cấp Na^+, K^+, HCO_3^-
Toan do ống thận						
I. Toan ống lượn xa (cổ điển)	Rối loạn bài tiết H^+ ống lượn xa	↓	> 5,5	↓	(+)	Bù kiềm từ 1-3 mEq/kg/ngày
II. Toan do ống lượn gần	Rối loạn bài tiết ở ống lượn gần	↓	< 5,5	Bình thường	(+)	$NaHCO_3$ hay $KHCO_3$ (10-15 mEq/kg/ngày)
III. Suy cầu thận	Rối loạn sản xuất NH_3	Bình thường	< 5,5	↓	(+)	Bù $NaHCO_3$ (1-3mEq/kg/ngày)
IV. Hạ renin-hạ aldosteron	Rối loạn tái hấp thu Na^+ ở ống lượn xa, rối loạn bài tiết K^+ và H^+	↓	< 5,5	↓	(+)	Fludrocortison 0,1-0,5 mg/ngày, Lasix x 40-160 mg/ngày, $NaHCO_3$ 1-3 mEq/kg/ngày)

1 Được phép trích có sửa đổi của Cogan MG từ Fluid and Electrolytes: Physiology and Pathophysiology. Appleton & Lange, 1991.

Dựa vào khoảng trống anion niệu để đánh giá nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu

Bình thường khi nhiễm toan, cơ thể tăng đào thải $NH_4^+Cl^-$ qua thận để tăng cường loại bỏ ion H^+. NH_3 phản ứng với H^+ để tạo nên NH_4^+ và kết hợp với Cl^- để được thải ra ngoài. Bình thường thận thải 30mEq $NH_4^+Cl^-$/ngày, nhưng khi quá tải acid, có thể thải tới 200mEq/ngày.

Khoảng trống anion từ một mẫu nước tiểu bất kỳ (bằng $[Na^+ + K^+] - Cl^-$) phản ánh khả năng bài xuất NH_4Cl, theo phương trình sau:

$$Cl^- + NH_3^- + H^+ = NH_4Cl$$

Giá trị bình thường của khoảng trống anion niệu là 80. Giá trị (80- NH_3) cho phép phân biệt giữa nhiễm toan chuyển hóa do thận hay do đường tiêu hóa. Nếu nguyện nhân là do tại đường tiêu hôa (mất HCO_3^- trong tiêu chảy), khả năng toan hóa nước tiểu của thận vẫn bình thường, nên có sự tăng bài tiết NH_4Cl; và giá trị này sẽ là số âm (ví dụ - 30 mEq/L). Nếu là nhiễm toan do ống lượn xa thì giá trị này sẽ là số dương (ví dụ + 25 mEq/L); vì bệnh lý chủ yếu ở đây là mất khả năng bài xuất H^+ của thận, nên không thể tăng bài xuất NH_4Cl được. pH niệu thường không khác nhau trong hai trường hợp này. Bởi vì dù có nhiễm toan, nhưng nếu mất nước do tiêu chảy làm giảm vận chuyển Na^+ tới ống lượn xa, sẽ giảm sự trao đổi ion giữa Na^+ và H^+, nên pH niệu vẫn thấp, < 5,3. Khi pH niệu cao tương đối, vẫn có sự thải trừ H^+ nhờ hệ đệm $NH_3 \rightarrow NH_4$, do hệ số pK của phản ứng này cao tới 9,1. Mất kali do tiêu chảy hoặc quá lạm dụng thuốc tẩy có thể làm ảnh hưởng khả năng toan hóa nước tiểu. Vì vậy, khi có mất dịch, khoảng trống anion niệu cho biết khả năng toan hóa nước tiểu chính xác hơn là pH niệu.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Thường thì chủ yếu là gặp triệu chứng của bệnh chính. Tăng thông khí bù trừ là dấu hiệu lâm sàng quan trọng và có thể bị nhận định nhầm là bệnh lý hô hấp nếu nặng. Nhịp thở kiểu Kussmaul (thở dài, thở sâu, đều) hay gặp.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm pH máu, giảm HCO_3^-, giảm PCO_2. Khoảng trống anion có thể bình thường (nếu là có tăng clo máu), hoặc tăng (nếu clo máu bình thường). Có thể gặp tăng kali máu.

Điều trị

A. Nhiễm toan chuyển hóa có tăng khoảng trống anion

Chủ yếu là điều trị bệnh chính, ví dụ dùng insulin và truyền dịch trong điều trị đái tháo đường để đảm bảo tốt tình trạng tưới máu tổ chức. Chuyển hóa lactat sẽ sản sinh HCO_3^- làm tăng pH. Việc dùng HCO_3^- được áp dụng trong điều trị tăng kali máu (bảng 4- 7) và một số thể nhiễm toan mà khoảng trống anion bình thường. Việc dùng HCO_3^- để điều trị nhiễm toan có tăng khoảng trống anion rất trái ngược nhau. Dùng một lượng lớn HCO_3^- có thể gây tác dụng xấu như làm tăng natri và tăng độ thẩm thấu máu. Hơn nữa, HCO_3^- dễ phân ly thành CO_2 và ngấm dễ dàng vào trong tế bào gây hạ pH nội bào và như vậy có thể làm tổn hại chức năng tế bào vì nước phản ứng với CO_2 sẽ tạo acid H_2CO_3 làm toan hóa nội bào nặng hơn. Tuy nhiên trong thực tế, mức độ ảnh hưởng của nó chưa thật rõ rệt. Mặt khác, khi đưa kiềm vào sẽ kích thích men phosphofructokinase, sẽ làm nặng thêm tình trạng nhiễm toan chuyển hóa tăng lactic do tăng sản sinh lactat. Truyền kiềm cũng làm tăng sinh thể ceton. Tuy nhiên, khi ngộ độc acid salicylic, cần truyền kiềm, trừ phi đã có hiện tượng kiềm máu bù trừ do tăng thông khí, vì tăng pH sẽ tạo điều kiện chuyển từ salicylat thành acid salicylic khó ngấm vào tế bào hơn nên có tác dụng bảo vệ hệ thần kinh trung ương. Khi nhiễm toan do rượu, cần điều trị bằng vitamin B_1 và glucose để tránh hội chứng bệnh não Wernicke. Cách tính lượng kiềm cần bù như sau:

Lượng kiềm thiếu hụt (HCO_3^-) = 1/2 trọng lượng cơ thể (kg) x (24- HCO_3^-)

Nửa lượng kiềm hụt này cần được đưa vào cơ thể trong vòng 3- 4 giờ đầu để tránh quá tải dịch và quá kiềm.

B. Nhiễm toan có khoảng trống anion bình thường (bảng 4- 16)

Trong nhiễm toan ống thận, cần bổ sung bicarbonat vì có sự ứ đọng acid trong cơ thể. Tuy vậy, trong nhiễm toan do ống lượn gần, trừ khi quá nặng, còn thì không nên dùng bicarbonat vì tác dụng rất thất thường và không cần thiết. Nếu nồng độ bicarbonat tăng do truyền kiềm, nồng độ chất này trong dịch lọc cầu thận sẽ cao vượt quá khả năng tái hấp thu của ống lượn gần, làm mất bicarbonat qua nước tiểu và sẽ kéo theo mất kali, làm nặng thêm tình trạng hạ kali máu. Vì vậy, nếu bù kiềm, cần đưa kèm kali trong xử trí nhiễm toan do ống lượn gần.

4. NHIỄM KIỀM CHUYỂN HÓA

Phân loại

Đặc điểm chung của nhiễm kiềm chuyển hóa là tăng HCO_3^- máu. Tăng HCO_3^- máu còn gặp trong nhiễm toan hô hấp mạn tính, nhưng phân biệt dễ dàng dựa vào pH máu. Nên phân loại nguyên nhân nhiễm kiềm chuyển hóa thành hai nhóm dựa vào sự đáp ứng với muối hoặc clo niệu, là những chỉ thị của tình trạng thể tích dịch (bảng 4- 17). Nhiễm kiềm chuyển hóa đáp ứng với muối là dấu hiệu của mất dịch ngoại bào, còn không đáp ứng muôi là tình trạng quá tải dịch. Ít khi có tăng PCO_2 bù trừ lên quá 55 mmHg. Nếu vượt quá chứng tỏ có nhiễm toan hô hấp kèm theo.

Bảng 4-17. Nhiễm kiềm chuyển hoá[1]

Đáp ứng với dung dịch muối (clo niệu < 10mEq/L)	Không đáp ứng với dung dịch muối (clo niệu > 10mEq/L)
Cơ thể có quá nhiều bicarbonat	**Tăng tổng lượng bicarbonat cơ thể**
Nhiễm kiềm do thận	Nhiễm kiềm do thận
Dùng thuốc lợi niệu	A. Huyết áp bình thường
Dùng các anion ít tái hấp thu (carbenicllin, penicillin, sulfat, phosphat).	Hội chứng Batter (mất muối qua thận, cường aldosteron thứ phát)
Sau khi điều trị tăng thán máu	Mất kali nặng
Nhiễm kiềm do ống tiêu hóa	Nhiễm kiềm do nuôi dưỡng trở lại
Mất HCl do nôn, hút dịch dạ dày	Tăng calci máu và suy cận giáp
Tiêu chảy nhiều clo	B. Có tăng huyết áp
Dùng kiềm ngoại sinh	Tăng corticoid chuyển hoá muối nội sinh
$NaHCO_3$ (chất xốp bánh mỳ)	Cường aldosteron tiên phát
Uống thuốc kháng toan chứa nhiều lactat, citrat, gluconat, acetat.	Cường renin máu
Truyền máu	Thiếu men thượng thận bẩm sinh loại 11 và 17 - hydroxylase
Tổng lượng bicarbonat cơ thể bình thường	Hội chứng Liddle
Nhiễm kiềm do mất dịch.	Tăng corticoid chuyển hoá muối ngoại sinh
	Ngộ độc cam thảo

[1]Được phép trích có sửa đổi của Narins RG et al từ Diagnostic strategies in disorder of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. Am J Med 1982; 72-496.

A. Nhiễm kiềm chuyển hóa đáp ứng với dung dịch muối

Đây là loại hay gặp nhất, có đặc điểm là giảm thể tích ngoại bào huyết áp bình thường và hạ kali máu. Đôi khi có thể gặp hạ huyết áp hoặc tụt huyết áp khi thay đổi tư thế. Ví dụ khi nôn hoặc hút dịch dạ dày qua ống thông (sonde), mất acid (HCl) làm kiềm máu, còn mất clo và mất khối lượng sẽ làm nhiễm kiềm kéo dài do chức năng lọc của thận giảm sẽ làm tăng tái hấp thu Na^+ và HCO_3^- của thận. Vì có mất clo qua HCl, NaCl và KCl của dịch vị, anion còn lại vẫn được sản xuất và HCO_3^- là chất sẽ được tăng tái hấp thu tại ống lượn gần. Sự tái hấp thu Cl^- (và Na^+) của thận rất mạnh nên clo niệu sẽ thấp (<10- 20 mEq/L). Khi nhiễm kiềm, đái ra bicarbonat sẽ làm tăng thải Na^+ ngay cả khi có mất dịch. Vì vậy đo nồng độ Cl^- chính xác hơn Na^+ để đánh giá tình trạng dịch ngoại bào, trừ trường hợp bệnh nhân mới được điều trị bằng lợi tiểu. Ở những bệnh nhân này, nước tiểu sẽ có nhiều Na^+ và Cl^-, dù có mất dịch ngoại bào. Khi ngừng thuốc lợi niệu, nồng độ Cl^- niệu sẽ giảm.

Nhiễm kiềm chuyển hóa thường có mất kali kèm theo, một phần do chính tác dụng trực tiếp của nhiễm kiềm lên sự hấp thu K^+ của cầu thận, và một phần là do cường aldosteron thứ phát do mất dịch làm cho nhiễm kiềm chuyển hóa càng nặng thêm vì làm tăng tái hấp thu bicarbonat ở ống lượn gần và tăng bài tiết ion H^+ ở ống lượn xa. Điều trị bằng KCl sẽ hồi phục rối loạn này, cho nên việc dùng KCl là rất quan trọng trong điều trị.

1. Nhiễm kiềm mất dịch

Dùng thuốc lợi niệu có thể gây mất dịch ngoại bào và muối nhanh chóng. Vì không mất HCO_3^- kèm theo, nên tổng lượng HCO_3^- có thể vẫn bình thường, nhưng nồng độ HCO_3^- máu tăng do máu bị cô đặc, ngược với tình trạng nhiễm toan do pha loãng.

2. Nhiễm kiềm sau tăng thán khí máu

Khi nhiễm toan hô hấp mạn tính, có thể tăng HCO_3^- bù trừ (bảng 4- 13). Ngoài ra, tăng thán khí máu cũng ảnh hưởng trực tiếp lên khả năng tái hấp thu NaCl của ống lượn gần dẫn tới mất nước ngoại bào. Nếu làm giảm PCO_2 nhanh, bằng thở máy chẳng hạn, sẽ xảy ra nhiễm kiềm chuyển hóa cho tới khi đào thải HCO_3^- qua nước tiểu đầy đủ. Mất thể tích sẽ gây ức chế đào thải HCO_3^- của thận cho tới lúc bù đủ clo. Nhiều bệnh nhân bị nhiễm toan hô hấp mạn được điều trị bằng lợi niệu lại càng làm nặng thêm nhiễm kiềm chuyển hóa.

B. Nhiễm kiềm không đáp ứng với dung dịch muối

1. Cường aldosteron

Trường hợp cường aldosteron tiên phát sẽ làm quá tải dịch ngoại bào và cao huyết áp. Kiềm chuyển hóa có hạ kali máu, xảy ra do tác động của corticoid chuyển hóa muối tại thận. Để tìm cách làm giảm thể tích ngoại bào, thận thải nhiều NaCl nên Na^+ niệu cao (> 20mEq/L hoặc hơn). Điều trị bằng NaCl cũng chỉ làm tăng thêm thể tích và tăng huyết áp và sẽ không giải quyết được nguyên nhân của thừa corticoid chuyển hóa muối.

2. Dùng kiềm khi có giảm mức lọc cầu thận

Khi uống một lượng kiềm lớn, thải nhiều bicarbonat qua nước tiểu luôn giúp cho thận có chức năng bình thường điều hòa để tránh nhiễm kiềm chuyển hóa. Nhưng nếu thận suy, sẽ không thải đủ Na^+ qua nước tiểu khi uống một lượng bicarbonat hay những muối của các acid hữu cơ có thể chuyển hóa được như lactat natri, citrat natri hoặc gluconat natri dùng chống toan dạ dày mạnh, sẽ xuất hiện nhiễm kiềm chuyển hóa. Trong hội chứng sữa-kiềm, do uống thường xuyên một lượng lớn thuốc chống toan và sữa sẽ làm suy thận do tăng calci máu. Thận suy không thải đủ lượng kiềm uống vào ra nước tiểu gây nhiễm kiềm chuyển hóa. Tác động của tăng calci máu lên thận gây mất nước sẽ làm trầm trọng thêm nhiễm kiềm.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Thường không có triệu chứng đặc trưng. Có thể gặp tụt huyết áp do tư thế. Có yếu cơ và giảm phản xạ nếu hạ K^+ máu rõ. Ít khi gặp têtani hay tăng kích thích thần kinh cơ.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Bicarbonat và pH máu tăng, tăng PCO_2 máu, hạ K^+ và clo, có thể tăng khoảng trống anion.

Điều trị

Nhiễm kiềm nhẹ không cần điều trị. Nhưng nhiễm kiềm nặng (pH > 7,6) hoặc khi có triệu chứng thì cần điều trị cấp cứu.

A. Nhiễm kiềm chuyển hóa đáp ứng với dung dịch muối

Mục tiêu điều trị là hồi phục lượng dịch ngoại bào bị mất. Tùy mức độ mất nước mà có thể dùng khối lượng NaCl 9‰ và KCl phù hợp. Ngừng lợi tiểu và dùng các thuốc ức chế H_2 ở người nhiễm kiềm do hút dạ dày. Nếu có bệnh lý tim phổi làm cản trở việc hồi phục thể tích dịch phù hợp, dùng acetazolamid 250- 500 mg tĩnh mạch 4- 6 giờ/lần. Cần cảnh giác hạ kali máu vì có thể tăng mất kali qua bicarbonat niệu. Cũng có thể dùng acid yếu khi cấp cứu. Truyền HCl 0,1 mmol/L qua tĩnh mạch trung ương (vì dễ gây xơ mạch máu nhỏ). Liều lượng cần tính để làm hạ nồng độ HCO_3^- xuống còn một nửa trong vòng 2- 4 giờ, thường tính bằng 1/2 trọng lượng cơ thể (Kg) x Lượng bicarbonat cần thiết. Nếu có suy thận, cần lọc máu.

B. Nhiễm kiềm chuyển hóa không đáp ứng với dung dịch muối

Liệu pháp điều trị nhiễm kiềm chuyển hoá không đáp ứng với dung dịch muối bao gồm phẫu thuật cắt bỏ khối u tiết corticoid khoáng và ngăn chặn tác dụng của aldosteron bằng chất ức chế men chuyển angiotensin hoặc bằng spironolacton. Nhiễm kiềm chuyển hoá trong cường aldosteron nguyên phát chỉ có thể điều trị bằng bổi phụ đủ kali.

ĐIỀU TRỊ BẰNG DỊCH

Đại đa số những người cần muối và điện giải qua truyền tĩnh mạch là do họ không có khả năng uống lượng dịch cần thiết để duy trì. Giới hạn chịu đựng của cơ thể cho phép mở rộng phạm vi một cách hợp lý trong xử trí miễn là chức năng thận bình thường để đảm nhiệm được khả năng điều hòa.

Một người lớn trung bình, nuôi dưỡng qua đường tĩnh mạch hoàn toàn cần từ 2500- 3000 ml đường 5% trong muối 0,2 % (34 mEq Na^+ và 34 mEq Cl^-/lít). Mỗi lít cần bổ sung 30 mEq KCl. Trong 3 lít tổng lượng clo cần là 192 mEq thì vẫn dung nạp tốt. Bổi phụ dịch mất từ đường tiêu hóa được chỉ dẫn trong bảng 4- 18.

Khi cần duy trì hoặc vừa duy trì vừa bổ sung bằng tiêm truyền, tổng lượng dịch cần rải đều trong 24 giờ để đảm bảo cơ thể sử dụng được.

Nếu nuôi dưỡng đường tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài > 1 tuần, cần bổ sung thêm acid amin, lipid, vi lượng, vitamin (xem chương 12).

Bảng 4-18. Phác đồ hướng dẫn thay thế dịch mất qua da và đường tiêu hoá[1]

	Nồng độ điện giải trung bình				Thay thế cho mỗi lít mất				
	Na^+ (mEq/L)	K^+ (mEq/L)	Cl^- (mEq/L)	HCO_3^- (mEq/L)	Muối 9‰(ml)	Muối 4,5‰(ml)	Đường 5%(ml)	KCl (mEq/L)	$NaHCO_3$ 7,5% (45 mEq HCO_3^-/ống)
Mồ hôi	30 - 50	5	50			500	500	5	
Dịch dạ dày	10	10	10			300	700	20	
Dịch tụy	130	5	35	115		400	600	5	2 ống
Dịch mật	145	5	100	25	600		400	5	1/2 ống
Dịch tá tràng	60	15	100	10		1000		15	0,25 ống
Dịch hỗng tràng	100	10	60	60		600	400	10	1 ống
Tiêu chảy do đại tràng	140	10	85	60		1000		10	1 ống

[1]Nếu không bị tiêu chảy, nồng độ Na^+ trong dịch ruột sẽ thấp (40mEq/l).

Thận 5

BS. Suzanne Watnick, Gail Morrison
Ths. Nguyễn Văn Bàng

TIẾP CẬN BỆNH NHÂN BỊ BỆNH THẬN

Bệnh nhân sẽ đến khám do bệnh thận theo hai kiểu sau: do phát hiện tình cờ khi kiểm tra sức khỏe, hoặc do có những chứng cứ rõ ràng của suy thận như huyết áp cao, phù, buồn nôn, đái máu. Khi gặp cả hai kiểu bệnh này đều phải đánh giá mức độ nặng và tìm nguyên nhân, bao gồm các điểm sau:

1. Đánh giá thời gian bị bệnh
2. Xét nghiệm nước tiểu cần thận
3. Đánh giá mức lọc cầu thận.

Việc hỏi bệnh và khám thực thể, tuy đều quan trọng, nhưng phải tuỳ theo biểu hiện bệnh. Việc phân loại chẩn đoán sâu hơn là tùy vào tổn thương giải phẫu trước thận, tại thận hoặc sau thận; và tùy vào bản chất bệnh: tổn thương ở cầu thận, ống thận, tổ chức kẽ hay dị dạng mạch thận.

THỜI GIAN BỊ BỆNH

Bệnh thận có thể là cấp hoặc mạn tính. Suy thận cấp thì chức năng thận xấu đi từng giờ hoặc từng ngày, làm ứ đọng sản phẩm chuyển hóa nitơ (urê, creatinin) trong máu và được gọi là hội chứng tăng nitơ máu (azotemia). Suy thận mạn là do mất chức năng thận sau hàng tháng, hàng năm. Việc phân biệt hai loại suy thận này rất quan trọng cho chẩn đoán, điều trị và tiên lượng. Trong suy thận mạn, thường không có thiểu niệu. Còn thiếu máu (do thận không sản xuất đủ erythropoietin) lại rất hiếm gặp trong suy thận cấp. Khi kích thước thận bé, thường là suy thận mạn; tuy nhiên, kích thước thận bình thường có thể gặp cả trong suy thận cấp lẫn suy thận mạn tính.

XÉT NGHIỆM NƯỚC TIỂU

Xét nghiệm nước tiểu kỹ lưỡng giống như "sinh thiết thận cho một người nghèo". Cần lấy nước tiểu giữa dòng. Nếu không thể được, có thể lấy qua thông tiểu. Vì càng để lâu các thành phần trong nước tiểu càng bị hủy hoại nhiều, nên cần xét nghiệm càng nhanh càng tốt. Thường là phải làm sơ bộ bằng que nhúng, nếu có bất thường sẽ làm các xét nghiệm soi kính hiển vi. Que nhúng có thể cho biết: tỷ trọng, pH, protein, đường, hemoglobin, thể ceton, nitrit và men esterase của bạch cầu. Xét nghiệm vi thể phải tập trung tìm các yếu tố hữu hình như: các tế bào, trụ, tinh thể, các vi khuẩn.

Từng nhóm triệu chứng qua xét nghiệm nước tiểu sẽ là những dấu hiệu chỉ ra những bệnh thận nhất định (bảng 5- 1). Thường là cặn nước tiểu, nhất là trong bệnh thận mạn tính và các bệnh thận cấp tính trước thận hoặc sau thận. Hồng cầu biến dạng khi đi từ mao mạch thận qua màng đáy vào khoang nước Bowman. Có hồng cầu biến dạng, trụ và protein nhẹ chứng tỏ bệnh lý viêm thận. Trụ niệu là do mucoprotein Tamm- Horsfall trong nước tiểu tạo ra theo hình thái của ống thận nơi trụ hình thành. Protein niệu cao và nhiều lipid niệu chứng tỏ hội chứng thận hư. Có trụ hạt sắc tố cùng với liên bào ống thận riêng rẽ hoặc nằm trong trụ hạt gợi ý có hoại tử ống thận cấp, có thể gặp trong suy thận cấp. Nước tiểu có bạch cầu, trụ bạch cầu, hồng cầu và một ít protein thường gặp trong viêm thận kẽ. Mủ niệu đơn thuần chứng tỏ nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Hồng cầu niệu và protein niệu sẽ được đề cập kỹ dưới đây.

Bảng 5- 1. Ý nghĩa các loại trụ niệu

Loại trụ	Ý nghĩa lâm sàng
Trụ trong	Cô đặc nước tiểu, sốt, hoạt động thể lực quá sức, đang điều trị lợi niệu (không phải bệnh thận)
Trụ hồng cầu	Viêm cầu thận
Trụ bạch cầu	Viêm đài bể thận, viêm thận kẽ (viêm hoặc nhiễm khuẩn)
Trụ tế bào ống thận	Hoại tử ống thận cấp, viêm thận kẽ
Trụ hạt, thô	Không đặc hiệu, do trụ và tế bào thoái hóa
Trụ sáp, lớn	Suy thận mạn (chứng tỏ có ứ trệ trong ống góp)

Protein niệu

Phát hiện bằng que nhúng là cách xét nghiệm thường quy hay dùng nhất để phát hiện protein niệu, đặc biệt là albumin niệu. Tuy nhiên, vì kết quả

phụ thuộc nhiều vào mẫu nước tiểu được cô đặc hay bị pha loãng, nên các chính xác nhất là định lượng protein niệu 24 giờ. Có hội chứng thận hư (>3,5 g protein niệu/ 24 giờ) có nhiều ý nghĩa bệnh lý. Vì vậy, khi dương tính qua que nhúng, cần định lượng protein niệu 24 giờ. Nếu > 150 mg/24 giờ là có protein niệu.

Protein niệu không phải là một bệnh, mà là một dấu hiệu đang có một bệnh lý nào đó của thận. Khi do bệnh thận hoặc bệnh toàn thân, thường có các dấu hiệu bệnh lý khác đi kèm như: tăng urê và creatinin huyết thanh, cặn nước tiểu bất thường, các biểu hiện bệnh toàn thân như sốt, ban, viêm mạch.

Có bốn nguyên nhân chính gây protein niệu:

1. Protein niệu chức năng là điển hình của một quá trình bệnh nhẹ do các yếu tố sinh- tâm lý như bệnh cấp tính, hoạt động thể lực, sang chấn tình cảm, và protein niệu do tư thế hay gặp ở người dưới 30 tuổi khi đứng lâu. Loại này thường protein niệu thấp < 1g/ngày.

2. Protein niệu do sản xuất quá nhiều các protein lọc được qua thận như protein Bence- Jones trong bệnh đa u tủy xương. Trên điện di protein niệu sẽ thấy có một đỉnh protein kín đáo.

3. Protein niệu cầu thận do bất thường màng đáy cầu thận hoặc đôi khi do thay đổi áp lực mao mạch cầu thận. Mọi bệnh lý cầu thận đều gây protein niệu. Qua điện di protein niệu sẽ thấy kiểu thể hiện một đỉnh albumin cao chứng tỏ có sự tăng vọt albumin qua màng đáy cầu thận bị tổn thương.

4. Protein niệu ống thận là do tổn thương khả năng tái hấp thu lượng protein bình thường được cầu thận lọc ra ống lượn gần. Các nguyên nhân chủ yếu là hoại tử ống thận cấp, nhiễm độc ông thận (chì, kháng sinh nhóm aminoglycosid) hoặc bệnh chuyển hoá di truyền (bệnh Wilson, hội chứng Fanconi).

Cần bắt đầu kiểm tra protein niệu bằng dùng que nhúng. Nhưng cách này thường bỏ sót các loại protein bất thường như protein Bence Jones trong bệnh đa u tủy xương, nên cần xét nghiệm bổ sung bằng phương pháp dùng acid sulfosalicylic. Bước tiếp theo là định lượng protein 24 giờ. Có một phương pháp bổ trợ là định lượng protein niệu và creatinin niệu trong một mẫu nước tiểu lấy ngẫu nhiên. Tỷ lệ protein niệu/ creatinin niệu bình thường là < 0,2 và tương ứng khá chặt chẽ với nồng độ protein khoảng 200 mg/ 24 giờ. Điện di protein niệu cũng rất có ích như đã nêu trên. Nếu bệnh nhân vừa có protein niệu vừa giảm chức năng thận, cần sinh thiết thận. Hậu quả của protein niệu sẽ được đề cập trong phần hội chứng thận hư.

Điều trị bao giờ cũng phải hướng tới nguyên nhân cơ bản. Đôi khi điều trị làm giảm protein niệu cũng có tác dụng ngăn chặn bệnh thận tiến triển. Các thuốc ức chế men chuyển thường là hữu ích, vì chúng làm giảm sức cản ở các tiểu động mạch đi nhiều hơn ở các tiểu động mạch đến, nên làm giảm áp lực tại cầu thận và giảm bài xuất protein qua nước tiểu. Tuy nhiên, các thuốc này chỉ có tác dụng tốt khi mức lọc cầu thận chưa giảm quá nặng, vì chúng có thể gây nên suy thận và tăng kali máu ở người có chức năng thận đã giảm nặng. Hậu quả việc ăn kiêng sẽ được đề cập trong phần suy thận mạn.

Hồng cầu niệu

Khi có từ trên 3- 5 hồng cầu trên một vi trường có độ phóng đại cao thì gọi là hồng cầu niệu. Thường thì hồng cầu niệu được phát hiện tình cờ khi dùng que nhúng kiểm tra hemoglobin niệu, hoặc khi có đái máu đại thể. Cần phải xác định lại bằng xét nghiệm vi thể, vì que nhúng có thể cho kết quả dương tính giả khi nước tiểu có vitamin C, củ cải đường, đại hoàng, có vi khuẩn hoặc myoglobin. Hồng cầu niệu thoáng qua hay gặp và thường không có ý nghĩa lâm sàng ở người <40 tuổi. Hiện nay, người ta không khuyến nghị xét nghiệm sàng lọc hàng loạt.

Hồng cầu niệu có thể do các nguyên nhân tại thận và ngoài thận. Nguyên nhân ngoài thận sẽ được đề cập trong chương 6. Các nguyên nhân tại thận chiếm khoảng 10% và thường được xem xét kỹ xem là do cầu thận hay ngoài cầu thận. Các nguyên nhân ngoài cầu thận phổ biến là nang thận, sỏi, viêm thận kẽ và u ác tính ở thận. Các nguyên nhân tại cầu thận gồm bệnh thận do IgA, bệnh màng đáy cầu thận mỏng, viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn, viêm cầu thận tăng sinh màng và các hội chứng thận viêm trong bệnh hệ thống (xem chương 6 về đánh giá hồng cầu niệu).

ĐÁNH GIÁ MỨC LỌC CẦU THẬN

Mức lọc cầu thận là chỉ số hữu ích trong việc đánh giá chức năng thận. Mức lọc cầu thận đo lượng huyết tương được lọc qua mao mạch cầu thận và tương ứng chặt chẽ với khả năng lọc dịch và các chất khác của thận. Mức lọc cầu thận người bình thường thay đổi từ 150- 250 lít/24 giờ hoặc 100- 120 ml/phút/1,73m^2 da. Mức lọc cầu thận có xu hướng giảm cả trong các bệnh thận cấp và mạn tính. Mức lọc cầu thận thấp là chứng cứ chắc chắn cho bệnh thận tiến triển nặng hoặc cho biết sự giảm tổng lượng cầu thận chức năng.

Mức lọc cầu thận chỉ đo được một cách gián tiếp qua xác định độ thanh thải các chất trong huyết tương như creatinin hay inulin là những chất không gắn với protein và được lọc tự do qua cầu thận, không bị hấp thu mà cũng không được tiết thêm tại ống thận.

Công thức để tính độ thanh thải một chất là:

$$C = \frac{(U \times V)}{P}$$

Trong đó C là độ thanh thải, U và P là nồng độ chất đó trong nước tiểu và trong máu tính bằng mg/ 100 ml, và V là lưu lượng nước tiểu tính bằng ml/phút. Độ thanh thải inulin đo khi truyền tĩnh mạch liên tục inulin là thông số tốt nhất nhưng vì giá thành cao, truyền và đo phức tạp nên ít được dùng trong lâm sàng. Trong thực tế, độ thanh thải creatinin nội sinh (Ccr) hay được dùng nhất để đánh giá mức lọc cầu thận.

Creatinin là sản phẩm nitơ do chuyển hóa cơ sản sinh ra với nồng độ khá ổn định và được lọc qua thận một cách tự do, không bị tái hấp thu ở ống thận. Khi chức năng thận bình thường, tỷ lệ sản xuất ra và lọc qua thận ngang nhau nên nồng độ creatinin máu ổn định. Tuy nhiên, độ thanh thải creatinin không hoàn toàn trung thực với chức năng thận, vì những lý do sau: (1) một lượng nhỏ được loại trừ ở ống thận; lượng này càng lớn khi mức lọc cầu thận càng giảm; (2) khi suy thận nặng, các vi khuẩn ruột cũng phá hủy creatinin; (3) khối cơ của cơ thể và lượng thịt ăn vào của từng người cũng làm thay đổi nồng độ creatinin huyết tương; (4) các thuốc thường dùng như cimetidin, probenecid, trimethoprim làm giảm khả năng đào thải creatinin và tăng nồng độ creatinin máu một cách giả tạo; (5) độ chính xác khi đo đòi hỏi nồng độ creatinin máu ổn định suốt 24 giờ nên khi suy thận cấp đang tiến triển hoặc đang thoái lui, độ thanh thải creatinin không chính xác (bảng 5- 2).

Để đo độ thanh thải creatinin phải đo lượng nước tiểu 24 giờ và định lượng creatinin máu cùng ngày. Đo lượng nước tiểu 24 giờ không đúng là nguyên nhân sai số hay gặp nhất. Có một cách kiểm tra xem việc lấy nước tiểu 24 giờ có đầy đủ không là tính sự bài xuất creatinin 24 giờ; lượng bài xuất phải luôn ổn định:

Creatinin niệu x thể tích nước tiểu = 15- 20 mg/kg với nữ

= 20- 25 mg/kg với nam

Độ thanh thải creatinin bình thường ở nữ là 100 ml/phút/1,73 m^2 da và ở nam là 120 ml/phút/1,73 m^2 da. Từ 40 tuổi trở đi, độ thanh thải creatinin sẽ giảm 1 ml/phút/năm.

Vì việc thu thập nước tiểu 24 giờ khó khăn, nên có thể tính độ thanh thải creatinin bằng công thức Cockroft và Gault, dùng tuổi, giới và cân nặng để tính độ thanh thải qua đo creatinin máu mà không cần creatinin niệu:

$$Ccr = \frac{\textbf{(140- tuổi) x trọng lượng (kg)}}{\textbf{creatinin máu x 0,72}}$$

Ở nữ thường phải trừ đi 15% vì khối cơ bé hơn nam.

Urê cũng là một chỉ số hữu ích để đánh giá chức năng thận. Nó được tổng hợp chủ yếu ở gan và là sản phẩm cuối cùng của chuyển hóa đạm, được lọc tự do tại cầu thận, và được tái hấp thu 30- 70% tại các đơn vị thận. Không như trong độ thanh thải creatinin là chỉ số hay đánh giá chức năng lọc của cầu thận cao hơn thực tế, độ thanh thải urê thường đánh giá mức lọc thấp hơn bình thường. Mất nước trong cơ thể thường làm tăng tái hấp thu urê và thừa nước gây tác động ngược lại nên khi kiệt nước thường làm tăng urê máu. Bình thường, tỷ lệ urê/ creatinin máu là 10: 1, nhưng khi mất quá nhiều dịch, tỷ lệ này có thể lên đến 20: 1 hoặc cao hơn. Các nguyên nhân khác làm tăng urê máu là: tăng dị hóa (xuất huyết tiêu hóa, tiêu hủy tế bào), tăng khẩu phần protein, giảm tưới máu thận (suy tim sung huyết, hẹp động mạch thận), (xem bảng 5- 3).

Bảng 5- 2. Các hoàn cảnh ảnh hưởng creatinin máu độc lập với mức lọc cầu thận

Hoàn cảnh	Cơ chế
Làm tăng	
Nhiễm toan ceton do đái tháo đường	Tạo màu không phải creatinin
Điều trị bằng cephalotin, cefoxitin	Tạo màu không phải creatinin
Dùng các thuốc khác: aspirin, cimetidin, trimethoprim	Ức chế sự tiết creatinin của ống thận
Làm hạ	
Lớn tuổi	Giảm khối cơ sinh lý
Gầy mòn	Giảm khối cơ bệnh lý
Bệnh gan	Giảm tổng hợp creatinin từ gan và gầy mòn

Bảng 5- 3. Các hoàn cảnh làm ảnh hưởng nồng độ urê máu không phụ thuộc vào mức lọc cầu thận

Tăng urê máu
Giảm khối lượng tuần hoàn hữu hiệu (tăng nitơ máu trước thận)
Tình trạng tăng dị hóa
Ăn nhiều protid.
Xuất huyết tiêu hóa
Dùng corticoid và tetracyclin
Hạ urê máu
Bệnh gan
Suy dinh dưỡng
Thiếu máu hồng cầu hình liềm.

CÁC XÉT NGHIỆM GHI HÌNH THẬN

Phóng xạ đồ

Có thể đo chức năng thận bằng xét nghiệm hạt nhân phóng xạ. Người ta thường đánh giá chức năng lọc của cầu thận bằng chất phóng xạ acid penta acetic diethylenetriamin technetium (99^{m}Tc- DTPA) vì chất này được lọc tự do qua cầu thận và không bị tái hấp thu. Còn technitium dimer-captosuccinat (99^{m}Tc- DMSA) gắn với ống thận nên có thể dùng để đánh giá phần thận còn chức năng. Orthoiodohippurat được bài tiết vào ống thận nên được dùng để đánh giá lưu lượng huyết tương qua thận. Những chỉ định của phóng xạ đồ thận là để đánh giá chức năng và lưu lượng thận, đánh giá chức năng thận riêng rẽ từng bên, để xác định xem phần thận trong khối tổn thương còn chức năng hay không, để phát hiện ra sự tắc nghẽn và để đánh giá bệnh mạch thận.

Trong hoại tử ống thận cấp tính hoặc suy thận giai đoạn cuối, cả lưu lượng và chức năng thận đều giảm. Nếu có sự giảm lưu lượng của một thận thì chứng tỏ có tắc nghẽn động mạch thận bên đó. Để xác định khả năng có hẹp động mạch thận, người ta thường làm xét nghiệm cả khi có dùng và không dùng các thuốc ức chế men chuyển captopril (xem chương 10 tập I).

Siêu âm thận

Siêu âm là phương pháp đánh giá hình thái thận không gây chảy máu, cho phép phân biệt phần vỏ, phần tủy thận, các đài thận và hệ thống ống

góp hay niệu quản bị giãn. Khi kích thước thận có chiều dài dưới 9 cm thì chỉ ra bệnh thận mạn không hồi phục. Trong bệnh thận một bên, có thể thấy có sự chênh lệch kích thước thận đến hơn 1,5 cm. Ngoài ra, siêu âm thận còn được chỉ định để phát hiện sàng lọc ứ nước thận, xác định thương tổn choán chỗ ở thận, phát hiện sàng lọc bệnh thận đa nang di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, để đánh giá hố quanh thận, để xác định vị trí thận khi muốn làm thủ thuật gây chảy máu qua da như sinh thiết thận hoặc dẫn lưu thận và để đánh giá sự ứ đọng nước tiểu trong bàng quang sau khi đái.

Chụp đường tiết niệu có cản quang tiêm tĩnh mạch

Chụp đường tiết niệu bằng tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch (intravenous pyelogram - IVP) là thủ thuật cơ bản được dùng từ nhiều năm nay để đánh giá hệ thống đường dẫn niệu vì nó cho phép đánh giá cả thận, niệu quản và bàng quang. Chất cản quang được lọc và bài tiết qua thận bình thường tạo nên hình ảnh thận đồ của nhu mô thận. Khi chất cản quang xuống hệ thống đài bể thận sẽ cho ta hình ảnh đài- bể thận. Ngoài ra, xét nghiệm này còn cho phép phân biệt chức năng giữa hai thận bằng cách đánh giá thời gian xuất hiện bóng thận ở từng bên.

Vì cần tiêm chất cản quang vào tĩnh mạch, nên IVP có chống chỉ định tương đối khi bệnh nhân có nhiều nguy cơ bị suy thận cấp (như tiểu đường có creatinin máu > 20 mg/L, giảm thể tích tuần hoàn nặng, suy thận trước thận); khi suy thận mạn có creatinin máu > 50 mg/L, trong bệnh đa u tủy xương IVP được chỉ định để đánh giá chi tiết hình ảnh đài bể thận, đánh giá hình thể và kích thước thận, phát hiện và định vị trí của sỏi thận, và đánh giá chức năng thận. Ngày nay, trong nhiều tình huống lâm sàng, siêu âm đã được sử dụng thay cho IVP.

Chụp cắt lớp vi tính

Chụp cắt lớp vi tính là cần thiết khi có các hình ảnh bệnh lý đã được xác định bằng siêu âm hoặc chụp có cản quang tĩnh mạch. Thông thường thì vẫn cần dùng chất cản quang, nhưng trong một số trường hợp, như cần phát hiện sỏi hoặc chảy máu thận, người ta không dùng chất cản quang. Vì chất cản quang được lọc từ các cầu thận về tập trung tại các ống thận, nên làm nhìn rõ thêm nhu mô thận, làm thấy rõ hơn nếu có các nang hoặc tổ chức ác tính trong thận, đồng thời cho phép thấy mạch máu và niệu quản rõ hơn. Chụp cắt lớp vi tính đặc biệt có ích khi cần đánh giá các tổn thương nang hoặc khối chắc ở thận hoặc ở hố quanh thận, nhất là nếu hình ảnh siêu âm không thật rõ ràng.

Chụp cộng hưởng từ (MRI)

Cộng hưởng từ cho phép phân biệt rất rõ vùng vỏ và tủy thận. Mất chức năng vỏ- tủy thận trong các bệnh như viêm cầu thận, ứ nước thận, tắc mạch thận, suy thận MRI đều thấy rõ trên MRI. Các nang thận thấy trên CTscan cũng thấy rõ trên MRI, còn đối với một số khối u chắc, MRI cho kết quả tốt hơn CTscan. MRI được dùng bổ sung hoặc thay thế CT để phân giai đoạn ung thư tế bào thận, thay thế hoàn toàn CT khi đánh giá choán chỗ ở thận, đặc biệt là khi có chống chỉ định dùng thuốc cản quang nên không chụp CT được. Với tuyến thượng thận, MRI thấy rất rõ.

Chụp động mạch và chụp tĩnh mạch thận

Chụp động mạch thận rất cần để đánh giá các tổn thương gây hẹp mạch do xơ vữa hoặc do loạn sản xơ, phình mạch, viêm mạch, tổn thương thận do khối u. Chụp tĩnh mạch thận có ích trong chẩn đoán tắc tĩnh mạch do huyết khối.

SINH THIẾT THẬN

Sinh thiết bằng chọc kim qua da có thể cần thiết cho chẩn đoán, đánh giá tiên lượng, theo dõi tiến triển bệnh, chọn liệu pháp thích hợp nhất. Các chỉ định chủ yếu gồm: (1) suy thận cấp kéo dài và nguyên nhân không rõ ràng; (2) hội chứng thận hư nghi ngờ có tổn thương cầu thận tiên phát; (3) protein niệu > 2g/ngày/1,73 m^2 da và xét nghiệm cặn nước tiểu bất thường dù có rối loạn chức năng thận hay không; (4) đái máu có protein niệu và tế bào niệu bất thường; (5) trong bệnh hệ thống có rối loạn chức năng thận, như bệnh lupus ban đỏ, hội chứng Goodpasture, hội chứng Wegener, để khẳng định mức độ lan rộng của tổn thương thận và hướng dẫn điều trị; (6) nghi ngờ thải thận ghép, cần phân biệt thải ghép với các nguyên nhân suy thận cấp khác và hướng dẫn điều trị. Các chống chỉ định sinh thiết thận gồm thận lạc chỗ hay một thận đơn độc, thận móng ngựa, các bệnh rối loạn đông máu nặng, cao huyết áp khó điều trị, nhiễm khuẩn thận, ung thư thận, thận ứ nước, suy thận giai đoạn cuối, các dị dạng bẩm sinh, hoặc bệnh nhân từ chối.

Khi cần có tổ chức thận để chẩn đoán và tìm cách điều trị, mà không sinh thiết bằng kim qua da được, cần sinh thiết mở dưới gây mê.

SUY THẬN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng urê hoặc creatinin máu đột ngột.
- Thường có thiểu niệu kèm theo.
- Các dấu hiệu và triệu chứng tuỳ thuộc vào các nguyên nhân.

Nhận định chung

Suy thận cấp (STC) là một tình trạng hay gặp. Khoảng 5% bệnh nhân vào viện và 30% bệnh nhân tại khoa hồi sức có suy thận cấp, và 2- 5% bệnh nhân đã nhập viện sẽ có suy thận. Suy thận cấp được định nghĩa là tình trạng giảm chức năng thận một cách đột ngột, làm mất khả năng duy trì cân bằng nước, điện giải và đào thải các chất thải của cơ thể. Creatinin huyết thanh là chất đánh giá thuận tiện. Khi thận mất chức năng, creatinin huyết thanh sẽ tăng nhanh khoảng 10- 15 mg/L/ngày.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các dấu hiệu gặp trong suy thận cấp chủ yếu là do hậu quả của tăng urê máu và các nguyên nhân gây suy thận. Tăng urê máu gây buồn nôn, nôn, mệt thiu, rối loạn cảm giác. Ít khi có cao huyết áp, nhưng rối loạn cân bằng dịch rất hay gặp: giảm khối lượng tuần hoàn thường thấy trong suy thận trước thận, còn trong suy thận tại thận hoặc sau thận lại thường có tăng khối lượng tuần hoàn. Tràn dịch màng ngoài tim hay gặp khi có tăng nitơ máu, và có thể nghe được tiếng cọ màng ngoài tim. Đôi khi tràn dịch màng tim có thể gây chèn ép tim cấp. Có thể gặp loạn nhịp tim, nhất là khi tăng kali máu. Khi có tăng khối lượng tuần hoàn, có thể nghe thấy ran ở phổi. Có thể gặp cả các biểu hiện tiêu hóa kiểu đau bụng lan tỏa, tắc ruột cơ năng, rối loạn chức năng tiểu cầu, nên bệnh nhân dễ bị xuất huyết. Khám thần kinh có thể thấy có những biểu hiện bệnh não như lú lẫn, loạn giữ tư thế. Nếu không được điều trị đúng cách, sẽ xuất hiện co giật do rối loạn nước, điện giải, tetani và dị cảm quanh miệng do hạ calci máu và là hậu quả của sự ứ đọng phospho máu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Tăng nitơ urê máu và creatinin máu, đôi khi khó phân biệt do suy thận cấp hay suy thận mạn (STM) (xem bảng 5- 4). Tăng kali máu do mất khả năng đào thải kali của thận. Toan chuyển hóa có khoảng trống anion (do giảm khả năng đào thải các acid hữu cơ) càng làm tăng nhanh thêm kali máu do toan máu làm tăng kali từ nội bào ra ngoại bào. Tăng phosphat máu do ống thận mất khả năng đào thải và do tăng dị hóa của cơ thể. Hạ calci máu lắng đọng các phức hợp calci- phosphat lan tỏa, nhất là khi tích số giữa calci và phosphat máu vượt quá 700 mg/L.Thiếu máu có thể gặp do giảm khả năng sinh erythropoietin. Hay gặp rối loạn chức năng tiểu cầu.

Phân loại và bệnh nguyên

Suy thận cấp có thể được phân thành 3 nhóm (1) Tăng nitơ máu nguyên nhân trước thận, (2) Suy thận tại thận; và (3) Tăng nitơ máu nguyên nhân sau thận. Việc nhận biết nguyên nhân suy thận là bước đầu tiên trong quá trình xử trí bệnh nhân suy thận (bảng 5- 4).

A. Tăng nitơ máu do nguyên nhân trước thận

Đây là nguyên nhân hay gặp nhất của suy thận cấp, do giảm tưới máu thận. Tình trạng này có thể mất nhanh nếu lưu lượng máu qua thận được tái lập trở lại và nhu mô thận không bị tổn thương. Nếu thiếu máu thận kéo dài sẽ gây thiếu máu tổ chức thận và gây suy thận tại thận.

Bảng 5- 4. Phân loại và chẩn đoán phân biệt suy thận

	Tăng nitơ máu trước thận	Tăng nitơ máu sau thận	Suy thận tại thận		
			Hoại tử thận (thiếu hoặc vô niệu)	Viêm cầu thận cấp	Viêm thận kẽ cấp
Nguyên nhân	Giảm khối lượng tuần hoàn, suy tim sung huyết	Tắc đường tiết niệu	Hạ huyết áp, các chất độc thận	Liên cầu khuẩn, Bệnh tạo keo mạch máu	Phản ứng dị ứng, phản ứng thuốc
Tỷ lệ Nitơ urê máu / Creatinin máu	20 / 1 >	20 / 1 >	20 / 1 <	20 / 1 >	20 / 1 <
Nồng độ Na niệu (mEq/L)	< 20	Thay đổi	> 20	< 20	Thay đổi
Phân số bài xuất Na (%)	< 1	> 1	> 1	< 1	< 1, > 1
Độ thẩm thấu niệu (mosm/kg)	> 500	< 400	200-300	> 500	Thay đổi
Cặn nước tiểu	Trụ trong	- Bình thường - Trụ niệu - Hồng cầu - Bạch cầu	Trụ hạt Tế bào ống thận	Tế bào thận Trụ hồng cầu Trụ tế bào	Bạch cầu Trụ bạch cầu ± bạch cầu ưa acid

Giảm tưới máu thận có thể theo 3 cách: (1) giảm thể tích lòng mạch; (2) rối loạn sức cản mạch máu; (3) giảm cung lượng tim. Các nguyên nhân chủ yếu thường là xuất huyết, mất dịch qua đường tiêu hóa, mất nước, dùng lợi niệu quá mức, ứ dịch trong khoang ngoại bào, viêm tụy cấp, bỏng nặng, viêm phúc mạc, chấn thương.

Rối loạn sức cản mạch máu xảy ra thường xuyên trong nhiễm khuẩn nặng, phản vệ, gây mê, dùng các thuốc làm giảm hậu gánh. Các thuốc ức chế men chuyển làm giảm sức cản các tiểu động mạch đi mạnh hơn giảm sức cản tiểu động mạch đến nên có thể làm giảm mức lọc cầu thận. Các thuốc chống viêm không thuộc nhóm corticoid làm mất khả năng giãn các tiểu động mạch đến của đám rối mạch cầu thận do tác động của prostaglandin, nên làm giảm tưới máu cầu thận gây tổn thương thận nặng. Epinephrin, norepinephrin, các thuốc gây mê và cyclosporin cũng gây co mạch thận. Hẹp động mạch thận làm tăng sức cản mạch thận, gây giảm tưới máu thận.

Giảm cung lượng tim gây giảm thể tích lưu thông hữu hiệu, thường gặp trong sốc do tim, suy tim sung huyết, nghẽn mạch phổi, chèn ép tim do tràn dịch màng tim. Loạn nhịp tim và các bệnh van tim cũng gây tác động lên cung lượng tim. Trong khoa hồi sức, việc sử dụng máy thở áp lực dương cũng thường cản trở máu về tim làm giảm cung lượng tim.

Khi khả năng lọc của cầu thận giảm đột ngột, cần xác định xem suy thận là trước hay ngay tại thận, thông qua việc hỏi bệnh, khám lâm sàng tỷ mỷ và xét nghiệm nước tiểu. Tỷ lệ nitơ urê máu/ creatinin máu vượt quá con số 20/1 trong suy thận trước thận do tăng tái hấp thu urê của thận. Phân số đào thải natri cũng rất có ích. Khi mức lọc cầu thận giảm, thận sẽ tăng tái hấp thu muối và nước nếu không do tổn thương tại ống thận. Vì vậy, bệnh nhân có suy thận trước thận thường có phân số đào thải natri thấp (< 1%). Bằng công thức sau đây, việc xác định nguyên nhân thiểu niệu được đánh giá chính xác hơn các nguyên nhân không gây thiểu niệu, vì lúc này thận không hào nước và muối như trong bệnh không thiểu niệu (thiểu niệu được xác định khi lượng nước tiểu 24 giờ < 500 ml). Ngoài ra, dùng các thuốc lợi niệu cũng làm tăng thải natri qua nước tiểu. Vì vậy, nếu phân số đào thải natri (Fe_{Na}) cao trong 24 giờ đầu kể từ khi dùng thuốc lợi niệu thì nguyên nhân suy thận cấp rất khó đoán trước. Cũng cần lưu ý rằng: suy thận cấp do viêm cầu thận cũng có thể có Fe_{Na} thấp, vì không có sự hư biến chức năng tái hấp thu natri và chức năng của ống thận vẫn bình thường.

Điều trị suy thận trước thận chủ yếu là giải quyết nguyên nhân, và đánh giá cẩn thận tình trạng thể tích máu, chức năng tim, các thuốc đang dùng.

Hồi phục mức lọc cầu thận nhanh chóng có thể giúp chức năng thận trở về bình thường sau 1- 2 ngày.

Phân số bài xuất (đào thải) natri được tính theo công thức:

$$Fe_{Na} = \frac{\text{Nồng độ natri niệu/ nồng độ natri máu}}{\text{Nồng độ creatinin niệu/ nồng độ creatinin máu}}$$

B. Tăng nitơ máu sau thận

Đây là tình trạng ít gặp nhất trong suy thận cấp, thường chỉ gặp khoảng 5% các trường hợp suy thận, do luồng nước tiểu bị tắc từ cả hai thận, làm tăng áp lực thủy tĩnh trong tiểu cầu thận, gây giảm mức lọc của cầu thận.

Các nguyên nhân thông thường gồm tắc niệu đạo, tắc hoặc rối loạn chức năng bàng quang, tắc niệu quản hoặc đài bể thận. Ở nam giới, phì đại tiền liệt tuyến là nguyên nhân thường gặp nhất. Ung thư bàng quang, tiền liệt tuyến, cổ tử cung và các bệnh lý sau phúc mạc cùng bàng quang thần kinh cũng có thể gây tắc. Sỏi niệu quản hai bên, sỏi niệu đạo và hoại tử u nhú là nguyên nhân ít gặp. Ở người chỉ có một thận, nếu tắc niệu quản bên đó sẽ gây suy thận sau thận.

Bệnh nhân có thể bị vô niệu hoặc ngược lại là đa niệu kèm đau bụng dưới. Tắc có thể thường xuyên hoặc từng đợt. Khám thực thể có thể phát hiện phì đại tuyến tiền liệt, bàng quang giãn to, hoặc có khối u vùng tiểu khung.

Xét nghiệm lúc đầu thấy tăng nồng độ thẩm thấu niệu, natri niệu thấp, tỷ lệ urê/ creatinin máu cao và phân số đào thải natri thấp. Các chỉ số này giống suy thận trước thận, vì chưa có tổn thương nhu mô thận lan rộng. Vài ngày sau, sẽ xuất hiện tăng natri niệu khi thận suy, mất khả năng cô đặc nước tiểu nên xuất hiện hiện tượng đẳng niệu. Xét nghiệm cặn nước tiểu thường ít có biểu hiện cho tới khi có tổn thương nhu mô thận.

Bệnh nhân có suy thận sau thận cần được thông bàng quang. Lượng nước tiểu tồn dư sau khi thông có thể nhiều, hoặc khi thông có thể có rất nhiều nước tiểu do làm thông được chỗ tắc. Thường thì các bệnh nhân này sẽ có một giai đoạn đa niệu sau khi hết tắc, nên cần theo dõi và xử trí mất nước nếu có.

Các bệnh nhân này cũng cần được khám siêu âm hệ thận tiết niệu để phát hiện nơi tắc. Hình ảnh thận ứ nước cho phép khẳng định suy thận sau thận. Dù đây là loại nguyên nhân suy thận cấp ít gặp, nhưng cũng cần nghĩ đến, nhất là ở nam giới có phì đại tuyến tiền liệt và bệnh nhân đang dùng

các thuốc kháng cholinergic. Điều trị kịp thời bằng thông hoặc đặt giá đỡ (stent) có thể nhanh chóng giải quyết hoàn toàn suy thận.

C. Suy thận tại thận

Suy thận tại thận chiếm 40- 45% trường hợp suy thận cấp. Rối loạn chức năng nhu mô thận (tại thận) được khẳng định sau khi đã loại trừ được các nguyên nhân gây suy thận trước hoặc sau thận. Các vị trí thường bị tổn thương nhất là ống thận, tổ chức kẽ, hệ mạch thận và cầu thận.

HOẠI TỬ ỐNG THẬN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Suy thận cấp
- Phân số đào thải natri (Fe_{Na}) > 1%
- Cặn nước tiểu có trụ hạt sắc tố và các tế bào biểu mô ống thận.

Nhận định chung

Suy thận cấp do tổn thương ống thận được gọi là hoại tử ống thận cấp, chiếm khoảng 85% trường hợp suy thận cấp tại thận. Hai nguyên nhân chủ yếu nhất là thiếu máu tổ chức thận và các chất gây độc thận. Thiếu máu tổ chức thận thường do giảm tưới máu thận, và thường có hiện tượng tăng nitơ trước thận đi trước. Suy thận cấp do thiếu máu tổ chức thận có đặc điểm là không những chỉ giảm mức lọc cầu thận mà còn do không đủ lượng máu để duy trì sự sống của các tế bào nhu mô thận. Thường gặp trong bệnh cảnh hạ huyết áp hoặc hạ oxy máu kéo dài như mất nước nặng, sốc, nhiễm khuẩn nặng. Các thủ thuật ngoại khoa nặng có thể gây các đợt giảm tưới máu kéo dài phối hợp với tác dụng co mạch của các thuốc gây mê.

Nguyên nhân chủ yếu khác của hoại tử ống thận cấp là do tiếp xúc với các chất gây độc thận. Các chất gây độc thận ngoại sinh thường gây tổn thương nặng hơn các chất độc nội sinh.

A. Các chất gây độc thận ngoại sinh

Dùng các thuốc kháng sinh độc cho thận phải được theo dõi chặt chẽ. Có đến 25% bệnh nhân nằm viện được điều trị bằng aminoglycosid bị ít nhiều hoại tử ống thận cấp. Suy thận không thiểu niệu xảy ra điển hình sau

5- 10 ngày dùng thuốc. Tổn thương thận tiềm tàng, mất nước, tuổi cao là những yếu tố thuận lợi gây suy thận trong trường hợp này. Việc theo dõi nồng độ đỉnh và nồng độ đáy là rất quan trọng, tuy nhiên nồng độ đáy có giá trị tiên lượng cao hơn. Trong nhóm aminoglycosid, gentamicin là thuốc độc thận nhất, và tobramycin là ít độc nhất. Amphotericin B gây độc thận sau khi dùng được 2- 3 gam. Thuốc này gây co mạch thận mạnh, làm tổn thương ống lượn xa và có thể gây nhiễm toan do ống lượn xa, đái nhạt do thận và hạ kali máu. Vancomycin, acyclovir và nhiều thuốc nhóm cephalosporin cũng có thể gây hoại tử ống thận cấp.

Các chất cản quang cũng có thể gây độc thận trực tiếp, còn các yếu tố thuận lợi gây bệnh ở đây là tuổi cao, bệnh thận có sẵn (creatinin máu > 50 mg/L), giảm khối lượng tuần hoàn, đái tháo đường có suy thận (creatinin máu > 20 mg/L), liều thuốc cản quang cao nhắc lại, và mới tiếp xúc với những chất gây độc thận khác. Để hạn chế độc thận, nồng độ creatinin máu phải dưới 20 mg/L, và phải hạn chê liều tích lũy. Thường biểu hiện ngộ độc thận xuất hiện trong vòng 24 giờ đầu sau khi chụp có cản quang cao, các thuốc loại không phân ly thành ion có thể đỡ độc thận hơn nhưng chưa chứng minh được qua thử nghiệm ngẫu nhiên. Cần chú ý phòng độc thận khi dùng thuốc cản quang. Bệnh nhân phải được truyền dung dịch muối 4,5 phần nghìn, với lượng dịch là 1 lít trong 12 giờ trước và sau khi tiêm chất cản quang. Cần theo dõi sát và đề phòng quá tải khi truyền lượng dịch lớn như vậy, nhất là đối với bệnh nhân đã có bệnh thận từ trước hoặc đang có suy tim. Cả mannitol và furosemid đều không có tác dụng hơn dung dịch muối. Cần tránh dùng các chất độc thận khác trong những ngày trước và sau tiêm thuốc cản quang.

Độc tính của cyclosporin tùy thuộc liều. Thuốc này gây rối loạn chức năng ống lượn xa do gây co mạch mạnh; cần theo dõi sát nồng độ thuốc để tránh độc thận do quá liều. Đối với người ghép thận đang dùng cyclosporin chống thải ghép, thường phải sinh thiết thận để phân biệt hiện tượng thải ghép với độc thận do thuốc. Thường thì chức năng thận cải thiện sau khi giảm liều hoặc ngừng thuốc.

Các chất độc thận ngoại sinh khác gồm các thuốc chống ung thư như cisplatin, và các kim loại nặng như thủy ngân, cadmi và asen.

B. Các chất độc thận nội sinh

Các chất nội sinh gây độc cho thận gồm những sản phẩm có chứa nhân hem, acid uric, và các protein bất thường. Myoglobin là sản phẩm của hiện

tượng tiêu cơ vân gây hoại tử cấp ống thận. Khi cơ bị hoại tử cũng giải phóng ra một lượng lớn myoglobin và sẽ được lọc tự do qua màng đáy cầu thận, và sẽ được tái hấp thu ở ống thận, gây tổn thương trực tiếp ống thận. Tắc ống lượn xa do các trụ sắc tố cũng có thể gây tổn thương ống thận. Đây là kiểu suy thận cấp sau hội chứng vùi lấp, do hoại tử cơ khi hôn mê kéo dài, co giật kéo dài hoặc nghiện rượu. Mất nước và nhiễm toan tạo điều kiện thuận lợi cho hiện tượng suy thận cấp do myoglobulin. Bệnh nhân có thể phàn nàn là đau cơ và thường có những dấu hiệu chấn thương cơ. Khi nồng độ men creatinin kinase huyết thanh vượt quá 50 000- 100 000 đơn vị/L, thường là có hiện tượng tiêu cơ vân nặng trên lâm sàng. Phần globin của phân tử myoglobin thường gây nhầm là có hemoglobin niệu nếu dùng giấy thử trên lâm sàng, vì nước tiểu cũng có màu nâu sẫm và không thấy có hồng cầu. Khi tiêu tế bào cơ, bệnh nhân thường có tăng kali máu, tăng phosphat và acid uric máu. Điều trị quan trọng nhất là truyền dịch, phối hợp thêm với mannitol, lợi niệu và kiềm hóa nước tiểu, nhưng thường kết quả không hơn so với truyền dịch đơn thuần.

Khi trong máu có một lượng lớn hemoglobin cũng gây bệnh cảnh tương tự như trong myoglobin, tức là hoại tử cấp ống thận. Hay gặp nhất là tan máu nặng do phản ứng khi truyền máu và thiếu máu huyết tán cấp. Điều trị chủ yếu cũng là truyền nhiều dịch và loại bỏ hay điều trị nguyên nhân.

Tăng acid uric máu hay gặp khi có hiện tượng tăng tiêu hủy hoặc chuyển đổi lượng tế bào. U tế bào mầm và hóa trị liệu chống bệnh bạch cầu và u lympho là các nguyên nhân phổ biến nhất. Suy thận cấp là do lắng đọng các tinh thể acid uric trong các tế bào ống thận. Thường nồng độ acid uric máu cao trên 200 mg/L.

Protein nhiệt tán (Bence Jones) trong bệnh đa u tủy xương cũng có thể vừa gây tắc vừa gây độc trực tiếp ống thận. Ngoài ra, bệnh còn gây những biến chứng khác tại thận là do hậu quả của tăng calci máu và tăng độ nhớt máu do rối loạn tương bào.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Là bệnh cảnh suy thận cấp kể trên.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu chứng tỏ có tổn thương ống thận cấp tính. Nước tiểu có thể có màu nâu bùn. Soi nước tiểu có thể thấy có nhiều trụ hạt sắc tố (còn gọi là trụ nâu bùn) và nhất là các trụ liên bào và nhiều liên bào ống thận.

Điều trị

Mục đích việc điều trị là để thúc đẩy quá trình hồi phục và tránh các biến chứng.

Cần áp dụng các biện pháp dự phòng để tránh quá tải dịch và tăng kali máu. Cần hạn chế dịch, muối và kali. Có thể cần đến liều rất cao thuốc lợi niệu quai (ví dụ furosemid liều từ 20 đến 120 mg, ngày 2 lần) để gây lợi niệu. Liều cao này có thể gây ra tác dụng phụ là điếc. Cần cung cấp đủ năng lượng để tránh tăng dị hóa cơ thể. Chế độ ăn có chứa 0,6 g đạm cho mỗi kg cơ thể có thể tránh được toan chuyển hóa. Tăng phosphat và hạ calci máu có thể hạn chế được nhờ chế độ ăn và dùng các chất gắn phosphat như hydroxid nhôm, 500 mg uống ngày 3 lần trong một thời gian ngắn, và carbonat calci, 500- 1500 mg/lần, ngày uống 3 lần. Có thể gặp tăng magnesi máu do giảm đào thải magnesi tại ống thận. Dùng các thuốc chống toan và các thuốc tẩy có chứa magnesi là chống chỉ định trong bệnh cảnh này. Việc dùng các thuốc, đặc biệt là thuốc chủ yếu đào thải bằng đường thận, cần được điều chỉnh liều theo mức độ tổn thương chức năng thận.

Chỉ định lọc máu ngoài thận do hoại tử cấp ống thận hoặc do các nguyên nhân tại thận là: Rối loạn điện giải đe doạ tính mạng (đặc biệt là tăng kali máu), quá tải dịch nhiều và không đáp ứng với điều trị bằng lợi niệu, nhiễm toan nặng đe dọa tính mạng, có các biến chứng của tình trạng urê huyết (ví dụ bệnh não, co giật).

Nhiều chiến lược nhằm chuyển từ tình trạng hoại tử ống thận cấp thiểu niệu thành không thiểu niệu đã được sử dụng, với ý tưởng là sự thay đổi này sẽ làm cải thiện tiên lượng bệnh. Các thuốc thường dùng là lợi niệu quai, manitol và dopamin liều nhỏ. Dù trên thực nghiệm thấy có một số tác dụng, nhưng những tác dụng này chưa xuất hiện khi điều trị ở người.

Tiến triển và tiên lượng

Diễn biến lâm sàng của hoại tử cấp ống thận thường qua 3 giai đoạn:

1: Tổn thương ban đầu.

2: Giai đoạn duy trì: thể hiện dưới dạng thiểu niệu (< 400 ml nước tiểu trong 24 giờ) hoặc bình niệu (lượng nước tiểu bình thường). Vì hoại tử ống thận mà có lượng nước tiểu bình thường thì tiên lượng tốt hơn, nên người ta thường tìm cách chuyển thiểu niệu thành ra bình niệu bằng cách dùng các lợi niệu thẩm thấu hoặc dùng dopamin liều thấp, nhưng thực tế không thấy kết quả tốt hơn. Thời gian trung bình giai đoạn này là từ 1 đến 3 tuần, nhưng một số trường hợp có thể kéo dài hơn. Sửa chữa ở mức tế bào và loại bỏ dần các tổ chức hoại tử ống thận xảy ra trong giai đoạn này.

3: Giai đoạn hồi phục, được báo hiệu bằng đái nhiều; mức lọc cầu thận tăng dần và creatinin máu giảm dần.

Tỷ lệ tử vong của suy thận cấp thay đổi từ 20 đến 50% trong các cơ sở nội khoa, và có thể đến 70% tại các cơ sở ngoại khoa. Tuổi càng cao, bệnh nguyên càng nặng, càng nhiều bộ phận bị tổn thương một lúc thì tỷ lệ tử vong càng cao. Nguyên nhân tử vong hàng đầu là nhiễm khuẩn, rối loạn cân bằng dịch và điện giải và các bệnh nguyên nặng lên. Từ 20 năm nay tỷ lệ tử vong vẫn không thay đổi, điều này nói lên vai trò quan trọng của việc phòng tránh suy thận cấp.

VIÊM THẬN KẼ

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt
- Ban dạng dát sẩn thoáng qua
- Suy thận cấp
- Đái máu, đôi khi đái mủ (có cả bạch cầu ái toan) và trụ bạch cầu.

Nhận định chung

Viêm thận kẽ chiếm khoảng 10- 15% số trường hợp suy thận cấp tại thận. Hiện tượng đáp ứng viêm, phù nề và có thể có cả tổn thương tế bào ống thận là dấu hiệu mô học điển hình. Các phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào mạnh mẽ hơn đáp ứng dịch thể. Các lympho T có thể gây tổn thương trực tiếp hoặc giải phóng các lymphokin làm lôi kéo các tế bào viêm và các tế bào đơn nhân.

Dù thuốc là nguyên nhân của trên 70% trường hợp, viêm thận kẽ cấp tính cũng có thể xảy ra trong các bệnh nhiễm khuẩn và các tình trạng rối loạn miễn dịch, và nhiều khi nguyên nhân không biết rõ. Các thuốc thủ phạm chính gồm penicillin, cephalosporin, sulfamid, các thuốc lợi niệu có sulfamid, các thuốc kháng viêm nhóm không corticoid, rifampicin, phenytoin và allopurinol. Các nguyên nhân nhiễm khuẩn là nhiễm liên cầu, các bệnh do leptospira, cytomegalovirus, histoplasma, rickettsia gây bệnh núi đá rải rác. Các rối loạn miễn dịch thường hay đi kèm với viêm cầu thận, nhưng các bệnh như lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjögren, bệnh sarcoid và bệnh tăng globulin lạnh máu cũng thường hay có viêm thận kẽ kèm theo.

Các biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng đặc trưng có thể là sốt (gặp trong hơn 80% trường hợp), ban da (25- 50%), đau khớp, tăng bạch cầu ái toan trong máu (trong 80% trường hợp). Nước tiểu có hồng cầu (95%), bạch cầu và trụ bạch cầu. Có thể có protein niệu, nhất là khi viêm thận kẽ do các thuốc kháng viêm không chứa corticoid gây nên. Có thể phát hiện được bạch cầu ái toan niệu bằng nhuộm Wright.

Điều trị và tiên lượng

Viêm thận kẽ cấp tính thường có tiên lượng tốt. Thường khỏi sau vài tuần đến vài tháng. Tuy nhiên, có đến 1/3 số trường hợp cần lọc máu ngoài thận trong khi chờ đợi thận hồi phục (xem những chỉ định của lọc máu ngoài thận ở trên). Ít khi bệnh tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối. Những yếu tố tiên lượng xấu là bệnh kéo dài và tuổi cao. Điều trị bao gồm các biện pháp hỗ trợ và loại bỏ nguyên nhân. Prednisolon liều cao, ngắn ngày (60 mg/ ngày trong 1- 2 tuần) có thể phải dùng trong những trường hợp viêm thận kẽ nặng do dị ứng thuốc.

VIÊM CẦU THẬN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đái máu, hồng cầu niệu biến dạng, trụ hồng cầu, protein niệu nhẹ
- Phù và cao huyết áp
- Suy thận cấp (STC)

Nhận định chung

Viêm cầu thận cấp (VCTC) là nguyên nhân gây stc hiếm gặp nhất, chiếm khoảng 5% số trường hợp STC. Về bệnh học, thấy các tổn thương cầu thận do viêm theo mức độ nặng sau đây: tăng sinh gian mạch, tăng sinh cục bộ và lan tỏa, tổn thương dạng liềm. Càng nhiều cầu thận bị tổn thương và mức độ càng nặng thì tiên lượng của bệnh nhân cũng kém khả quan.

Phân loại VCTC có thể dựa vào phân tích huyết thanh, mà các chất chính là tự kháng thể chống bào tương bạch cầu đa nhân trung tính (antineutrophil cytoplasmic autoantibodies - ANCA), tự kháng thể kháng màng đáy cầu thận (GBM) và một số chất khác mang dấu ấn của bệnh (hình 5- 1).

Thường thấy có lắng đọng phức hợp miễn dịch khi kháng nguyên nhiều hơn lượng kháng thể sản xuất ra. Các phức hợp này có xu hướng lưu hành trong máu. Nếu sản xuất quá nhiều kháng thể và các phức hợp kháng nguyên- kháng thể ngưng tập sẽ thấy hiện tượng thực bào và loại bỏ chất lắng đọng trong gan và lách do hệ thống thực bào đơn nhân đảm nhiệm. Những nguyên nhân chính thường gặp là: bệnh nhân do IgA (bệnh Berger), viêm cầu thận quanh và sau nhiễm khuẩn, viêm thận lupus, viêm cầu thận do globulin lạnh (thường gặp trong viêm gan virus B) và viêm cầu thận tăng sinh màng.

Viêm cầu thận cấp phối hợp với kháng thể chống màng đáy cầu thận có thể chỉ khu trú ở thận, hoặc kết hợp với xuất huyết phổi trong hội chứng Goodpasture. Tổn thương ở đây là do tự kháng thể chống chất collagen typ IV trong màng đáy cầu thận.

VCTC phối hợp với kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính (ANCA) là một dạng viêm mạch máu cỡ nhỏ, gây bệnh thận tiên phát và thứ phát mà không có sự lắng đọng phức hợp miễn dịch trực tiếp hoặc sự gắn kháng thể. Bệnh này có lẽ là do cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào. Bệnh tổ chức hạt lan tỏa của Wegener là bệnh viêm hoại tử toàn bộ các tiểu động và tĩnh mạch kèm theo sự hình thành u hạt trong và ngoài mạch máu. Ngoài viêm cầu thận, những bệnh nhân này còn có các biểu hiện bệnh tại da, phổi và đường hô hấp trên. Kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính vừa đặc hiệu (88%) vừa nhạy(95%) để chẩn đoán bệnh này. Bệnh Churg- Strauss, còn gọi là bệnh "viêm mạch dị ứng tăng sinh lan tỏa tổ chức hạt" thường phối hợp với bệnh hen nặng và tăng bạch cầu ái toan trong máu. Vệt quanh nhân (P- ANCA) là điểm chung. Viêm đa mạch máu vi thể cũng là một bệnh viêm mạch miễn dịch kín đáo khác gây VCTC.

VCTC phối hợp với kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính và kháng thể kháng màng đáy cầu thận có thể tiến triển tới VCT dạng hình liềm và thường có tiên lượng xấu, trừ khi được điều trị sớm. Cả hai bệnh cùng được mô tả đầy đủ dưới đây.

Các nguyên nhân do mạch máu khác của VCTC là tăng huyết áp ác tính, các bệnh lý vi mạch huyết khối như hội chứng urê huyết- huyết tán (chương 10) và xuất huyết giảm tiểu cầu tắc mạch (chương 12).

Các biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Bệnh nhân bị VCTC có thể biểu hiện như hội chứng viêm thận. Có thể gặp phù, cao huyết áp, kết quả xét nghiệm nước tiểu bất thường. Phù thường xuất hiện ở những chỗ tổ chức lỏng lẻo như mí mắt chẳng hạn. Nước tiểu có các biểu hiện chứng tỏ tổn thương cầu thận là hồng cầu, trụ, protein niệu vừa phải (thường < 2g/ngày). Nếu ống thận không bị ảnh hưởng, phân bố đào thải natri (Fe_{Na}) sẽ bình thường.

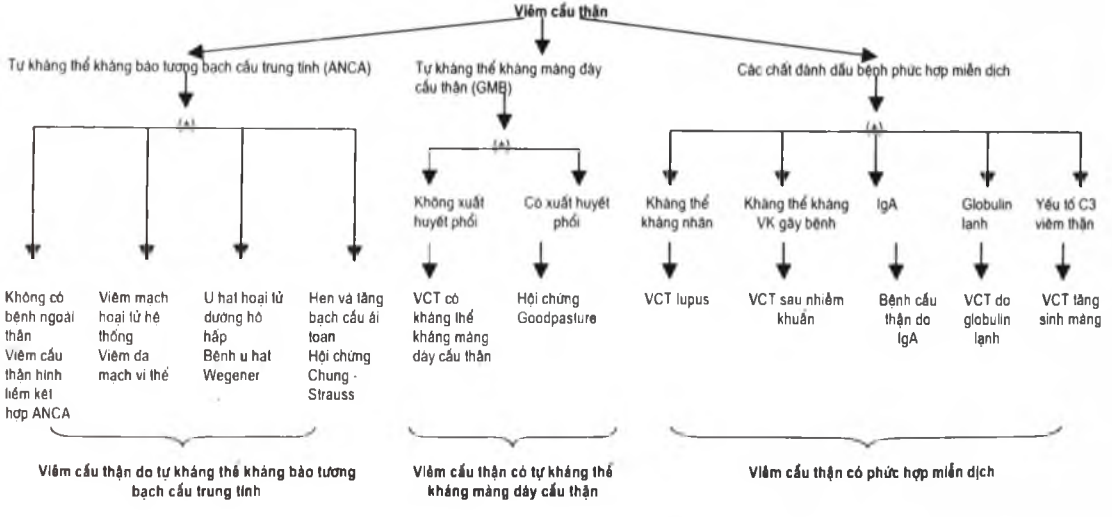
B. Các biểu hiện cận lâm sàng

Xét nghiệm vi thể và băng giấy cho thấy các chứng cớ của hồng cầu niệu, protein niệu, các thành phần tế bào như hồng cầu, bạch cầu, trụ niệu. Xét nghiệm nước tiểu 24 giờ cho phép xác định nồng độ protein niệu 24 giờ và mức độ rối loạn chức năng lọc của cầu thận qua creatinin niệu 24 giờ.

Các xét nghiệm khác là điện di protein niệu và protein máu, nhất là khi nghi ngờ có đa u tủy xương hoặc thoái hóa dạng bột, các thành phần bổ thể (C3, C4 CH50), chuẩn độ ASO, nồng độ kháng thể kháng màng đáy cầu thận, chuẩn độ ANCA, hiệu giá kháng thể kháng nhân, globulin lạnh và các thành phần xác định viêm gan, yếu tố viêm thận của C3, siêu âm thận và sinh thiết thận.

Điều trị

Tuỳ vào mức độ nặng và bản chất của bệnh, điều trị có thể dùng corticoid liều cao, hoặc các chất độc tế bào như cyclophosphamid. Có thể truyền thay huyết tương trong hội chứng Goodpasture. Điều trị và tiên lượng của từng bệnh cụ thể sẽ được trình bày dưới đây.



Hình 5-1. Huyết thanh chẩn đoán viêm cầu thận.
Được phép trích của JC. Falk R J : Primer of Kidney Diseases Academic Press, 1994

BỆNH THẬN MẠN TÍNH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng nitơ máu tiến triển hàng tháng đến hàng năm.
- Triệu chứng và dấu hiệu của hội chứng tăng urê máu kéo dài.
- Đa số trường hợp có tăng huyết áp
- Thường có tình trạng đẳng niệu và trụ lớn trong nước tiểu.
- Hình ảnh hai thận bé trên siêu âm có giá trị chẩn đoán xác định
- Các biểu hiện loạn sản xương do thận trên X quang khẳng định thêm chẩn đoán.

Nhận định chung

Hơn một nửa trường hợp suy thận mạn (STM) là do đái tháo đường (khoảng 30%) và tăng huyết áp (khoảng 25%). Viêm cầu thận, bệnh lý bàng quang và các bệnh khác của hệ tiết niệu chiếm khoảng 20- 25%. Còn lại khoảng 1/6 số bệnh nhân STM không rõ nguyên nhân. Các nguyên nhân chính của STM được thống kê trong bảng 5- 5. Tại Mỹ, vào năm 1995 có 68 000 người bắt đầu được lọc máu, nhưng tổng số người được lọc máu trong cả năm 1995 là 257 000 người.

Bệnh thận mạn ít khi hồi phục và thường dần dần dẫn đến tới giảm chức năng thận, thậm chí ngay cả khi các nguyên nhân ban đầu đã được loại bỏ. Sự giảm tổng lượng cầu thận làm phì đại các cầu thận còn lại, và như vậy, mức lọc cầu thận trở lại bình thường tức thời. Nhưng chính sự thích nghi tạm thời này lại làm tăng gánh nặng cho các cầu thận lành còn lại đó và dẫn đến xơ hóa các cầu thận này một cách nhanh chóng cùng với sự xơ hóa tổ chức kẽ. Ngược lại, ở người chỉ còn một thận do đã cho đi một thận, có sự giảm chức năng thận, nhưng thường không bị suy thận mạn. Phải mất đi một số lượng lớn cầu thận mới dẫn đến suy giảm dần dần chức năng thận do tổn thương.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng suy thận mạn thường phát triển từ từ và không đặc hiệu (bảng 5- 6). Nhiều người vẫn không có triệu chứng gì ngay cả khi suy thận

Bảng 5- 5. Các nguyên nhân chính của STM

Các bệnh lý cầu thận:

Các bệnh cầu thận tiên phát

1. Xơ hóa cầu thận cục bộ hoặc từng phần
2. Viêm cầu thận tăng sinh màng
3. Bệnh lý cầu thận IgA
4. Bệnh lý cầu thận màng

Các bệnh cầu thận thứ phát

1. Bệnh thận đái tháo đường
2. Thoái hóa dạng bột
3. Bệnh thận do lạm dụng heroin
4. Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn.
5. Bệnh mạch máu- tạo keo.
6. Bệnh thận do hồng cầu liềm

Các bệnh viêm ống thận tổ chức kẽ

Dị ứng thuốc

Kim loại nặng

Bệnh thận do các thuốc giảm đau

Viêm thận- bể thận mạn tính hoặc do luồng trào ngược

Vô căn

Các bệnh di truyền

Bệnh thận đa nang

Bệnh bàng quang thần kinh

Hội chứng Alport.

Các bệnh lý thận do tắc

Bệnh tuyến tiền liệt

Sỏi thận

U hoặc xơ sau phúc mạc

Bẩm sinh

Các bệnh mạch máu

Xơ thận do huyết áp cao

Hẹp động mạch thận

đã nặng (mức lọc < 10- 15 ml/phút). Các triệu chứng bao gồm mệt mỏi, yếu, mệt thiu. Thường hay có các biểu hiện đường tiêu hóa như chán ăn, buồn nôn, nôn, có vị kim loại trong miệng, nấc. Các biểu hiện thần kinh có thể gặp là kích thích, khó tập trung tư tưởng, mất ngủ, chân tay bồn chồn, xoắnvặn. Rất hay gặp ngứa và rất khó điều trị. Khi hội chứng urê huyết cao nặng dần sẽ giảm ham muốn tình dục, kinh nguyệt không đều, đau ngực do viêm màng ngoài tim, loạn cảm. Các triệu chứng ngộ độc thuốc, nhất là các thuốc được đào thải qua thận, càng tăng khi chức năng thận càng giảm (xem bảng 5- 7 về các liều dùng thuốc kháng sinh).

Bảng 5- 6. Các triệu chứng và dấu hiệu hội chứng tăng urê huyết

Bộ phận cơ quan	Triệu chứng	Dấu hiệu
Toàn trạng	Mệt, yếu	Dáng vẻ ủ rũ, bệnh mạn tính
Da	Ngứa, dễ thâm tím	Nhợt nhạt, gãi xước da, đám tụ máu,
Mũi họng		phù, khô da.
Mắt	Vị kim loại, chảy máu cam	Hơi thở khai
Phổi	Thở nhanh	Kết mạc nhợt
Tim mạch	Khó thở gắng sức	Dịch màng phổi, ran phổi
	Đau sau xương ức thì thở vào (viêm	Cao huyết áp, tim to, tiếng cọ màng tim
	màng ngoài tim)	
Tiêu hóa	Chán ăn, buồn nôn, nôn, nấc	
Sinh dục tiết niệu	Đái đêm, bất lực	Đảng niệu
Thần kinh - cơ	Ngọ ngoạy chân	
	Tê bì, chuột rút chân	
Thần kinh	Vật vã, mất khả năng tập trung,	Sững sờ, liệt rơi bàn tay cách hồi, giật
	giảm ham muốn tình dục	cơ, viêm thần kinh ngoại biên.

Khi khám thực thể, thấy bệnh nhân có tình trạng bệnh kéo dài, cao huyết áp hay gặp. Có thể thấy da vàng và nhiều vết bầm tím. Hơi thở có thể có mùi vị cá rất đặc trưng cho tình trạng urê huyết cao. Có thể gặp các biểu hiện tuần hoàn và hô hấp như phù, diện tim to, ran ẩm phổi, tiếng cọ màng ngoài tim. Các biểu hiện về tri giác có thể từ kém tập trung đến lú lẫn, sững sờ, hôn mê. Rung giật cơ và loạn giữ tư thế (asterixis) là những biểu hiện của bệnh não do urê huyết cao.

Bảng 5- 7. Liều kháng sinh dùng trong suy thận (mức lọc ≤ 10 ml/phút)

Tên thuốc	Không giảm	Giảm vừa	Giảm nhiều	Tránh dùng
Các aminoglycosid			+	
Amikacin			+	
Gentamycin			+	
Netilmicin			+	
Tobramycin			+	
Amphotericin B				
Các cephalosporin				
Thế hệ 1				
Cephadroxil,				
Cephradin			+	
Cephalexin	+			
Cephalothin, cephapirin		+		
Cefarolin			+	
Thế hệ 2				
Cefaclor	+			
Cefonicid, cefotetan			+	
Cefoxitin, cefuroxim			+	
Thế hệ 3				
Cefoperazon	+			
Cefotaxim, ceftazidim, ceftizoxim			+	
Ceftriaxon	+			
Chloramphenicol	+			
Clindamycin				
Erythromycin	+			
Monobactam (aztreonam)	+		+	
Nitrofurantoin				+
Nhóm penicillin				
Amoxicillin, ampicillin		+		
Azlocillin			+	
Carbenicillin	+			
Methicillin, dicloxacillin		+		
Mezlocillin, Nafcillin	+			
Penicillin G		+		
Piperacillin, Ticarcillin			+	
Nhóm quinolon :				
Ciprofloxacin, Norfloxacin		+		
Trimethoprim - sulfamethoxazol			+	
Tetracyclin				
Doxycyclin	+			
Tetracyclin				-
Vancomycin			+	

Thuật ngữ urê huyết cao (uremia) thường được dùng để mô tả bệnh cảnh này, nhưng nguyên nhân tại sao thì vẫn chưa biết rõ. Urê nitơ máu và creatinin huyết tương là các chất chỉ điểm tình trạng tăng các độc chất chưa biết rõ, còn urê được cho là có một vai trò nào đó trong tình trạng ngộ độc có urê máu cao.

Ở bất cứ bệnh nhân STM nào, nhận biết và điều trị mọi nguyên nhân có thể được là điều hết sức quan trọng. Cần loại bỏ các nguyên nhân như nhiễm khuẩn tiết niệu, tắc đường tiết niệu, mất nước ngoại bào, các chất độc thận, tăng huyết áp, suy tim sung huyết,tăng calci máu (bảng 5- 8). Bất cứ nguyên nhân trong số kể trên đều có thể khiến STM từ trước trở nên nặng hơn.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

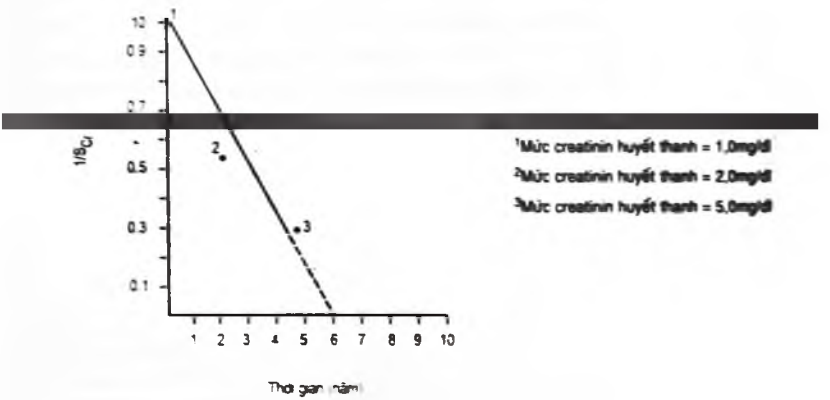
Chẩn đoán suy thận dựa vào việc xác định tăng urê, creatinin máu. Cần đánh giá kỹ hơn để phân biệt giữa STM với STC. Có chứng cớ tăng urê, creatinin từ trước, bất thường trong nước tiểu từ trước, creatinin máu tăng kéo dài nhiều ngày chứng tỏ là bệnh mạn tính. Việc ghi lại tỷ lệ ngược của nồng độ creatinin máu (1/ creatinin máu) so với thời gian đối với các mẫu xét nghiệm các ngày (hoặc năm, tháng) trước đó rất hữu ích để đánh giá suy thận giai đoạn cuối (hình 5.2). Nếu thấy đường cong đi xuống càng dốc, thì càng cần phải tìm và loại bỏ các nguyên nhân gây bệnh cấp tính. Thiếu máu, toan chuyển hóa, tăng phosphat và hạ calci máu, tăng kali máu đều có thể gặp cả trong STC và STM. Nếu có hiện tượng đẳng niệu, tức là chức năng cô đặc và hòa loãng của ống thận đã bị tổn thương. Soi cặn nước tiểu có thể thấy có trụ sáp lớn do các cầu thận giãn và phì đại.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Hình ảnh kích thước thận hai bên bé (<10 cm) trên siêu âm giúp cho việc xác định suy thận mạn, tuy rằng có thể gặp kích thước thận bình thường hoặc to trong các bệnh thận đa nang, bệnh thận do đái tháo đường, thoái hóa dạng bột, đa u tủy xương và tắc đường tiết niệu. Hình ảnh loạn dưỡng xương do thận trên X quang cũng rất hữu ích, vì những thay đổi do cường cận giáp này thường chỉ xuất hiện sau một hay nhiều năm có cường cận giáp do suy thận. Hình ảnh mất chất vôi ở vỏ xương ngón và bàn tay phía xương quay chứng tỏ có cường cận giáp trạng.

Bảng 5- 8. Các nguyên nhân suy thận có thể hồi phục

Các yếu tố có thể hồi phục	Chứng cứ chẩn đoán
Nhiễm khuẩn	Cấy nước tiểu, kháng sinh đồ
Tắc	Thông tiểu, siêu âm
Mất: dịch ngoại bào	Hạ huyết áp, tăng nhịp mạch khi chuyển từ tư thế nằm sang ngồi
Tăng calci và acid uric máu (> 150 mg/L)	Điện giải đồ, calci, phospho, acid uric máu
Các thuốc gây độc thận	Tiền sử dùng thuốc
Các huyết áp	Đo huyết áp, X quang tim phổi
Suy tim sung huyết	Khám thực thể, X quang tim phổi



Hình 5- 2. Sự giảm chức năng thận được vẽ theo thời gian cho đến suy thận giai đoạn cuối. Đường gạch liền cho thấy sự giảm tuần tiến chức năng thận theo thời gian. Đường gạch nối chỉ ra sự tiên đoán về thời gian suy thận tiến triển đến giai đoạn cuối.

Biến chứng

A. Tăng kali máu

Thường chỉ thấy tăng kali máu khi mức lọc cầu thận giảm nặng (<10 ml/phút). Tuy nhiên, một số trường hợp sau có thể gây tăng kali máu dù mức lọc cầu

thận vẫn chưa giảm nặng: các tình trạng gây phá hủy tế bào như tan máu, chấn thương, tình trạng giảm renin- aldosteron máu (nhiễm toan ống thận typ IV, nhất là trong đái tháo đường), tình trạng toan (cứ giảm 0,1 đơn vị pH sẽ làm tăng 0,6 mEq/L kali máu); và các nguyên nhân bên ngoài như chế độ ăn (các chất ăn thay muối có chứa nhiều kali) và dùng các thuốc ức chế đào thải kali như amilorid, triamteren, spironolacton, các thuốc kháng viêm không steroid, các thuốc ức chế men chuyển và các thuốc chẹn bêta giao cảm.

Điều trị tăng kali máu cấp bao gồm theo dõi hoạt động tim qua máy, calci clorid, insulin và đường, bicarbonat (xem chương 4). Tăng kali máu mạn được điều trị tốt nhất bằng chế độ ăn ít kali và uống nhựa trao đổi ion (polystyren sulfonat natri) nếu cần, với liều thông thường là 15- 30g, ngày một lần với nước hoa quả hoặc đường sorbitol. Vì ở những bệnh nhân này, đào thải kali qua đường tiêu hóa rất quan trọng nên cần tránh để bệnh nhân bị táo bón.

B. Rối loạn thăng bằng toan- kiềm

Thận bị tổn thương, mất khả năng đào thải 1 meq/kg/ngày chất acid do chuyển hóa đạm từ thức ăn sinh ra, dẫn đến toan chuyển hóa nếu tổn thương thận lan rộng. Cũng chính vì mất khả năng đào thải acid nên thận không sản xuất đủ amoniac (NH_3) và mất khả năng kiềm hóa nước tiểu. Nhưng toan máu cũng còn do giảm khả năng đào thải các acid chuẩn độ được như các gốc sulfat và phosphat và giảm khả năng bài xuất ion H^+ tại ống thận. Tất cả các bệnh nhân suy thận mạn đều có cân bằng dương về ion H^+ (ứ H^+ trong cơ thể), pH máu động mạch có thể vẫn duy trì được ở mức 7,33- 7,37 và bicarbonat thường hiếm khi thấp dưới 15 meq/l. Ứ ion thường có thể giải quyết bằng hệ thống đệm là lượng lớn bicarbonat và phosphat calci từ xương ra. Đó chính là nguyên nhân của loạn dưỡng xương do thận được nêu sau đây.

Nồng độ bicarbonat máu thường cần được duy trì ở mức 18- 20 mEq/L bằng các muối kiềm như bicarbonat natri, bicarbonat calci và citrat kali hay natri. Liều ban đầu thường là 20- 30 mmol kiềm mỗi ngày chia 3 lần trong ngày và kiểm tra nồng độ trong máu nếu cần.

C. Biến chứng hệ tim mạch

1. Cao huyết áp

Khi suy thận tiến triển, thường có cao huyết áp do ứ muối và nước. Tình trạng tăng renin máu và việc sử dụng erythropoietin ngoại sinh cũng góp

phần gây tăng huyết áp. Cao huyết áp là biến chứng phổ biến nhất trong suy thận giai đoạn cuối và cần được điều trị cẩn thận, nếu không, suy thận sẽ càng phát triển nhanh chóng hơn.

Điều trị tăng huyết áp trong suy thận có thể thành công bằng cách hạn chế muối và nước, giảm cân nếu cần, phối hợp với dùng thuốc. Khi suy thận nặng hơn, khả năng điều chỉnh cân bằng nước và muối càng giảm đi, vì vậy dùng nhiều muối có thể dẫn đến suy tim sung huyết, phù và cao huyết áp, nhưng nếu dùng quá ít muối sẽ làm giảm khối lượng máu và hạ huyết áp. Có thể bắt đầu bằng hạn chế muối vừa phải, khoảng 4- 6 g/ ngày, nhưng nếu huyết áp vẫn cao, có thể giảm lượng muối ăn vào xuống đến 2g/ ngày. Thuốc dùng ban đầu có thể là các thuốc ức chế men chuyển hoặc losartan (nếu kali máu và mức lọc cầu thận còn cho phép), các thuốc chẹn kênh calci, các thuốc lợi tiểu và các thuốc chẹn bêta. Các thuốc bổ trợ khác như clonidin, hydralazin, minoxidil thường là cần thiết và cũng chứng tỏ sự khó khăn trong việc xử trí cao huyết áp ở những bệnh nhân này.

2. Viêm màng ngoài tim

Khi nồng độ nitơ urê máu (BUN) vượt quá 100 mg% (1g/L), sẽ xuất hiện viêm màng ngoài tim, mà nguyên nhân có thể là do ứ đọng các chất độc do chuyển hóa. Triệu chứng thông thường là đau ngực sốt và đôi khi có mạch nghịch đảo. Có thể nghe được tiếng cọ màng ngoài tim, những khi không nghe tiếng cọ có thể là do tràn dịch đã nhiều. X quang ngực có thể thấy diện tim to và điện tâm đồ cho hình ảnh đặc trưng như đã mô tả ở chương 9 tập I. Có thể gặp chèn ép tim với dấu hiệu giảm cung lượng tim và tĩnh mạch cổ nổi. Viêm màng ngoài tim là một chỉ định tuyệt đối cho lọc máu ngoài thận.

3. Suy tim sung huyết

Bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối thường có xu hướng tăng cung lượng tim do ứ dịch ngoại bào, luồng thông trái- phải qua cầu nối chạy thận nhân tạo và do thiếu máu. Cùng với tăng huyết áp, các hiện tượng ứ dịch, luồng thông và thiếu máu này sẽ dẫn tới tăng sự hoạt động của cơ tim và tăng nhu cầu O_2. Bệnh nhân suy thận cũng còn bị xơ vữa động mạch nhanh chóng. Tất cả những hiện tượng trên đây làm phì đại thất trái và giãn buồng tim. Ngoài ra, các chứng cớ phát hiện gần đây cho thấy hormon cận giáp cũng có vai trò gây bệnh cơ tim ở bệnh nhân suy thận.

Cần kiểm soát chặt chẽ lượng muối và nước vào cơ thể ở các bệnh nhân có vô niệu hoặc thiểu niệu. Các thuốc lợi niệu đều có tác dụng. Tuy nhiên, khi

mức lọc cầu thận giảm < 10- 15 ml/phút thì các thuốc nhóm thiazid sẽ mất tác dụng. Thuốc lợi niệu dùng phổ biến nhất là thuốc tác động ở quai Henle, và thường là cần liều cao khi suy thận tiến triển. Việc dùng digoxin cần rất thận trọng vì thuốc này chủ yếu được đào thải qua thận. Thuốc ức chế men chuyển cũng có tác dụng chống suy tim ở bệnh nhân suy thận nhưng khi creatinin máu lên cao quá 30 mg/L thì không nên dùng các thuốc này nữa, vì chúng có thể làm tăng kali máu và làm giảm thêm chức năng thận. Nhưng nếu bệnh nhân đã được lọc máu ngoài thận thi nguy cơ tăng kali máu sẽ giảm đi và lại có thể dùng được các thuốc ức chế men chuyển, nhưng phải kiểm tra nồng độ kali và creatinin máu 2- 3 ngày một lần.

D. Các biến chứng về máu

1. Thiếu máu

Thiếu máu trong suy thận mạn có đặc điểm là đẳng sắc, hồng cầu bình thường do giảm sản xuất erythropoitein từ thận, nặng dần lên khi mức lọc cầu thận giảm xuống dưới 20- 25 ml/phút. Ngoài ra, huyết tán kín đáo, mất máu do rối loạn chức năng tiểu cầu hoặc do chạy thận nhân tạo cũng góp phần tăng thiếu máu. Trước khi kết luận là thiếu máu do suy thận, cần loại trừ nguyên nhân do xuất huyết tiêu hóa và thiếu vitamin B_{12}.

Thường có chỉ định dùng erythropoietin tái tổ hợp (epoetin alfa) khi hematocrit dưới 30- 35%. Liều thay đổi tùy từng bệnh nhân, nhưng thường bắt đầu bằng 20- 50 đơn vị/kg (1000- 4000 đơn vị/liều) tuần 3 lần, qua đường tĩnh mạch ở bệnh nhân đang chạy thận nhân tạo, hoặc dưới da ở bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc hoặc chưa phải lọc máu. Cần đảm bảo đủ sắt để thuốc có tác dụng, cho nên cần cho thêm sắt nếu nồng độ ferritin máu dưới 100 µg/ml, nếu độ bão hòa transferrin < 20% hoặc khi có > 10% hồng cầu nhược sắc. Liều uống thông thường là 325 mg sắt sulfat, ngày từ 1 đến 3 lần, nhưng đôi khi bệnh nhân khó dung nạp liều này. Lúc đó phải dùng đến sắt dextran hoặc sắt gluconat qua đường tĩnh mạch.

Khoảng 20% bệnh nhân điều trị bằng epoetin alfa sẽ có biến chứng tăng huyết áp, nhất là ở những bệnh nhân có hematocrit thấp lúc bắt đầu điều trị bằng thuốc này. Vì vậy, cần điều chỉnh liều hoặc dùng thuốc chống tăng huyết áp đồng thời với điều trị epoetin.

2. Rối loạn đông máu

Rối loạn đông máu chủ yếu là do rối loạn chức năng tiểu cầu. Thường số lượng tiểu cầu giảm nhẹ nhưng thời gian chảy máu kéo dài do tiểu cầu giảm

độ tập trung và mất khả năng dính kết. Trên lâm sàng thường thấy bệnh nhân có xuất huyết đa dạng và có xu hướng chảy máu kéo dài khi phẫu thuật.

Chỉ điều trị khi có triệu chứng. Nâng hematocrit lên > 30% làm giảm thời gian chảy máu ở nhiều bệnh nhân. Dùng desmopressin với liều 25μg đường tĩnh mạch một lần duy nhất trước mổ thường có tác dụng chống chảy máu khi mổ do làm tăng giải phóng yếu tố VIII von Willeband từ tế bào nội mạc. Estrogen kết hợp, liều 0,6 mg/kg hòa trong 50 ml dung dịch natri clorid 9‰ truyền tĩnh mạch trong 30- 40 phút, ngày 1 lần, hoặc uống 2,5- 5 mg trong 5- 7 ngày có tác dụng tốt trong nhiều tuần. Lọc máu thường làm cải thiện một phần thời gian máu chảy, nhưng không bao giờ trở về bình thường được. Lọc màng bụng được ưa chuộng hơn chạy thận nhân tạo vì chạy thận cần dùng heparin là chất dễ gây rối loạn chảy máu. Tua lạnh (10- 15 túi) ít khi phải dùng đến và ít khi dùng quá 24 giờ.

E. Các biến chứng thần kinh

Bệnh não do urê huyết cao chỉ xuất hiện khi mức lọc cầu thận xuống dưới 10- 15 ml/phút. Hormon cận giáp được coi là một trong những độc chất gây ra tình trạng này. Biểu hiện ban đầu là khó tập trung nhưng tiến triển dần đến ngủ gà, lú lẫn rồi hôn mê. Khám thực thể thấy có rung giật nhãn cầu, yếu, liệt rũ đầu chi cách hồi và tăng phản xạ gân xương. Các biểu hiện này giảm hoặc biến mất khi bắt đầu lọc máu.

Các bệnh lý thần kinh khác gặp ở 65% bệnh nhân cần lọc máu, nhưng đều là khi mức lọc cầu thận < 10 ml/phút. Các biểu hiện thần kinh ngoại biên là rối loạn vận động và cảm giác kiểu đi găng và đi tất ở tay và chân và tổn thương từng dây thần kinh riêng rẽ hoặc phối hợp. Bệnh nhân thấy khó chịu vật vã ở chân, mất phản xạ sâu và đau ngọn chi. Chỉ định lọc máu sớm có thể tránh được bệnh lý thần kinh ngoại vi, nhưng kết quả rất thay đổi. Các biểu hiện thần kinh khác là bất lực và rối loạn các chức năng tự chủ.

F. Rối loạn chuyển hóa chất khoáng

Rối loạn chuyển hóa calci, phospho và tại xương được mô tả dưới thuật ngữ loạn dưỡng xương do thận. Biểu hiện phổ biến nhất là các nang xơ dạng viêm xương (osteitis fibrosa cystica), chính là những biến đổi về xương do cường cận giáp thứ phát. Khi mức lọc cầu thận giảm dưới 25% bình thường, sự đào thải phospho sẽ bị biến loạn. Tăng phospho máu gây hạ calci máu,

dẫn đến kích thích tuyến cận giáp tiết nhiều hormon cận giáp để tăng cường đào thải phosphat nhằm duy trì nồng độ phospho máu ở mức bình thường. Quá trình này diễn ra liên tiếp làm tăng cao nồng độ hormon cận giáp trong máu và tăng sự chuyển đổi ở xương dẫn tới các tổn thương dưới màng xương và mất chất xương dạng hủy cốt. Trên lâm sàng, bệnh nhân bị đau xương và yếu gốc cơ. Có thể thấy calci hóa tổ chức. Trên X quang thấy các tổn thương chủ yếu ở các xương bàn đốt ngón chi và đầu ngoài xương đòn.

Nhuyễn xương là một dạng khác của loạn dưỡng xương do thận mà chủ yếu là giảm quá trình chuyển đổi tại xương. Khi chức năng thận suy giảm nặng, thận giảm khả năng biến đổi vitamin D từ dạng 25 hydroxy-cholecalciferol thành 1,25 dihydroxy là dạng hoạt tính mạnh hơn. Ruột cũng giảm hấp thu calci dẫn đến hạ calci máu và kém khoáng hóa xương. Lắng đọng nhôm trong xương cũng làm xương mềm hơn. Hiện tượng này xảy ra ở bệnh nhân được điều trị bằng chế phẩm nhôm để gắn kết và thải phospho trong nhiều năm.

Cả hai quá trình bệnh lý trên gây đau xương và yếu gốc chi, gãy xương khó liền. Khi tích số calci- phospho máu [(bình thường được tính bằng nồng độ calci huyết thanh (mg%) x nồng độ phosphat huyết thanh (mg%)] vượt quá 60- 70, sẽ xuất hiện sự lắng đọng calci tại các mạch máu, mô mềm, phổi và cơ tim. Việc điều trị nên bắt đầu bằng hạn chế lượng phospho trong chế độ ăn. Các thuốc gắn phospho như calci carbonat hoặc calci citrat có tác dụng tại ruột, nên thường được uống liều nhỏ nhiều lần (3- 4 lần) trong ngày. Cần điều chỉnh liều sao cho nồng độ calci máu ở mức 100 mg/L (để tránh tăng calci máu) và nồng độ phospho khoảng 45 mg/L. Hydroxid nhôm cũng là chất gắn phospho mạnh nhưng có thể gây nhuyễn xương và bệnh lý thần kinh, vì vậy chỉ nên dùng trong giai đoạn cấp tính, tránh dùng kéo dài. Cần theo dõi nồng độ vitamin D máu. Nên dùng dưới dạng calcitriol, khi nồng độ phospho máu đã ổn định. Liều ban đầu là 0,25μg/ ngày rồi tăng dần lên hàng tháng cho đến khi đạt được nồng độ calci máu bình thường.

G. Rối loạn nội tiết

Khi mức lọc cầu thận xuống dưới 10- 20 ml/ phút, sẽ xuất hiện tình trạng kém dung nạp glucose, chủ yếu là do tăng sự kháng insulin ở ngoại vi. Nồng độ glucose khi đói thường ở mức bình thường hoặc hơi cao. Nồng độ insulin máu cũng cao hơn bình thường do thận giảm khả năng đào thải insulin. Vì thế, trên lâm sàng có thể thấy bệnh nhân tăng hoặc hạ đường máu, tùy thuộc vào rối loạn nổi trội.

Giảm ham muốn tình dục và khả năng hoạt động tình dục rất phổ biến ở người suy thận mạn. Nam giới bị giảm nồng độ testosteron máu, còn phụ nữ thường không có hiện tượng rụng trứng. Dù có giảm khả năng sinh sản, nhưng phụ nữ vẫn có thể có thai nếu được lọc máu và dinh dưỡng tốt. Chính vì thế, phụ nữ vẫn nên dùng thuốc ngừa thai nếu không mong có con tiếp.

Chức năng các tuyến khác như tuyến giáp trạng, tuyến yên, tuyến thượng thận vẫn bình thường, dù nồng độ các chất như thyroxin, hormon tăng trưởng và cortisol không hoàn toàn bình thường.

Điều trị

A. Chế độ ăn

Các bệnh nhân suy thận cần được các nhà dinh dưỡng thận khám và đánh giá để có những lời khuyên cụ thể về chế độ ăn và các chất ăn vào như đạm, muối, nước, kali và phospho.

1. Hạn chế đạm

Trên thực nghiệm thấy hạn chế protein sẽ làm chậm quá trình tiến tới suy thận giai đoạn cuối, nhưng kết quả trên thử nghiệm lâm sàng không thường xuyên như vậy. Người ta đã tiến hành một nghiên cứu lớn về thay đổi chế độ ăn trong bệnh thận, nhưng kết quả cuối cùng không rút ra được kết luận cụ thể. Phân tích tổng hợp 5 nghiên cứu lớn khác cũng thấy dù một số thuốc như ức chế men chuyển có thể có lợi, nhưng cũng không kiểm soát được các rối loạn trong suy thận mạn. Lượng protein ăn vào hàng ngày không được vượt quá 1g/kg/ngày, và khi hạn chế protein thấy tỏ ra có tác dụng, thì không nên vượt quá 0,6g/kg/ngày.

2. Hạn chế muối và nước

Khi suy thận đã nặng, thận mất khả năng điều chỉnh những thay đổi lớn về muối. Nếu ăn quá 3- 4 g/ngày sẽ gây phù, tăng huyết áp và suy tim- sung huyết, nhưng nếu ăn quá ít (< 1g/ngày) sẽ gây giảm thể tích dịch trong cơ thể và gây hạ huyết áp. Đối với bệnh nhân không được lọc máu, hàng ngày chỉ nên dùng 1- 2 g muối và 1- 2 lít dịch để đảm bảo duy trì cân bằng dịch - điện giải.

3. Hạn chế kali

Khi mức lọc cầu thận < 10- 20 ml/phút cần hạn chế kali đưa vào cơ thể. Cần cho bệnh nhân danh sách những thức ăn nào chứa bao nhiêu kali sao

cho lượng đưa vào không quá 60- 70 meq/ngày (nhu cầu người bình thường là 100 meq/ngày)

4. Hạn chế phospho

Cần duy trì nồng độ phospho máu dưới 4,5 mg%. Các thức ăn giàu phospho như trứng, sữa, thịt cần hạn chế. Khi mức lọc cầu thận còn > 10- 20 ml/phút, nhu cầu phospho hàng ngày là 5- 10 mg/kg. Khi suy thận nặng hơn, thường phải dùng các thuốc gắn phospho. Xem thêm phần điều trị rối loạn chuyển hóa chất khoáng để rõ hơn về điều trị tăng phospho máu.

5. Hạn chế magnesi

Magnesi cũng được đào thải chủ yếu qua thận, nhưng ít khi có nguy cơ tăng magnesi máu, trừ khi truyền tĩnh mạch hoặc khi bệnh nhân uống một lượng lớn magnesi. Vì vậy cần chống chỉ định dùng các thuốc tẩy và thuốc chống toan dạ dày chứa nhiều magnesi cho bệnh nhân suy thận.

B. Lọc máu

Khi điều trị bảo tồn mà không còn kết quả, cần chỉ định lọc máu bằng chạy thận nhân tạo hoặc lọc màng bụng, và ghép thận (xem phần dưới). Các chỉ định lọc máu như sau:

1. Có các triệu chứng urê huyết cao như viêm màng ngoài tim, bệnh não hoặc rối loạn đông máu.
2. Quá tải dịch không đáp ứng với thuốc lợi niệu.
3. Tăng kali máu khó điều chỉnh.
4. Toan máu nặng (pH < 7,2)
5. Có các triệu chứng về thần kinh như co giật, viêm thần kinh ngoại biên.

Thường chỉ định lọc máu khi nồng độ creatinin máu vượt quá 100 mg/L (hoặc nitơ urê máu (BUN) vượt quá 1 g/L). Nếu là suy thận do đái tháo đường, cần chỉ định lọc máu sớm hơn.

Việc chuẩn bị cho lọc máu cần có quan điểm làm việc trong một nhóm các thầy thuốc hợp tác với nhau, bao gồm: các nhà tiết chế, nhà xã hội học, nhà tâm thần học, thầy thuốc ngoại khoa ghép thận, và dĩ nhiên là các bác sĩ điều trị cùng các nhà thận học. Cần giải thích rõ cho bệnh nhân và gia đình về những điều lợi và hại của việc lọc máu, để họ có thể tự chọn quyết định lọc hay không.

1. Thận nhân tạo

Lọc máu bằng chạy thận nhân tạo đòi hỏi phải có luồng máu liên tục đến một bên màng lọc, còn bên kia cần có dịch lọc đến màng lọc để một mặt loại bỏ được các chất độc và mặt khác có thể bổ sung được các chất cần thiết. Thường cần một cầu nối mạch máu bằng cách nối động- tĩnh mạch hoặc đặt một ống chất dẻo nối liền động- tĩnh mạch. Thường thì cầu nối động tĩnh mạch dùng được lâu hơn ống chất dẻo, nhưng cần phải tạo ra 6- 8 tuần trước khi lọc. Hơn nữa, khi dùng ống chất dẻo cũng hay gặp nhiễm khuẩn, khối đông và phình mạch hơn làm cầu nối. Tụ cầu vàng là vi khuẩn gây bệnh hay gặp nhất.

Thường thì cần chạy 3 lần một tuần, thời gian chạy mỗi lần là 3- 4 giờ, tùy thuộc kích thước cơ thể, loại quả lọc và các yếu tố khác. Việc lọc máu tại nhà ngày nay không còn phổ biến như trước đây nữa, vì người ta thấy tốn kém hơn do phải đào tạo một đội ngũ kỹ thuật viên lớn, cũng như các trang thiết bị khác.

2. Lọc máu màng bụng

Khi lọc máu màng bụng, thì màng bụng chính là quả lọc. Dịch và các chất hòa tan di chuyển qua các nền mao mạch nằm giữa các lớp của phúc mạc để vào trong dịch lọc. Dịch lọc được đưa vào ổ bụng qua một ống thông (catheter). Cách hay dùng nhất là lọc máu màng bụng liên tục ngoại trú. Bệnh nhân tự đưa dịch vào và tháo dịch ra 4- 5 lần mỗi ngày. Giữa hai lần truyền và tháo dịch, dịch lọc ở trong ổ bụng để có thể trao đổi các chất.

Từ hơn 10 năm nay, số người sử dụng lọc máu màng bụng tương đối ổn định. Bệnh nhân dùng phương pháp lọc này sinh hoạt tự do hơn. Cơ chế lọc tự nhiên và từ từ cũng tránh được các xung động lớn gặp trong chạy thận nhân tạo. Các chất khó qua màng lọc thận nhân tạo như phosphat cũng được lọc tốt hơn, nên bệnh nhân ít phải kiêng khem hơn.

Bất tiện lớn nhất của phương pháp này là viêm phúc mạc, với tỷ lệ là 0,8 lần cho mỗi bệnh nhân mỗi năm lọc. Dịch lọc có thể đục, và có > 100 bạch cầu/ mm^3 và phải là trên 50% bạch cầu đa nhân trung tính. Tụ cầu vàng là vi khuẩn gây bệnh hay gặp nhất.

Giá thành của lọc máu màng bụng và chạy thận nhân tạo ngang nhau vì tuy lọc màng bụng ít tốn kém, nhưng điều trị viêm phúc mạc lại tốn kém nhiều.

Tỷ lệ sống sau 5 năm, theo Kaplan- Meier là từ 18% ở bệnh nhân đái tháo đường đến 40% ở bệnh nhân viêm cầu thận. Con số chung hiện nay là 30%

sống sau 5 năm. Nói chung, những người được lọc máu thường sống thêm được 3- 4 năm; nhưng tùy thuộc vào bệnh chính, và có nhiều người đã sống được 25 năm.

C. Ghép thận

Từ 1/3 đến 1/2 số bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối là có thể thích hợp để ghép thận. 2/3 thận ghép là lấy từ người chết, còn lại 1/3 là do người trong gia đình cho. Các thuốc ức chế miễn dịch thường dùng là corticoid, arathioprin và cyclosporin. Những người được ghép thận lấy từ người chết thường cần liều các thuốc ức chế miễn dịch cao hơn và kéo dài hơn người ghép thận của người sống cho. Tuy nhiên, việc này phụ thuộc chủ yếu vào mức độ hòa hợp của yếu tố hòa hợp tổ chức. Tỷ lệ sống sau 2 năm ghép thận là 90% đối với người ghép thận người sông và 78% ở người ghép thận người chết. Ngoài việc phải dùng thuốc ức chế miễn dịch, cuộc sống người ghép thận gần như bình thường.

CÁC BỆNH LÝ CẦU THẬN

Bất thường chức năng cầu thận có thể là do tổn thương các bộ phận chủ yếu của cầu thận như liên bào (tế bào có chân), màng đáy, nội mạc mao mạch, hoặc tổ chức cận cầu thận. Tổn thương thường là ở dạng viêm. Các dạng tổn thương mô học cơ bản của cầu thận có thể thấy được qua sinh thiết thận,một kỹ thuật phổ biến để xác định nguyên nhân bệnh cầu thận. Về lâm sàng, có thể biểu hiện dưới dạng hội chứng thận viêm (hồng cầu niệu, protein niệu, cao huyết áp và giảm mức lọc cầu thận) hoặc hội chứng thận hư (protein niệu > 3,5 g/ 24 giờ, giảm albumin máu, tăng lipid máu và phù).

Phân loại

Các bệnh cầu thận thường được xếp vào một trong ba hội chứng sau: hội chứng thận viêm, hội chứng thận hư, và bệnh thận không biểu hiện triệu chứng. Thường thì mỗi bệnh cầu thận có đặc điểm của một hội chứng riêng biệt, nhưng đôi khi có thể có bệnh thể hiện dưới dạng phối hợp giữa các hội chứng ấy.

Các bệnh cầu thận cũng có thể được phân loại theo nguyên nhân tại thận (tiên phát) hay do các bệnh toàn thân (thứ phát).

HỘI CHỨNG THẬN VIÊM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Hồng cầu niệu (có thể có trụ hồng cầu, hồng cầu biến dạng hoặc không)
- Phù
- Tăng huyết áp

Nhận định chung

Viêm cầu thận cấp có ý nghĩa là một quá trình viêm gây ảnh hưởng đến chức năng thận trong một số ngày hoặc một số tuần và có thể khỏi hẳn hoặc không. Nếu quá trình viêm nặng, có thể dẫn đến mất chức năng của > 50% cầu thận trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Một bệnh cảnh như vậy, thường được gọi là viêm cầu thận cấp tính tiến triển nhanh, sẽ làm tổn thương các cầu thận vĩnh viễn. Những thay đổi viêm kéo dài có thể gây viêm cầu thận mạn làm biến đổi chức năng thận kéo dài và dẫn tới suy thận giai đoạn cuối.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Phù thường phát hiện được ở vùng tổ chức lỏng lẻo như mi mắt hoặc bìu. Tăng huyết áp (nếu có) là do quá tải dịch hơn là do các chất hoạt mạch như angiotensin II vì nồng độ các chất này thường thấp.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Sinh hóa máu

Không có chất nào đặc trưng cho viêm thận, nhưng người ta thường dùng một số xét nghiệm, tùy thuộc vào bệnh sử và kết quả đánh giá ban đầu như nồng độ bổ thể, kháng thể kháng nhân ANA), globulin lạnh, phức bộ viêm gan, IgA huyết thanh, kháng thể kháng tương bào (ANCA), kháng thể kháng màng đáy cầu thận, hiệu giá ASLO, yếu tố C3 viêm thận.

2. Phân tích nước tiểu

Thường xét nghiệm thấy hồng cầu trong nước tiểu, có hình dạng thay đổi do đi qua màng mao mạch bị tổn thương nên được gọi là hồng cầu biến dạng. Trong nước tiểu cũng thường có trụ hồng cầu và protein niệu vừa phải.

3. Sinh thiết thận

Nếu kích thước thận bình thường hoặc to, có thể cân nhắc sinh thiết thận, nếu không có chống chỉ định (rối loạn đông máu, giảm tiểu cầu). Nếu > 50% tiểu cầu thận có hình liềm, rất có thể là viêm cầu thận tiến triển nhanh. Phân loại bệnh cũng có thể dựa vào hình ảnh miễn dịch huỳnh quang và hình ảnh hiển vi điện tử (xem bảng 5- 9).

Bảng 5- 9. Phân loại và các biểu hiện bệnh cầu thận: hội chứng thận viêm

Hội chứng	Nguyên nhân	Mô bệnh học	Sinh lý bệnh
Viêm cầu thận cấp (sau nhiễm khuẩn)	Liên cầu Các vi khuẩn khác	KHV thường : VCT tăng sinh lan toả MD huỳnh quang : IgG, C3, hình hạt KHVĐT: lắng đọng dưới biểu mô hoặc "các bướu lồi"	Mắc kẹt các phức hợp miễn dịch
Bệnh thận IgA (bệnh Berger và bệnh Schonlein - Henoch	Hay có viêm đường hô hấp do virus, nhiễm khuẩn tiêu hoá, hoặc hội chứng giống cúm	KHV thường: viêm cầu thận tăng sinh biểu mô liên mạch MD huỳnh quangL IgA (+/-IgG, C3) KHVĐT: lắng đọng biểu mô liên mạch	Không rõ
Viêm cầu thận diễn biến nhanh	Lupus ban đỏ, globulin lạnh hỗn hợp, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn câu nối	KHV thường: viêm cầu thận hình liềm MD huỳnh quang: IgA, IgG, C3, hình dải KHVĐT: lắng đọng dưới liên bào, dưới nội mạc hoặc liên mạch	Mắc kẹt các phức hợp miễn dịch
	Hội chứng Goodpasture hoặc vô căn	KHV thường: viêm cầu thận hình liềm MD huỳnh quang: IgG, C3, dạng hạt KHVĐT: lắng đọng dưới liên bào, dưới nội mạc hoặc liên mạch	Kháng thể kháng màng đáy cầu thận
	Bệnh u hạt lan toả Wegener, viêm đa động mạch, vô căn.	KHV thường: viêm cầu thận hình liềm MD huỳnh quang: không thấy globulin miễn dịch KHVĐT: không thấy lắng đọng	Không rõ

KHV thường: kính hiển vi thường; KHVĐT: kính hiển vi điện tử; MD huỳnh quang: miễn dịch huỳnh quang.

Điều trị

Việc điều trị nhằm giảm tác hại của tăng huyết áp, quá tải dịch, tăng urê máu, và các biện pháp điều trị đặc biệt nhằm điều trị các nguyên nhân. Hạn chế muối, dịch, dùng thuốc lợi tiểu và đôi khi cần lọc máu để đạt được mục tiêu trên. Có thể phải dùng corticoid và các chất độc tế bào trong các bệnh có tổn thương viêm cầu thận (xem từng bệnh dưới đây).

CÁC BỆNH CẦU THẬN CÓ BỆNH CẢNH VIÊM THẬN

1. VIÊM CẦU THẬN SAU NHIỄM KHUẨN

Viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn thường gặp nhất là sau nhiễm liên cầu tan huyết nhóm A gây viêm thận, đặc biệt là typ 12. Bệnh xuất hiện rải rác hoặc thành từng cụm và trong vụ dịch có thể gặp đến 10% bệnh nhân nhiễm liên cầu. Thường hay gặp nhất sau viêm họng và chốc lở từ 1- 3 tuần, trung bình là 7- 10 ngày.

Các nguyên nhân nhiễm khuẩn khác có thể là tình trạng nhiễm khuẩn huyết như nhiễm khuẩn huyết tụ cầu vàng. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn đường thông hoặc cầu nối cũng gây tổn thương tương tự, nhưng thời gian bị bệnh ngắn hơn, nên thường gọi là viêm cầu thận quanh nhiễm khuẩn. Các nguyên nhân khác như virus, nấm, kí sinh trùng cũng có thể gặp như viêm gan virus B, nhiễm cytomegalovirus, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, nhiễm nấm coccidioides, sốt rét, toxoplasma.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân bị thiểu niệu, phù, có thể tăng huyết áp ở các mức độ.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Nồng độ bổ thể máu thấp. Hiệu giá ASLO có thể cao, trừ khi đáp ứng miễn dịch bị mờ đi do điều trị kháng sinh. Nước tiểu có màu coca- cola. Hồng cầu niệu, trụ hồng cầu. Protein niệu thường < 3,5 g/ngày. Qua sinh thiết có hình ảnh viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa. Miễn dịch huỳnh quang cho thấy có IgG, C3 trong hình ảnh hạt ở khoang liên mạch và dọc theo màng đáy mao mạch. Qua kính hiển vi điện tử thấy có lắng đọng dưới liên bào dày đặc và lan rộng hay còn gọi là "bướu lồi".

Điều trị

Chủ yếu là điều trị hỗ trợ, bằng thuốc lợi niệu, hạn chế muối và dịch, thuốc hạ huyết áp nếu cần. Corticoid không cải thiện được bệnh. Tiên lượng ở trẻ em rất tốt, nhưng ở người lớn có xu hướng chuyển thành thể tạo liềm và dẫn đến suy thận. Khoảng dưới 50% người lớn sẽ tiến triển theo kiểu viêm cầu thận diễn biến nhanh và một tỷ lệ thấp hơn sẽ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối.

2. BỆNH LÝ THẬN IgA VÀ BAN XUẤT HUYẾT SCHÖNLEIN- HENOCH

Bệnh lý thận do IgA

Bệnh này còn có tên là bệnh Berger là bệnh thận tiên phát lắng đọng IgA trong tổ chức liên mạch của cầu thận. Lý do khởi phát chưa rõ, nhưng người ta thấy trong bệnh Schönlein- Henoch cũng có hiện tượng này.

Đây là thể hay gặp nhất của viêm cầu thận cấp ở Hoa Kỳ và ở trên thế giới, nhất là ở châu Á. Bệnh gặp chủ yếu ở trẻ em và người lớn trẻ tuổi, nam giới nhiều gấp 2- 3 lần nữ.

Bệnh thường biểu hiện bằng một đợt đái máu đại thể. Thường hay kèm theo nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (50%), hội chứng tiêu hóa (10%), bệnh lý giả cúm (15%). Nước tiểu có màu coca cola hoặc đỏ sau 1- 2 ngày bệnh khởi phát. Ngược với viêm cầu thận sau nhiễm khuẩn, ở đây có đặc điểm là đái máu sớm, nên còn được gọi là "đái máu cùng lúc với viêm họng" (synpharyngitic hematuria). Các biểu hiện khác gồm đái máu vi thể không triệu chứng, và hội chứng thận hư. Khoảng 1/3 số bệnh nhân sẽ lui bệnh trên lâm sàng. Khoảng 40- 50% bệnh nhân sẽ tiến triển đến suy thận mạn. Các yếu tố tiên lượng xấu gồm tăng huyết áp, protein niệu > 3 g/ngày và nam giới.

Nồng độ IgA tăng cao ở 50% số bệnh nhân, nhưng IgA bình thường cũng không loại trừ được bệnh. Bổ thể cũng thường là bình thường. Vì vậy, xét nghiệm chuẩn để chẩn đoán là sinh thiết thận. Thường thấy hình ảnh viêm cầu thận thành ổ có lắng đọng IgA lan tỏa tại khoang gian mạch và tăng sinh tế bào gian mạch. Có thể thấy IgG và C3 trong khoang gian mạch của tất cả các tiểu cầu thận. Sinh thiết da cũng thấy có lắng đọng IgA dạng hạt ở mao mạch da của những người bệnh này.

Nếu xuất hiện hội chứng thận hư, điều trị bằng prednisolon 60 mg hàng ngày, uống trong 4- 6 tuần có thể làm lui bệnh nhưng thường là không ngăn cản được bệnh thận tiến triển. Dùng dầu cá, liều 12 g/ngày có thể làm chậm tốc độ mất chức năng các cầu thận, đặc biệt là ở người có chức năng thận giảm nhẹ. Ghép thận là biện pháp tuyệt vời để điều trị bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, nhưng tỷ lệ tái phát trong 2 năm sau ghép là khoảng 50%.

Ban xuất huyết Schönlein- Henoch (ban xuất huyết dạng quá mẫn)

Đây là một bệnh viêm mạch nguyên nhân chưa biết rõ. Bệnh hay gặp nhất ở trẻ em, nam nhiều hơn nữ. Các biểu hiện cổ điển gồm ban xuất huyết sờ được, đau khớp, biểu hiện tiêu hóa như buồn nôn, cơn đau quặn bụng, ỉa phân đen. Tổn thương xuất huyết da chủ yếu ở hai chân. Suy thận và hội chứng thận viêm thường gặp. Tổn thương thận giống hệt trong bệnh thận do IgA. Đa số bệnh nhân khỏi bệnh hoàn toàn sau nhiều tuần.

Các chi tiết về bệnh này được mô tả trong chương 18, tập I.

3. VIÊM CẦU THẬN ÍT RỐI LOẠN MIỄN DỊCH (có kháng thể kháng tương bào bạch cầu trung tính)

Loại bệnh này gặp trong bệnh u hạt lan tỏa của Wegener, trong hội chứng Churg- Strauss và trong bệnh viêm đa mạch vi thể. Trong cả ba bệnh đều có hiện tượng viêm các mạch máu nhỏ. Nhưng trong bệnh Wegener còn có tổn thương viêm hạt đường hô hấp với viêm hoại tử các mạch máu cỡ nhỏ và trung bình. Bệnh viêm đa mạch vi thể cũng giống bệnh Wegener nhưng không có viêm tổ chức hạt lan rộng. Cả hai bệnh này đều có viêm cầu thận hoại tử. Hội chứng Churg- Strauss cũng giống hội chứng Wegener nhưng trong máu và đường hô hấp có nhiều bạch cầu ái toan và kèm theo bệnh hen. Viêm cầu thận có kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính cũng có thể có biểu hiện như bệnh tổn thương thận tiên phát. Bệnh sinh của các bệnh lý này chưa biết rõ, nhưng trên 80% trường hợp có kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có thể đến khám vì các triệu chứng của một tình trạng viêm toàn thân với các biểu hiện như sốt, mệt nặng, sút cân. Ngoài đái máu và protein niệu do viêm cầu thận, một số bệnh nhân có ban xuất huyết do tổn thương mao mạch nội bì và viêm một dây thần kinh nhiều ổ do tổn thương các tiểu động mạch nuôi dây thần kinh. Khoảng 90% bệnh nhân bị hội chứng Wegener có các biểu hiện đường hô hấp trên và dưới với các tổn thương dạng nốt ở đường hô hấp có thể chảy máu khi hình thành các hang khô và

chất chứa trong đó thoát ra ngoài. Các bệnh nhân bị hội chứng Churg- Strauss thường bị hen và tăng bạch cầu ái toan máu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Định lượng dưới nhóm các kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính (ANCA) rất có ích. Phân nhóm bào tương (c- ANCA) là đặc hiệu cho các kháng thể kháng proteinase 3, còn phân nhóm quanh nhân (p- ANCA) đặc hiệu cho các kháng thể kháng peroxidase tủy bào. Trên 90% bệnh nhân bị hội chứng Wegener có c- ANCA, số còn lại có p- ANCA. Bệnh nhân bị hội chứng Churg- Strauss thường có p- ANCA. Bệnh viêm mạch vi thể có c- ANCA hoặc p- ANCA trong 80% trường hợp. Về mặt mô bệnh học, cả các mạch máu nhỏ và các cầu thận đều không thấy có lắng đọng phức hợp miễn dịch, song thường có các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. Các tổn thương hoại tử và dạng liềm chứng tỏ có viêm thận diễn biến nhanh.

Điều trị

Corticoid liều cao (methylprednisolon 1- 2 g/ngày trong 3 ngày, tiếp đó là prednisolon 1mg/kg/ngày trong 1 tháng, giảm dần liều và kéo dài trong 6 tháng) và các chất độc tế bào (cyclophosphamid 2 mg uống hàng ngày trong 1 năm) được khuyến cáo để khống chế tổn thương các bộ phận. Nếu không được điều trị, tiên lượng cực kỳ xấu; còn nếu được điều trị như trên, 75% bệnh nhân lui bệnh hoàn toàn. Tiên lượng phụ thuộc vào mức độ lan rộng của tổn thương cầu thận trước khi bắt đầu điều trị. Có thể theo dõi tác dụng điều trị bằng định lượng nồng độ ANCA.

4. VIÊM CẦU THẬN CÓ KHÁNG THỂ KHÁNG MÀNG ĐÁY CẦU THẬN VÀ HỘI CHỨNG GOODPASTURE

Hội chứng Goodpasture được xác định dựa vào các tổn thương lâm sàng của viêm cầu thận và xuất huyết phổi. Cả hai loại tổn thương này đều thông qua kháng thể kháng màng đáy cầu thận (kháng GBM). Có đến 1/3 số bệnh nhân có kháng thể kháng GBM mà không có biểu hiện gì ở phổi. Viêm cầu thận loại này chiếm khoảng 5% số bệnh nhân có viêm cầu thận cấp tính diễn biến nhanh. Nam giới bị bệnh nhiều gấp 6 lần nữ giới, và đại đa số trường hợp bệnh xảy ra ở lứa tuổi từ 20- 30 nhưng cũng rất thay đổi và người ta thấy bệnh hay phối hợp với nhiễm virus cúm typ A, tiếp xúc với các chất dung môi hydrocarbon, có nhóm kháng nguyên HLA- DR2 và B7.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân thường có ho ra máu, khó thở và có thể có suy hô hấp. Tăng huyết áp và phù là các biểu hiện của tổn thương thận.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có thể thấy thiếu máu thiếu sắt nhưng bổ thể máu bình thường. Đờm có nhiều đại thực bào ngậm hemosiderin. X quang phổi có thể thấy hình ảnh thâm nhiễm phổi do xuất huyết phổi. Xác định chẩn đoán khi có kháng thể kháng màng đáy cầu thận trong máu.

Điều trị

Cách điều trị thường dùng nhất là phối hợp giữa truyền thay huyết tương để loại bỏ kháng thể khỏi dòng tuần hoàn và thuốc ức chế miễn dịch. Corticoid truyền tĩnh mạch liều ban đầu 1- 2 g trong 3 ngày sau đó là 1 mg/kg/ngày và cyclophosphamid liều 2- 3mg/kg/ngày. Tiên lượng xấu hơn khi bệnh nhân có thiểu niệu và nồng độ creatinin máu cao > 60- 70 mg/L. Khi diễn biến lâm sàng được cải thiện, nồng độ kháng thể kháng màng đáy cầu thận giảm.

5. VIÊM CẦU THẬN LIÊN QUAN GLOBULIN LẠNH

Tăng globulin lạnh hỗn hợp chủ yếu là một thể bệnh kết hợp với globulin miễn dịch đông tủa do lạnh. Bệnh cầu thận là do hậu quả lắng đọng các globulin tủa lạnh tại các mao mạch cầu thận. Nguyên nhân điển hình là nhiễm khuẩn như viêm gan B và C hoặc nhiễm vi khuẩn, nấm hay virus kín đáo khác.

Bệnh nhân bị hoại tử da nơi tiếp xúc với lạnh, đau khớp, sốt, gan- lách to. Nồng độ bổ thể máu hạ. Viêm cầu thận diễn biến nhanh gặp trên hình ảnh mô bệnh học với sự có mặt các tổn thương hình liềm.

Điều trị chủ yếu là điều trị tích cực các bệnh nguyên nói trên. Corticoid truyền liều cao, truyền thay huyết tương và các thuốc độc tế bào đều có thể phải sử dụng.

Các ví dụ điển hình khác của viêm cầu thận là bệnh lupus ban đỏ hệ thống và viêm cầu thận tăng sinh màng. Các bệnh này sẽ được trình bày dưới đây trong phần các bệnh có biểu hiện hội chứng viêm thận- thận hư.

HỘI CHỨNG THẬN HƯ (HCTH)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Protein niệu > 3,5 g/1,73 m^2 da/ 24 giờ
- Giảm albumin máu (< 3,0 g/ 100 ml)
- Phù ngoại vi

Nhận định chung

Ở người lớn, có đến 1/3 số bệnh nhân bị hội chứng thận hư (HCTH) là có bệnh thận do bệnh toàn thân như đái tháo đường, thoái hóa dạng bột, lupus ban đỏ hệ thống. Số còn lại thường là không rõ căn nguyên do một trong bốn thể bệnh mô bệnh học là: tổn thương tối thiểu, xơ hóa cầu thận thành ổ, bệnh thận màng hoặc viêm cầu thận tăng sinh màng. Tất cả bệnh nhân bị HCTH đều phải được chuyển đến một nhà thận học.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Phù ngoại biên là điểm chủ chốt trong HCTH, xuất hiện khi nồng độ albumin máu hạ < 30 g/L. Phù cũng còn có thể do giữ muối (do bệnh thận) hoặc do giảm áp lực keo trong lòng mạch. Lúc đầu phù có thể chỉ ở những tổ chức lỏng lẻo như mi mắt hoặc bàn chân nhưng nhanh chóng thành phù mọng đa màng. Bệnh nhân có thể khó thở do phù phổi và tràn dịch màng phổi hoặc chèn ép cơ hoành do cổ trướng. Bệnh nhân cũng thường bị tức bụng do cổ trướng.

Bệnh nhân thường dễ bị nhiễm khuẩn vì mất các globulin miễn dịch và các thành phần bổ thể qua nước tiểu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Xét nghiệm nước tiểu

Protein niệu là do hậu quả hư biến sự tích điện âm của màng đáy cầu thận. Có thể dùng băng giấy để xét nghiệm sàng lọc, nhưng cần nhớ loại xét nghiệm này chỉ xác định được albumin mà thôi. Cho thêm acid sulfosalicylic vào cặn nước tiểu có thể phát hiện được các protein bất thường khác.
Bằng băng giấy, có thể phát hiện protein niệu khi nồng độ từ 150 mg/L trở

lên, nhưng bao giờ cũng phải đọc cùng với tỷ trọng nước tiểu, vì protein vết ở nước tiểu cô đặc (tỷ trọng cao) có thể không có ý nghĩa gì, nhưng nếu là ở nước tiểu loãng (tỷ trọng thấp) có thể là dấu hiệu của bệnh thận thực sự.

Về vi thể, cặn nước tiểu thường chứa rất ít tế bào hoặc trụ, và khi có tăng lipid máu nặng có thể có thêm các vật thể mỡ hình bầu dục trong nước tiểu do lắng đọng lipid trong các mảng bong của liên bào ống thận. Các thể mỡ này thường có hình "chùm nho" dưới kính hiển vi thường và hình "thập tự xứ Malt" dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực.

2. Xét nghiệm sinh hóa máu

Hình ảnh đặc trưng là giảm albumin máu(< 30 g/L) và giảm protein toàn phần (< 60g/L). Khoảng 50% bệnh nhân thận hư có tăng lipid máu. Khi bệnh nhân đái càng nhiều protein thì thường có khả năng lipid máu càng cao. Gan tăng sản xuất lipid do giảm áp lực keo (các lipoprotein B apoprotein) và do giảm khả năng thanh thải các lipid phân tử lượng thấp (tăng triglycerid máu). Tốc độ lắng máu cũng có thể cao do biến đổi thành phần huyết tương như tăng fibrinogen máu.

Các xét nghiệm khác có thể cần, tùy thuộc tình trạng bệnh nhân, như nồng độ bổ thể, điện di protein máu và nước tiểu, kháng thể kháng nhân (ANA) và các xét nghiệm về viêm gan. Bệnh nhân có thể bị giảm vitamin D, kẽm, đồng do mất qua nước tiểu.

3. Sinh thiết thận

Cách phân loại và các biểu hiện trình bày trong bảng 5- 10. Các mẫu sinh thiết cần được khám xét kỹ bằng kính hiển vi thường, bằng nhuộm miễn dịch huỳnh quang và bằng kính hiển vi điện tử. Thường có chỉ định sinh thiết ở người lớn bị HCTH không rõ nguyên nhân; HCTH do thoái hóa dạng bột và trong bệnh đái tháo đường thường không cần sinh thiết, vì protein niệu cao tới mức HCTH trong các bệnh này chứng tỏ tổn thương cầu thận không hồi phục. Còn lại, thường phải sinh thiết dù là nhiều khi có nhiều ý kiến. Đôi khi có thể phát hiện được các trường hợp không ngờ tới, ví dụ tổn thương bệnh thận màng do lupus ban đỏ mà không có các biểu hiện khác trong máu. Các biến chứng của sinh thiết có thể gặp là chảy máu nặng, có thể tới mức hạ huyết áp (1%), hoặc chảy máu nặng phải phẫu thuật (0,1%) hay tử vong (0,01%).

Bảng 5- 10. Phân loại và các biểu hiện bệnh cầu thận: HCTH

Hội chứng	Nguyên nhân	Mô bệnh học	Bệnh sinh
Bệnh tổn thương tối thiểu (thận nhiễm mỡ)	Kèm theo dị ứng, bệnh Hodgkin, dùng thuốc chống viêm không steroid	KHV thường [1] : bình thường ± tăng sinh gian mạch) MDHQ[2] : không có globulin miễn dịch HVĐT : dính các tế bào có chân	Không rõ
Xơ hoá cầu thận từng ổ hoặc từng phần	Có lạm dụng heroin, nhiễm HIV, bệnh thận hồi lưu, béo phì	KHV thường: xơ hoá từng ổ hoặc từng đoạn MDHQ: có IgM và C3 tại các đoạn bị xơ hoá HVĐT: dính các tế bào có chân	Không rõ
Bệnh thận màng	Kèm với u lympho không Hodgkin, carcinoma (tiêu hoá, thận, phế quản, tuyến giáp), muối vàng penicillamin, lupus ban đỏ	KHV thường: màng đáy dày lên và có gai MDHQ : hạt chứa C3 và IgG dọc quai mao mạch HVĐT: lắng đọng dày dưới liên bào	Hình thành các phức hợp miễn dịch tại chỗ
Bệnh lý cầu thận tăng sinh màng	Typ I thường có kèm theo nhiễm khuẩn hô hấp trên	KHV thường: tăng sinh tế bào gian mạch và chất nền, đứt quãng màng đáy. MDHQ: lắng đọng C3, C1q, C4, dạng hạt cùng IgG, IgM HVĐT: lắng đọng dày đặc dưới nội mạc	Không rõ
	Typ II	KHV thường : giống typ I MDHQ: chỉ thấy có C3 HVĐT : dày màng đáy	

Ghi chú: KHV thường: kính hiển vi thường; MDHQ: miễn dịch huỳnh quang; HVĐT: hiển vi điện tử.

Xử trí hội chứng thận hư

A. Mất protein

Thường hạn chế vừa phải lượng protein đưa vào (0,5- 0,6 g/kg/ngày) vì thường thấy chức năng thận giảm ở một số thể bệnh khi ăn nhiều protein. Tuy nhiên, cần bù đủ lượng protein mất qua nước tiểu hàng ngày để tránh cân bằng âm. Khi mất protein > 10g/ngày, thường bị suy dinh dưỡng do thiếu protein.

B. Phù

Hạn chế muối là cách điều trị phù chủ yếu. Tuy nhiên, đa số bệnh nhân vẫn cần thuốc lợi tiểu như thiazid, Lasix. Cả hai thuốc này đều gắn với protein mạnh. Khi có hạ albumin máu nặng, thuốc đến cầu thận ít, nên cần liều cao. Kết hợp cả hai thuốc này làm tăng tác dụng lợi tiểu, nhất là khi có phù nhiều, tràn dịch màng phổi và cổ trướng.

C. Tăng lipid máu

Thường có tăng cholesterol máu và tăng triglycerid máu. Chế độ ăn ít có giá trị, nhưng thay đổi chế độ ăn và thể dục vẫn được khuyến khích. Có thể dùng các thuốc ức chế men HMG- CoA reductase.

D. Tình trạng tăng đông

Khi hạ albumin máu < 20g/L có thể có tình trạng tăng đông. Những bệnh nhân bị HCTH thường bị mất các chất như kháng thrombin III, protein C, protein S qua nước tiểu và tăng hoạt hóa tiểu cầu. Vì vậy rất dễ có hiện tượng tắc các tĩnh mạch thận và các tĩnh mạch nơi khác do khối đông. Nên dùng thuốc chống đông trong 3- 6 tháng cho những bệnh nhân có biểu hiện tắc mạch do khối đông. Nếu bệnh nhân bị tắc mạch thận hoặc có các khối đông tái phát cần điều trị chống đông suốt đời.

THẬN HƯ TRONG CÁC BỆNH THẬN TIÊN PHÁT

1. BỆNH TỔN THƯƠNG TỐI THIỂU

Bệnh tổn thương tối thiểu hay gặp nhất ở trẻ em, nhưng đôi khi cũng gặp ở người lớn. Ở bệnh nhân > 40 tuổi bị hội chứng thận hư tiên phát, tỷ lệ thể

này là 20- 25%, nam ngang với nữ; nhưng ở nhóm tuổi thấp hơn, nam hay gặp hơn nữ. Bệnh có thể là không rõ nguyên nhân, nhưng cũng hay gặp sau viêm đường hô hấp trên do virus, hoặc trong các bệnh như Hodgkin hoặc các phản ứng dị ứng đặc biệt với các thuốc chống viêm không phải corticoid.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có thể đến với bệnh cảnh HCTH, dễ bị nhiễm khuẩn, nhất là vi khuẩn gram (+), có xu hướng dễ tắc mạch do khôi đông, có tăng lipid máu nặng và suy dinh dưỡng do thiếu protein.

B. Dấu hiệu mô bệnh học

Trên kính hiển vi thường (HVT) và miễn dịch huỳnh quang các cầu thận không có thay đổi gì. Chỉ trên kính hiển vi điện tử mới thấy hình ảnh đặc trưng là dính các tế bào có chân. Một nhóm nhỏ bệnh nhân còn có sự tăng sinh các tế bào gian mạch; nhưng người này thường có nhiều hồng cầu niệu hơn và hay có tăng huyết áp hơn, và kém đáp ứng với điều trị.

Điều trị

Dùng prednison 1 mg/kg/ngày. Bệnh đáp ứng rất tốt với điều trị, nhưng có khoảng 10% trong số này trở nên kháng corticoid sau liệu trình 4- 6 tuần. Một số đáng kể bệnh nhân sẽ bị tái phát và cần được điều trị lại bằng corticoid. Những bệnh nhận tái phát nhiều lần hoặc kháng corticoid có thể cần được điều trị bằng cyclophosphamid và chlorambucil để có được kết quả lui bệnh. Biến chứng chủ yếu là do điều trị corticoid kéo dài.

2. BỆNH THẬN MÀNG

Đây là thể gặp chủ yếu ở người lớn bị HCTH tiên phát, và là bệnh miễn dịch qua trung gian tế bào có đặc điểm là lắng đọng phức hợp miễn dịch tại phần dưới liên bào của thành mao mạch cầu thận. Chưa rõ kháng nguyên là chất nào trong bệnh tiên phát. Còn trong bệnh thứ phát, thường có nhiễm khuẩn như viêm gan B và giang mai; bệnh tự miễn dịch như lupus ban đỏ hệ thống, bệnh mô liên kết hỗn hợp, viêm tuyến giáp; carcinoma; một số thuốc như muối vàng, penicillamin và captopril. Bệnh thường xuất hiện sau tuổi 30, đặc biệt là tuổi 50- 60.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có HCTH và có nhiều xu hướng tắc mạch do khối đông hơn các bệnh nhân thận hư khác. Ở bệnh nhân > 50 tuổi, có xu hướng tăng bệnh ác tính kín đáo như: u dạ dày, u đại tràng. Diễn biến bệnh thất thường, có khoảng 50% bệnh nhân sẽ tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối trong vòng 3- 10 năm. Tiên lượng dè dặt hơn ở những bệnh nhân xơ hóa ống thận và mô kẽ, nam giới, nồng độ creatinin tăng, cao huyết áp, protein niệu cao (> 10 g/ngày).

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Qua kính hiển vi thường, thấy các thành mao mạch dày lên, nhưng không thấy hình ảnh viêm hoặc tăng sinh tế bào. Nhuộm bạc cho thấy hình ảnh "gai và u" do phần lồi ra của màng đáy giữa các đám lắng đọng dưới liên bào. Miễn dịch huỳnh quang:IgG và C3 thuần nhất dọc các quai mao mạch. Qua kính hiển vi điện tử thấy hình ảnh đứt đoạn của các đám lắng đọng miễn dịch dày đặc dọc theo bề mặt dưới liên bào màng đáy.

Điều trị

Cách điều trị đang được bàn cãi. Sau khi loại bỏ hoặc điều trị các nguyên nhân khởi bệnh, có thể dùng một liều trình prednison 2 mg/kg/ngày trong 3 tháng. Nếu có suy thận rõ, cần sử dụng các chất độc tế bào khác.

3. XƠ HÓA CẦU THẬN THÀNH Ổ TỪNG ĐOẠN

Thể tổn thương này có thể là tiên phát không rõ nguyên nhân hoặc thứ phát do lạm dụng heroin, nhiễm HIV hoặc bệnh béo phì. Về mặt lâm sàng, bệnh nhân có đủ chứng cứ của HCTH, nhưng còn có nhiều biểu hiện kiểu viêm thận hơn trong bệnh tổn thương tối thiểu hoặc bệnh thận màng. Khoảng 80% bệnh nhân có đái máu đại thể khi đến khám và nhiều người có tăng huyết áp; khoảng 25- 50% bệnh nhân có chức năng thận giảm ở thời điểm chẩn đoán.

Cần sinh thiết thận để chẩn đoán. Qua KHV thường, thấy hình ảnh xơ hóa cầu thận thành ổ hoặc từng đoạn. Người ta cho rằng các tổn thương này xuất hiện trước tiên ở các cầu thận phần cận tủy, sau đó lan lên vùng vỏ nông. Bằng miễn dịch huỳnh quang, thấy có IGM và C3 tại vùng bị xơ hóa.

Qua kính HVDT, thấy hình ảnh dính liền các u tế bào có chân như trong bệnh tổn thương tối thiểu (bảng 5- 10).

Chưa có ý kiến thống nhất trong điều trị ngoài điều trị hỗ trợ như đã nêu trong HCTH. Khi bệnh nhân có HCTH rõ rệt, điều trị bằng prednison 1- 1,5 mg/kg/ngày trong 4 tuần rồi tiếp theo bằng liều 1 mg/kg cách nhật trong 4 tuần tiếp. Khoảng 40% bệnh nhân có đáp ứng tốt. Khi bệnh không đáp ứng với corticoid, cần xem xét việc dùng các thuốc độc tế bào. Dù được điều trị, đa số bệnh nhân cũng sẽ tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối sau 5- 10 năm.

BỆNH THẬN HƯ DO CÁC BỆNH HỆ THỐNG

Thoái hóa dạng tinh bột

Đây là bệnh có sự lắng đọng chất dạng tinh bột protein xơ trong khu vực ngoại bào của một hoặc nhiều nơi trong cơ thể. Bệnh có thể nguyên phát hoặc thứ phát sau quá trình viêm, đa u tủy xương, hoặc các bệnh ác tính khác. Bệnh thường gặp ở người lớn tuổi, nước tiểu thay đổi ít. Mức độ protein niệu không tương xứng với mức độ lan rộng các tổn thương ở thận. Thận có thể to ra do lắng đọng các chất dạng tinh bột. Về mô bệnh học, các cầu thận chứa đầy các chất lắng đọng hình thái không ổn định và bắt màu đỏ Congo, lưỡng cực màu xanh lá cây.

Ít có biện pháp điều trị. Trong thể thứ phát, bệnh có thể thoái lui nếu nguyên nhân chính được loại bỏ. Theo một nghiên cứu, tiến triển của thoái hóa bột tiên phát đến suy thận giai đoạn cuối là 2- 3 năm. Tỷ lệ sống > 5 năm là < 20%, chủ yếu chết do suy tim và suy thận. Ghép thận là giải pháp duy nhất cho bệnh này.

Bệnh lý thận do đái tháo đường

Bệnh thận ở người đái tháo đường là nguyên nhân phổ biến nhất của suy thận giai đoạn cuối ở Hoa Kỳ (khoảng 4000 trường hợp mỗi năm). Đái tháo đường typ I có 30- 40% nguy cơ bị bệnh thận sau 20 năm, trong khi typ II chỉ có 15- 20% nguy cơ bị bệnh thận sau 20 năm. Các yếu tố nguy cơ gồm: nam giới, người mỹ gốc châu Phi, người Mỹ bản địa.

Nguy cơ chủ yếu là bị HCTH. Bệnh lý võng mạc do đái tháo đường cũng rất phổ biến ở những bệnh nhân này. Cần thường xuyên xét nghiệm sàng lọc phát hiện protein niệu kín đáo bằng định lượng protein niệu 24 giờ hoặc

tỷ lệ albumin/ creatinin trong bãi nước tiểu đầu buổi sáng, vì băng giấy không đủ độ nhạy trong trường hợp này. Bình thường tỷ lệ A/C là < 3,5, nếu vượt quá 10 là bất thường, còn trung gian thì cần phải đánh giá lại. Ở bệnh nhân nguy cơ cao, bệnh thận do đái tháo đường sẽ xuất hiện sau 10- 15 năm đái tháo đường, và sẽ có protein niệu rõ rệt 3- 7 năm tiếp theo. Vì vậy, cần điều trị tích cực trước khi xuất hiện protein niệu tiềm tàng. Khống chế đường máu và cao huyết áp sẽ làm chậm sự tiến triển đến bệnh thận ở người đái đường. Đặc biệt người ta thấy các thuốc ức chế men chuyển có tác dụng làm chậm tiến triển tới protein niệu rõ rệt ở bệnh nhân đái tháo đường qua một nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên 2 năm. Có lẽ do thuốc làm giảm áp lực trong cầu thận và điều trị tăng huyết áp. Một khi đã bị protein niệu rõ, việc điều trị ổn định đường huyết và hạ huyết áp không còn tác dụng nữa.

Tổn thương phổ biến nhất là xơ hóa cầu thận lan tỏa, nhưng hình ảnh xơ hóa cầu thận dạng nốt (các nốt Kimmelstiel-Wilson) mới là đặc trưng cho loại bệnh lý này. Thường kích thước thận tăng do hậu quả của phì đại và tăng sinh tế bào. Ở giai đoạn đầu, bệnh này gây tăng mức lọc cầu thận. Khi bệnh tiến triển đến protein niệu rõ rệt, chức năng cầu thận lại trở về bình thường rồi tiếp tục giảm.

Bệnh nhân đái tháo đường cũng dễ bị các bệnh thận khác như hoại tử nhú, viêm thận kẽ mạn tính, nhiễm toan ống thận typ IV (thể giảm renin và giảm aldosteron máu). Bệnh nhân cũng dễ bị suy thận cấp do dị ứng với thuốc cản quang và thường tiên lượng rất xấu khi phải lọc máu. Khi đó, cần nghĩ đến việc ghép thận.

Bệnh thận ở người nhiễm HIV

Bệnh thận ở người nhiễm HIV có thể biểu hiện dưới dạng HCTH. Đa số là bệnh nhân nam trẻ, da đen, nhiễm HIV do tiêm chích ma túy.

Bệnh thận ở đây là kiểu HCTH có nồng độ bổ thể bình thường với tổn thương xơ hóa cầu thận từng ổ từng đoạn nhưng hay gặp loại tổn thương xẹp cầu thận hơn.

Việc điều trị bệnh sớm bằng zidovudin có thể có lợi. Đôi khi điều trị bằng corticoid liều 1mg/kg/ngày cũng tỏ ra có tác dụng ở các mức độ khác nhau. Dĩ nhiên là cần theo dõi sát các biến chứng do nhiễm khuẩn.

BỆNH THỂ HIỆN CẢ HỘI CHỨNG THẬN HƯ LẪN THẬN VIÊM

Lupus ban đỏ hệ thống

Đây là bệnh tự miễn toàn thân mà tổn thương thận là rất hay gặp; chiếm từ 30- 90% theo các nghiên cứu khác nhau.

Bệnh nhân thường có cả hội chứng thận hư lẫn viêm thận. Cần theo dõi và xét nghiệm nước tiểu thường xuyên cho mọi bệnh nhân bị lupus ban đỏ hệ thống để phát hiện đái máu và protein niệu. Nếu dương tính, cần chỉ định sinh thiết thận. Kiểu tổn thương thận tùy thuộc vào vị trí lắng đọng phức hợp miễn dịch. Có thể gặp 5 kiểu tổn thương mô bệnh học sau. Typ I: bình thường, typ II: tăng sinh gian mạch; typ III: tăng sinh từng đoạn từng ổ; typ IV: tăng sinh lan tỏa, và typ V: bệnh lý thận màng.

Bệnh nhân có hình ảnh typ I và II không cần điều trị. Sự tiến triển từ thể nhẹ sang thể nặng hơn thường xảy ra do tăng hoạt tính bệnh và các chứng cứ của hư biến chức năng thận (ví dụ tăng creatinin máu, tăng protein niệu). Thường phải sinh thiết nhiều lần để theo dõi sự tiến triển này. Bệnh nhân có tổn thương typ III và IV lan rộng phải được điều trị ức chế miễn dịch mạnh. Chỉ định điều trị trong typ V không thật rõ ràng, nhưng nếu tổn thương tăng sinh nhiều, cũng cần điều trị ức chế miễn dịch mạnh mẽ.

Corticoid vẫn là thuốc điều trị chủ chốt (methylprednisolon 1g TM trong 3 ngày, sau đó uống prednison 60 mg/ngày trong 4- 6 tuần). Tuy nhiên sẽ gặp nhiều tác dụng phụ, và vẫn có thể không ngăn cản được sự tiến triển bệnh tới tổn thương mạn tính. Có thể bổ sung thêm cyclophosphamid nếu bệnh nhân không đáp ứng tốt với corticoid. Các thuốc độc tế bào hình như có thể cải thiện tỷ lệ sống sót lâu dài ở bệnh nhân có tổn thương typ V. Việc theo dõi kết quả xét nghiệm huyết thanh trong điều trị có tác dụng xác định kết quả điều trị, nếu các kết quả trở về bình thường. Các chỉ số theo dõi bao gồm kháng thể ds ADN, C3, C4, CH50 và creatinin máu, cùng với protein niệu và tế bào niệu. Các bệnh nhân phải lọc máu do bệnh thận trong lupus ban đỏ hệ thống có tỷ lệ sống kéo dài hơn các bệnh khác. Khi phải ghép thận ở người bị lupus, bệnh thận không tái phát ở thận ghép.

Viêm cầu thận tăng sinh màng

Thể tiên phát của bệnh này là một hội chứng không rõ nguyên nhân, có thể biểu hiện như HCTH hoặc như viêm thận. Còn thể thứ phát có thể gặp

trong tất cả các bệnh viêm cầu thận do phức hợp miễn dịch đã tả trên đây. Đa số bệnh nhân đều dưới 30 tuổi. Có ít nhất 2 typ đã được xác định là typ I và typ II.

Bệnh nhân viêm cầu thận tăng sinh màng typ I có tiền sử viêm đường hô hấp trên gần đây trong 1/3 số trường hợp. Điển hình thì bệnh nhân có bệnh cảnh HCTH, nồng độ bổ thể máu thấp. Về mô bệnh học, màng đáy cầu thận bị dày lên vì có lắng đọng phức hợp miễn dịch và tăng sinh tế bào gian mạch giữa màng đáy cầu thận và tế bào nội mạch, tạo nên hình ảnh "đứt đoạn" của thành mao mạch. Qua miễn dịch huỳnh quang thấy IgG, IgM, các đám lắng đọng dạng hạt của C3, C1q và C4 (bảng 5- 10).

Bệnh nhân bị viêm cầu thận tăng sinh màng typ II thường đến viện với bệnh cảnh viêm thận và ít gặp hơn typ I. Hình ảnh vi thể qua kính hiển vi thường giống typ I. Nhưng về mặt huyết thanh học, loại này có thêm yếu tố viêm thận $C3_f$ là một IgG lưu hành. Dưới kính hiển vi điện tử, thấy hình ảnh đặc trưng của lắng đọng dày đặc các chất đồng đều và thay thế một phần màng đáy cầu thận.

Ý kiến về điều trị bệnh này cũng chưa đồng nhất, bao gồm corticoid (chưa có liều chuẩn cho người lớn) và các thuốc ức chế tiểu cầu (aspirin 500- 975 mg/ngày cộng với dipyridamol 225 mg/ngày). Lý do sử dụng các thuốc kháng tiểu cầu là có hiện tượng tăng tiêu thụ tiểu cầu trong thể bệnh này và có thể vì thế mà làm tăng tổn thương cầu thận. Đa số bệnh nhân sẽ tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối trong vòng 10 năm. Các yếu tố tiên lượng xấu gồm typ II, suy thận sớm, cao huyết áp, HCTH dai dẳng. Cả hai typ này đều tái phát sau khi ghép thận.

CÁC BỆNH ỐNG THẬN- TỔ CHỨC KẼ

Bệnh ống thận- tổ chức kẽ có thể là cấp hoặc mạn tính. Thể cấp thường phối hợp với các độc tố và thiếu máu mô. Phù kẽ, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính trong mô kẽ và hoại tử tế bào ống thận có thể gặp (xem phần suy thận cấp và bảng 5- 11). Thể mạn tính có thể là giai đoạn tiếp sau của thể cấp, nhưng cũng có thể không có liên quan rõ rệt với các nguyên nhân cấp tính. Xơ mô kẽ và teo ống thận thường gặp với nhiều bạch cầu đơn nhân. Thể mạn tính được mô tả sau đây.

Bảng 22- 11. Các nguyên nhân của viêm thận ống thận mô kẽ cấp tính.

Phản ứng thuốc

Các kháng sinh

Nhóm beta lactam: methicillin, penicillin, ampicillin, cephalosporin

Ciprofloxacin, erythromycin, sulfonamid, tetracyclin, vancomycin, trimethoprim - sulfamethoxazol, ethambutol, rifampin.

Các thuốc chống viêm không sterold

Các thuốc lợi niệu: thiazid, furosemid

Các thuốc khác: allopurinol, cimetidin, phenytoin.

Nhiễm khuẩn toàn thân

Vi khuẩn: liên cầu, trực khuẩn bạch hầu, Legionella.

Virus: Epstein- Barr.

Các loại khác: mycoplasma, *Rickettsia rickettsii*, leptospira,icterohaemorrhagie,toxoplasma

Vô căn: viêm thận ống thận - mô kẽ- viêm màng mạch nho.

CÁC BỆNH ỐNG THẬN - MÔ KẼ MẠN TÍNH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thận kích thước bé và co nhỏ
- Giảm khả năng cô đặc nước tiểu
- Nhiễm toan chuyển hóa tăng clo máu
- Tăng kali máu
- Giảm mức lọc cầu thận

Nhận định chung

Có bốn nguyên nhân chính gây tình trạng bệnh này. Các nguyên nhân khác là: đa u tủy xương và bệnh gout được mô tả ở phần bệnh đa hệ thống có ảnh hưởng thận ở mức độ khác nhau.

A. Bệnh tiết niệu có tắc

Nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh ống thận- mô kẽ mạn tính là tắc đường tiết niệu kéo dài. Khi tắc một phần, sẽ thấy lưu lượng nước tiểu khi quá nhiều (do mất nhạy cảm với vasopressin) khi quá ít (do giảm mức lọc cầu thận). Tăng nitơ máu và tăng huyết áp (do hậu quả của sản xuất quá

nhiều renin- angiotensin) rất phổ biến. Nguyên nhân chính là sỏi đường tiết niệu; bệnh tuyến tiền liệt ở nam giới lớn tuổi; ung thư cổ tử cung ở nữ giới, u đại tràng, u bàng quang; xâm lấn khoang sau phúc mạc trong các bệnh u và bệnh xơ hóa khác.

Cần khám kỹ lưỡng ổ bụng, trực tràng, đường sinh dục- tiết niệu. Xét nghiệm nước tiểu có thể thấy hồng cầu niệu, bạch cầu niệu, vi khuẩn niệu nhưng thường nhẹ. Siêu âm ổ bụng có thể phát hiện được khối tổn thương, nơi tắc, thận ứ nước, nhưng cần chụp UIV để khẳng định chẩn đoán.

B. Luồng trào ngược bàng quang- niệu quản

Bệnh thận do luồng trào ngược chủ yếu là bệnh lý ở trẻ em, xảy ra khi nước tiểu đi ngược từ bàng quang lên thận khi đi tiểu. Đây là nguyên nhân phổ biến thứ hai của bệnh ống thận- mô kẽ mạn tính. Cơ chế chủ yếu là cơ thắt bàng quang- niệu quản không đủ khả năng đóng kín. Nước tiểu có thể thoát vào trong mô kẽ làm xuất hiện đáp ứng viêm, rồi xơ hóa. Viêm ở đây có thể do vi khuẩn, nhưng cũng có thể do các thành phần trong nước tiểu.

Bệnh nhân thường là vị thành niên hoặc thanh niên đến khám do cao huyết áp, suy thận, và có tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu lúc còn nhỏ tuổi. Thường có tổn thương dạng xơ hóa cầu thận thành ổ, gây ra protein niệu rõ rệt, một hiện tượng rất ít khi gặp trong các bệnh ống thận. Siêu âm thận hoặc chụp hệ tiết niệu bơm thuốc cản quang đường tĩnh mạch thấy hình ảnh sẹo thận và thận ứ nước. Dù đại đa số tổn thương xảy ra trước 5 tuổi, hư biến chức năng thận tiến triển tới suy thận giai đoạn cuối sẽ vẫn tiếp tục trong những năm về sau.

C. Các thuốc giảm đau

Bệnh thận do thuốc giảm đau hay gặp nhất ở người lạm dụng thuốc này với lượng lớn. Các thuốc hay gây bệnh nhất là các chất chuyển hóa của phenacetin như acetaminophen, paracetamol, aspirin, các thuốc kháng viêm không phải corticoid. Cần một lượng 1g/ngày trong 3 năm để có thể gây nên bệnh thận loại này; thường là phụ nữ hay lạm dụng thuốc giảm đau để điều trị đau đầu mạn tính, đau cơ, đau viêm khớp. Một điều rất quan trọng cần cảnh báo là rất nhiều người coi thường tác hại của thuốc giảm đau.

Viêm ống thận- mô kẽ và hoại tử nhú là điểm đặc trưng mô bệnh học. Nồng độ thuốc giảm đau tại nhú thận và vùng tủy trong cao hơn vùng vỏ đến 10 lần. Acetaminophen được chuyển hóa ngay tại các nhú thận theo con đường prostaglandin hydroperoxidase để tạo thành các chất trung gian hoạt

tính và sẽ gắn đồng hóa trị với các phân tử của tế bào kẽ gây hoại tử nhú. Aspirin và các thuốc chống viêm không phải corticoid khác làm trầm trọng thêm các tổn thương do làm giảm luồng máu đến vùng tủy thận (do ức chế tổng hợp prostaglandin) và giảm nồng độ glutathion là chất giúp cho việc khử độc.

Bệnh nhân thường có đái máu, protein niệu nhẹ, đa niệu (do tổn thương ống thận), thiếu máu (do chảy máu đường tiêu hóa) và đái mủ vô khuẩn. Do hoại tử nhú, có thể thấy từng đám bong của tổ chức nhú trong nước tiểu. Chụp UIV có thể phát hiện được hiện tượng bong nhú, do chất cản quang sẽ lấp đầy vùng bị bong tạo ra hình ảnh "bóng vòng" ở vùng đỉnh nhú.

D. Kim loại nặng

Tiếp xúc với kim loại nặng trong môi trường như chì, cadmium hiện nay ít gặp ở Hoa Kỳ. Phơi nhiễm với chì kéo dài có thể bị bệnh ống thận- mô kẽ. Những người có nhiều nguy cơ là người làm việc tiếp xúc với các chất này như thợ hàn nguội, hoặc những người uống rượu cất bằng hệ thống tỏa nhiệt của động cơ ôtô. Chì lắp đầy cầu thận và sẽ được vận chuyển qua vùng ống lượn gần và tích lũy tại đó làm tổn thương mô tế bào. Các tiểu động mạch cũng xơ hóa và sẹo vùng vỏ thận cũng làm tổn thương thận. Tổn thương ống lượn gần dẫn tới giảm đào thải acid uric làm tăng acid uric máu, gây ra triệu chứng bệnh gout do chì. Bệnh nhân thường bị cao huyết áp. Chẩn đoán dựa vào thử nghiệm EDTA. Sau khi uống 1g EDTA, đo lượng chì thải ra trong vòng 24 giờ vượt quá 600 mg chứng tỏ có phơi nhiễm quá mức với chì.

Phơi nhiễm nghề nghiệp với cadmium cũng gây tổn thương ống lượn gần, Có thể thấy tăng calci niệu và sỏi thận. Thủy ngân và bismuth cũng là các kim loại nặng khác có thể gây bệnh ống thận- mô kẽ.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Đa niệu hay gặp do ống lượn mất khả năng cô đặc, có thể dẫn đến mất nước ở một số người. Khi mức lọc cầu thận suy giảm nặng, sẽ gặp biểu hiện của hội chứng urê máu cao.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Bệnh nhân có tăng kali máu do ống lượn xa trở nên kháng với aldosteron.

Nhiễm toan ống thận tăng clo máu là nét đặc trưng của bệnh này do ba lý do:

1. Giảm sản xuất amoniac.
2. Mất khả năng toan hóa ống lượn xa
3. Mất bicarbonat từ ống lượn gần.

Xét nghiệm nước tiểu không đặc hiệu, ngược với viêm thận mô kẽ cấp tính. Protein niệu thường < 2g/ngày (do ống lượn gần giảm khả năng tái hấp thu protein tự do được lọc ra). Có thể thấy một số tế bào và trụ sáp to.

Điều trị

Điều trị phụ thuộc trước tiên vào việc phát hiện được các nguyên nhân gây tổn thương thận. Mức độ xơ hóa tổ chức kẽ cho phép tiên lượng khả năng hồi phục của chức năng thận. Một khi đã có biểu hiện mất nhu mô (thận co nhỏ), không có cách gì ngăn được tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối. Khi đó chỉ còn cách là điều trị nội khoa bảo tồn : hạn chế kali và phospho, cung cấp natri, calci, bicarbonat.

Nếu thận ứ nước, cần tiến hành ngay các thủ thuật làm giảm tắc, vì tắc càng kéo dài, mô thận càng chóng tổn thương, đặc biệt là các cầu thận vùng xa vì vùng này rất dễ bị tổn thương không hồi phục. Khi thận đã bị sẹo hóa, không còn cách gì, cả ngoại khoa lẫn kháng sinh chống nhiễm khuẩn, có thể ngăn được suy thận tiến triển đến giai đoạn cuối.

Những bệnh nhân ngộ độc chì cần tiếp tục được điều trị bằng EDTA, nếu chưa có biểu hiện tổn thương thận không hồi phục (sẹo xơ, thận co nhỏ). Tiếp tục tránh tiếp xúc với độc chất.

Những bệnh nhân bị bệnh thận do lạm dụng thuốc giảm đau cần phải ngừng thuốc. Nếu xơ mô kẽ chưa nặng, bệnh có thể ổn định hoặc cải thiện. Uống nhiều nước khi dùng thuốc cũng giảm bớt nguy cơ bị bệnh.

BỆNH NANG THẬN

Các nang (kén) thận là những hốc mà bề mặt có liên bào phủ và chứa đầy dịch cùng chất nửa rắn, xuất phát chủ yếu từ tổ chức ống thận. Ở những người > 50 tuổi, thường gặp một hoặc nhiều nang đơn, trong 50% trường hợp, ít khi có triệu chứng và không có ý nghĩa gì trên lâm sàng. Ngược lại, bệnh nang nhiều bộ phận thường có nhiều nang rải rác khắp vùng vỏ và tủy cả hai thận, và có thể gây suy thận giai đoạn cuối (bảng 5- 12).

Bảng 5- 12. Đặc điểm lâm sâng bệnh nang thận

	Nang thận đơn thuần	Nang thận mắc phải	Bệnh thận đa nang di truyền trội trên NST	Tuỷ thận xốp	Nang tuỷ thận
Tính phổ biến	Hay gặp	Ở bệnh nhân loc máu	1 : 1000	1: 5000	Hiếm
Tính di truyền	Không	Không	Di truyền trội trên NST thường	Không	Di truyền trội trên NST thường
Tuổi khởi phát	Không	Không	20 - 40	40 - 60	Người lớn
Kích thước thận	Bình thường	Nhỏ	To	Bình thường	Nhỏ
Vị trí nang	Vỏ và tuỷ	Vỏ và tuỷ	Vỏ và tủy	Ống góp	Vùng nối vỏ-tuỷ thận
Đái máu	Thỉnh thoảng	Thỉnh thoảng	Thường gặp	Hiếm	Hiếm
Tăng huyết áp	Không	Có hoặc không	Thường gặp	Không	Không
Biến chứng	Không	Adeno-carcinoma trong nang	Nhiễm khuẩn tiết niệu, sỏi thận, phình mạch não (10-15%), nang gan (40-60%)	Sỏi thận, nhiễm khuẩn tiết niệu	Đái nhiều mất muối
Suy thận	Không bao giờ	Hay gặp	Rất hay gặp	Không bao giờ	Hay gặp

NANG ĐƠN ĐỘC HAY ĐƠN THUẦN

Nang đơn thuần chiếm khoảng 65- 70% các khối u thận. Thường nằm ở vùng vỏ ngoài, chứa dịch giống chất siêu lọc của huyết tương. Đại đa số được phát hiện tình cờ khi siêu âm. Thường thì không có triệu chứng nhưng đôi khi có thể nhiễm khuẩn nang.

Điều cơ bản ở đây là phải chẩn đoán phân biệt với u ác tính, áp xe hoặc bệnh thận đa nang. Siêu âm và chụp cắt lớp là cần thiết để đánh giá các nang này. Khi một nang có đủ 3 tiêu chuẩn siêu âm sau đây thì mới được coi là lành tính:

(1) trống âm; (2) khối u ranh giới rõ và thành nhẵn; (3) có tăng âm

thành sau (chứng tỏ dẫn truyền qua nang dễ dàng). Các nang phức tạp thường có thành dày, vôi hóa, có thành phần chắc, hình ảnh siêu âm hỗn hợp. Trên hình ảnh chụp cắt lớp, nang đơn thuần phải có thành mỏng và nhẵn, ranh giới rõ, không có hình ảnh tăng sáng nhưng kém đậm hơn phần nhu mô. Có thể chụp động mạch để đánh giá khối u trước mổ. Carcinoma tế bào thận thường tăng hệ mạch (80%), giảm hệ mạch (15%) hoặc vô mạch (5%).

Nếu các đặc điểm nang đủ tiêu chuẩn lành tính, cần khám kiểm tra định kỳ. Nếu không đủ tiêu chuẩn nang lành tính, cần mổ thăm dò.

BỆNH THẬN ĐA NANG DI TRUYỀN TRỘI TRÊN NHIỄM SẮC THỂ THƯỜNG

Đây là bệnh di truyền hay gặp nhất ở Hoa Kỳ, với tỷ lệ 1/400- 1/1000. Một nửa số bệnh nhân bị bệnh này sẽ bị suy thận giai đoạn cuối ở tuổi 60. Bệnh có mức độ nặng khác nhau, nhưng chiếm đến 10% số người phải lọc máu ở Hoa Kỳ. Có ít nhất 2 gen gây bệnh đó là gen *ADPKD1* nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể 16 và *ADPKD2*.

Biểu hiện lâm sàng

Đa số bệnh nhân đến khám vì đau bụng, đau mạng sườn và đái máu vi thể hoặc đại thể. Thường có tiền sử nhiễm khuẩn tiết niệu và sỏi thận, 75% có tiền sử bệnh này trong gia đình, trên 50% bệnh nhân bị cao huyết áp và có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh. Bệnh nhân thường có thận to và sờ được khi khám lâm sàng. Thực tế, bệnh nhân có tăng huyết áp và khối u vùng bụng làm gợi ý đến bệnh này. Có đến 40- 50% người đồng thời có nang ở gan. Ngoài ra, còn có thể thấy nang ở tụy, ở lách. Nước tiểu có hồng cầu niệu và protein niệu nhẹ. Siêu âm thận khẳng định chẩn đoán: thường thấy từ 5 nang trở lên nằm rải rác trong nhu mô (vỏ và tuỷ) mỗi thận. Nếu siêu âm nghi ngờ, chụp cắt lớp là cần thiết vì có độ nhạy cao.

Biến chứng và điều trị

A. Đau

Đau bụng và mạng sườn là do nhiễm khuẩn, chảy máu trong nang hoặc do sỏi thận. Điều trị thông thường bằng các thuốc giảm đau và nghỉ ngơi tại giường. Nếu đau mạn tính, có thể cần phải chọc hút để giảm áp lực trong nang.

B. Đái máu

Đái máu đại thể thường là do vỡ một nang vào trong bể thận, nhưng cũng có thể do sỏi thận hoặc nhiễm khuẩn. Thường hết sau 7 ngày nằm nghỉ và uống nhiều nước. Nếu đái máu tái phát, cần nghĩ đến u ác, nhất là ở bệnh nhân > 50 tuổi.

C. Nhiễm khuẩn thận

Nếu bệnh nhân có đau mạng sườn, sốt, tăng bạch cầu, cần nghĩ đến nhiễm khuẩn nang. Cấy máu có thể dương tính, nhưng xét nghiệm nước tiểu có thể bình thường vì nang không thông với đường tiết niệu. Chụp cắt lớp có thể là cần thiết, vì khi nhiễm khuẩn thành nang sẽ dầy lên. Nhiễm khuẩn nang thường khó điều trị. Cần dùng các kháng sinh có thể vào được trong nang như ciprofloxacin, cotrimoxazol hoặc chloramphenicol. Thường là phải dùng đường tiêm trong 2 tuần, sau đó uống trong thời gian dài.

D. Sỏi thận

Đến 20% bệnh nhân có sỏi thận, chủ yếu là sỏi calci oxalat; cần uống nhiều nước (2- 3 L/ ngày).

E. Tăng huyết áp

Có đến 50% bệnh nhân có tăng huyết áp khi đến khám lần đầu. Số còn lại cũng sẽ xuất hiện tăng huyết áp trong quá trình diễn biến bệnh. Hình như thiếu máu tổ chức nang làm tăng hoạt tính hệ renin- angiotensin, và giảm áp nang có thể làm hạ huyết áp tạm thời. Cần điều trị tích cực cao huyết áp nhằm kéo dài thời gian dẫn tới suy thận giai đoạn cuối (cần dùng lợi niệu một cách thận trọng vì chưa rõ tác động sinh nang của chúng).

F. Phình động mạch não

Khoảng 10- 15% bệnh nhân này có phình động mạch não ở vòng Willis. Không có chỉ định chụp mạch hoặc chụp cắt lớp sàng lọc, trừ khi bệnh nhân có tiền sử gia đình có người phình động mạch, hoặc sắp phẫu thuật một bệnh gì đó mà có nhiều nguy cơ tăng huyết áp.

G. Các biến chứng khác

Sa van hai lá chiếm 25%, phình động mạch chủ, dị dạng van động mạch chủ. Ngoài ra, những bệnh nhân này dễ bị túi thừa đại tràng.

Tiên lượng

Không có biện pháp nội khoa nào có khả năng ngăn chặn tiến triển tới suy thận, dù điều trị tăng huyết áp và chế độ ăn ít protein làm bệnh chậm tiến triển. Các yếu tố nguy cơ là phát hiện khi còn trẻ, huyết áp cao, nam giới, đái máu, protein niệu tăng dần.

TỦY THẬN XỐP

Đây là một bệnh tương đối phổ biến, lành tính, ít khi phát hiện trước tuổi 40- 50, dù đã có từ khi sinh. Thận có phần tủy, phần giữa ống góp và nhú thận rộng ra và không đều, các nang vùng tủy thận lan tỏa tạo hình ảnh "pho mát Thụy Sỹ" ở vùng này.

Các biểu hiện lâm sàng

Thận xốp vùng tủy thường gây đái máu vi hoặc đại thể, nhiễm khuẩn tiết niệu tái phát hoặc sỏi thận. Hay gặp vôi hóa thận và giảm khả năng cô đặc nước tiểu, nhiễm toan ống thận xa typ I ít gặp hơn. Chẩn đoán dựa vào chụp UIV thấy hình sọc trong phần tủy thận do tích lũy chất cản quang trong các ống góp bị giãn.

Điều trị

Chưa có biện pháp điều trị. Uống nhiều nước (2L/ngày) để tránh tạo sỏi, nếu có tăng calci niệu, nên dùng lợi niệu thiazid. Nên kiềm hóa nước tiểu nếu có nhiễm toan ống thận.

Tiên lượng

Thường thì chức năng thận vẫn duy trì bình thường, trừ khi bị nhiễm khuẩn tiết niệu hoặc sỏi thận.

BỆNH NANG THẬN TỦY - NHƯỢC NĂNG CẦU THẬN TUỔI THANH THIẾU NIÊN

Bệnh hiếm gặp, nhưng hầu như tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối. Thể trẻ em, gọi là nhược năng cầu thận, là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Thể ở người lớn, gọi là bệnh nang thận tủy, là bệnh

di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Cả hai thể đều thể hiện bằng nhiều nang nằm ở phần nối vỏ- tủy và trong phần tủy. Vỏ thận trở nên xơ hóa và khi bệnh tiến triển, có viêm mô kẽ và xơ hóa cầu thận.

Biểu hiện lâm sàng

Cả hai thể đều có đa niệu, xanh nhợt, ngủ gà. Về sau có tăng huyết áp. Thể trẻ em gây chậm tăng trưởng và suy thận trước tuổi 20. Bệnh nhân thường mất nhiều muối nên cần nhiều muối và nhiều nước. Siêu âm và CTscan cho thấy hình ảnh thận bé, sẹo hóa. Đôi khi phải mổ sinh thiết thận để lấy được phần tổ chức có bệnh.

Điều trị và tiên lượng

Không có biện pháp nội khoa nào ngăn được tiến triển đến suy thận. Thường cần cung cấp nhiều muối và dịch để bù vào lượng mất đi.

CÁC BỆNH ĐA HỆ THỐNG CÓ TỔN THƯƠNG THẬN

Ngoài những bệnh đã mô tả ở phần trên là lupus ban đỏ hệ thống, đái tháo đường, viêm mạch máu như bệnh u hạt lan tỏa Wegener và hội chứng Goodpasture, trong phần này sẽ mô tả thêm một số bệnh.

BỆNH ĐA U TỦY XƯƠNG

Đây là một bệnh ác tính của các tương bào (chương 12 tập I), có tổn thương thận trong 1/4 số trường hợp. "Thận u tủy" là biểu hiện của protein Bence- Jones (globulin miễn dịch chuỗi nhẹ) trong nước tiểu làm nhiễm độc thận, vì tác động trực tiếp cả lên ống thận và gây tắc ống thận do lắng đọng. Tổn thương sớm gây nên hội chứng Fanconi (nhiễm toan ông lượn gần typ II). Vì là chuỗi nhẹ, nên protein Bence- Jones không phát hiện được bằng băng giấy, một loại xét nghiệm chỉ để phát hiện albumin niệu. Sự lắng đọng các chuỗi nhẹ cũng có thể gây thoái hóa thận dạng bột và gây nên hội chứng thận hư trên lâm sàng, và sau đó là cao huyết áp và suy thận. Tăng calci máu và acid uric máu hay gặp. Rối loạn chức năng thận còn do thâm nhiễm tương bào vào nhu mô thận và hội chứng tăng độ nhớt máu làm giảm luồng máu đến nuôi thận.

Cần điều trị bệnh nhân bị đa u tủy xương có protein Bence Jones niệu bằng melphalan và prednison. Tránh làm tăng calci máu và uống nhiều nước để phòng rối loạn chức năng thận nặng lên.

BỆNH HỒNG CẦU HÌNH LIỀM

Tổn thương thận trong bệnh này là do giảm nồng độ oxy và tăng nồng độ thẩm thấu máu ở vùng tủy thận. Hiện tượng ứ đọng và sung huyết ở thận sẽ gây xuất huyết, viêm mô kẽ và nhồi máu nhú thận. Trên lâm sàng thường có đái máu. Tổn thương mao mạch thận cũng làm giảm khả năng cô đặc nước tiểu. Tình trạng đẳng niệu (nồng độ thẩm thấu niệu bằng nồng độ thẩm thấu máu) rất phổ biến, nên bệnh nhân thường bị mất nước. Bệnh thận do hồng cầu liềm hiếm gặp, nhưng chắc chắn tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối. Biểu hiện chính trên lâm sàng là protein niệu

BỆNH LAO

Biểu hiện cổ điển của lao thận là mủ niệu vô khuẩn, và thường có hồng cầu niệu vi thể. Khi bệnh lao nặng, cấy nước tiểu có thể có trực khuẩn lao mọc. Có thể thoát chất hoại tử ở khối tổn thương lao và tạo thành hang ở thận. Điều trị khỏi lao sẽ làm lành tổn thương ở thận.

BỆNH GOUT VÀ THẬN

Thận là cơ quan chủ yếu đào thải acid uric. Tùy thuộc pH niệu và nồng độ acid uric niệu, có thể xuất hiện lắng đọng acid uric ở ống thận, tổ chức kẽ hoặc trong đường tiết niệu. Nước tiểu càng kiềm thì càng dễ gây lắng đọng muối urat trong mô kẽ, còn toan ống thận và đường tiết niệu lại càng gây lắng đọng các tinh thể acid uric tại các bộ phận này.

Thường gặp có 3 loại rối loạn:

(1) Sỏi thận do acid uric; (2) bệnh thận cấp do acid uric; (3) bệnh thận mạn do urat. Rối loạn chức năng thận gây sỏi acid uric xuất phát từ bệnh thận tắc nghẽn. Bệnh thận cấp do acid uric có biểu hiện giống như viêm ống thận- mô kẽ cấp tính do tác dụng độc trực tiếp của các tinh thể acid uric. Bệnh thận mạn là do lắng đọng các tinh thể urat trong mô kẽ có môi trường kiềm rồi dẫn đến xơ hóa và teo mô.

Điều trị giữa các đợt cấp của bệnh gout bao gồm tránh thức ăn và thuốc gây tăng uric máu, uống nhiều nước, và dùng các thuốc hạ acid máu. Đây là bệnh vừa tăng sản xuất acid uric, vừa giảm đào thải chúng. Bệnh nhân có nước tiểu tăng độ toan sẽ giải thích cho sự lắng đọng các tinh thể acid uric tương đối ít hòa tan.

Niệu học 6

BS.Joseph C. Presti, BS. Marshall L. Stoller, BS. Peter R. Carroll, FACS
BS. Nguyễn Hải Yến, BS. Lê Bích Thủy

ĐÁNH GIÁ VỀ NIỆU HỌC

BỆNH SỬ

Các biểu hiện toàn thân

Sốt khi kết hợp với các triệu chứng khác của nhiễm trùng đường tiết niệu sẽ giúp cho việc xác định vị trí nhiễm trùng. Ở nữ giới, sốt cao thường xuất hiện trong bệnh viêm thận- bể thận cấp tính. Trong viêm bàng quang không biến chứng thì sốt không phải là biểu hiện đặc thù. Ở nam giới, một nhiễm trùng đường niệu có sốt là ngụ ý muốn nói tới viêm thận- bể thận cấp tính, viêm tuyến tiền liệt cấp tính, hoặc viêm mào tinh hoàn cấp tính. Sốt cũng có thể gặp kết hợp với các biểu hiện ác tính của thận, bàng quang, hoặc tinh hoàn.

Sút cân và tình trạng mệt mỏi cũng có thể kết hợp với khối u, hoặc các tình trạng bệnh đi kèm theo với suy thận mạn tính.

Đau

Đau ở đường tiết niệu sinh dục thường là biểu hiện của tình trạng căng một tặng rỗng (tắc nghẽn niệu quản, ứ nước tiểu) hoặc căng phần bao của một cơ quan (viêm tuyến tiền liệt cấp, viêm thận- bể thận cấp). Đau có thể khu trú tại chỗ hoặc đau lan tỏa. Đau trong bệnh ác tính thường là một biểu hiện muộn và là biểu hiện chỉ điểm của tình trạng quá phát.

A. Đau thận

Đau có nguồn gốc từ thận thường khu trú ở góc xương sườn- đốt sống cùng bên. Đau có thể lan xuống rốn và có thể liên quan đến tinh hoàn cùng bên ở nam giới hoặc môi âm vật ở nữ giới. Trong nhiễm trùng, đau luôn ở

mức hãng định điển hình, trái lại trong tắc nghẽn, đau có thể dao động. Nôn và buồn nôn có thể là do kích thích phản xạ của hạch đám rối dương. Bệnh nhân có bệnh ở trong màng bụng sẽ phải nằm bất động để tránh đau, trong khi đó bệnh nhân có bệnh thận sẽ phải cử động để cố gắng tìm một tư thế thoải mái hơn.

B. Đau niệu quản

Đau niệu quản thường là cấp tính và do tắc nghẽn. Sự căng lên đi cùng với tăng nhu động và co thắt cơ trơn của niệu quản có thể dẫn đến hai kiểu đau khác nhau. Căng có thể gây đau âm ỉ hằng định, trong khi đó các cơn co thắt sẽ gây ra cơn đau quặn. Vị trí tắc nghẽn thường được dự đoán bởi vị trí đau. Tắc nghẽn niệu quản trên có thể gây đau lan đến bìu ở nam giới và môi âm vật ở nữ giới. Nghẽn tắc ở giữa niệu quản có thể gây đau ở một phần tư dưới và do đó có thể bị nhầm với viêm ruột thừa khi tắc nghẽn niệu quản bên phải hoặc nhầm với viêm túi thừa khi tắc nghẽn niệu quản ở bên trái. Tắc niệu quản dưới có thể gây viêm lỗ niệu quản và do đó đi kèm với các triệu chứng dễ bị kích thích bàng quang.

C. Đau bàng quang

Ứ nước tiểu cấp tính gây khó chịu ghê gớm khu vực trên xương mu. Ứ nước tiểu mạn tính thường không đau dù bàng quang bị căng nhiều. Đau trên xương mu mà không liên quan đến hoạt động tiểu tiện thì ít khi có căn nguyên từ bàng quang. Đau do viêm bàng quang cấp tính thường có liên quan đến niệu đạo xa và đau xuất hiện khi tiểu tiện.

D. Đau tuyến tiền liệt

Đau tuyến tiền liệt thường đi kèm với viêm và khu trú ở đáy chậu. Đau lan tới cột sống vùng thắt lưng cùng, ống bẹn và chi dưới. Vì vị trí của tuyến gần cổ bàng quang nên các quá trình viêm của tuyến tiền liệt gây ra các khó chịu kích thích bài tiết.

E. Đau dương vật

Đau mà dương vật nhẽo là thứ phát sau các quá trình viêm gây ra bởi các bệnh lây truyền qua đường tình dục hoặc nghẹt qui đầu, một tình trạng của nam giới không được cắt bao qui đầu trong đó bao qui đầu bị co mắc lại ở phía sau dương vật qui đầu dẫn đến sưng huyết và sưng đau qui đầu. Đau khi dương vật cương có thể là do bệnh Peyronie (đám xơ của lớp vỏ trắng, gây cong đau khi dương vật cương) hoặc do chứng cương đau dương vật (dương vật cương đau kéo dài).

F. Đau tinh hoàn

Các tình trạng cấp tính chẳng hạn như chấn thương, xoắn tinh hoàn hoặc xoắn một trong các phần phụ của nó hoặc viêm tinh hoàn- mào tinh hoàn gây đau cấp trong bìu và lan ra háng cùng bên. Đau mạn tính còn có thể kéo dài trong nhiều tháng sau khi điều trị thành công viêm mào tinh hoàn cấp. Đau mạn tinh do thủy tinh mạc hoặc giãn tĩnh mạch thừng tinh gây tức nặng không lan toả. Các bệnh của thận, các bệnh của các cấu trúc sau màng bụng, hoặc các bệnh của ông bẹn cũng có thể gây đau liên quan đến tinh hoàn.

Đái máu

Đái máu đại thể ở người lớn cần được xem xét như là một dấu hiệu ác tính cho tới chừng nào chưa tìm được nguyên nhân khác.

Đặc tính của đái máu có thể đưa ra một đầu mối về vị trí nguồn gốc của đái máu. **Đái máu đầu bãi**, là sự hiện diện của máu khi mới bắt đầu dòng nước tiểu và sẽ hết đi trong dòng, nó ngụ ý đến nguồn gốc ở niệu đạo trước (dương vật). **Đái máu cuối bãi**, là sự hiện diện của máu ở cuối dòng nước tiểu, nó ngụ ý đến nguồn gốc ở cổ bàng quang hoặc niệu đạo tuyến tiền liệt. **Đái máu toàn bãi**, là sự hiện diện của máu trong suốt dòng nước tiểu, nó ngụ ý đến nguồn gốc ở bàng quang hoặc đường tiết niệu trên.

Các triệu chứng kết hợp đưa ra các đầu mối về nguyên nhân gây bệnh. Khi đái máu kết hợp với cơn đau quặn thận cần hướng đến bệnh cảnh của sỏi niệu quản, nhưng sự di chuyển của các cục máu do khối u đang chảy máu cũng có bệnh cảnh giống như vậy. Các triệu chứng kích thích bài tiết ở một phụ nữ trẻ tuổi cũng có thể hướng đến nhiễm trùng cấp tính do vi khuẩn và thường kết hợp với viêm bàng quang xuất huyết, song bệnh cảnh giống như thế khi xuất hiện ở phụ nữ nhiều tuổi hơn hoặc ở bất kỳ nam giới nào lại nảy sinh ra các mối bận tâm về khối u tân sinh. Trong bất kỳ tình huống nào, nếu nuôi cấy âm tính hoặc các triệu chứng kéo dài sau điều trị, phải có sự đánh giá kỹ hơn nữa. Khi không có các triệu chứng nào khác, đái máu đại thể có thể chỉ điểm nhiều hơn về khối u, nhưng cũng phải phân biệt với sỏi, các bệnh lý thận- tiểu cầu, và bệnh thận đa nang.

Các triệu chứng kích thích bài tiết

Tiểu tiện cấp bách là sự mong muốn đi tiểu đột ngột, gặp trong các bệnh viêm chẳng hạn như viêm bàng quang hoặc trong các bệnh thần kinh tăng phản xạ như rối loạn bàng quang thần kinh do thương tổn thần kinh

vận động trên chẳng hạn. **Tiểu tiện khó** (tiểu tiện đau) thường kết hợp với viêm. Đau điển hình ở đầu dương vật ở nam giới và niệu đạo ở nữ giới. **Tiểu tiện thường xuyên** (đái rắt) là tăng số lần tiểu tiện trong cả ngày. **Tiểu tiện đêm** là tiểu tiện thường xuyên vào ban đêm. Bình thường, người lớn đi tiểu 5 đến 6 lần trong ngày và hầu hết một lần vào ban đêm. Tăng số lần tiểu tiện có thể là do tăng cung lượng nước tiểu hoặc do dung tích bàng quang chức năng giảm. Đái tháo đường, đái tháo nhạt, tiêu hóa dịch quá nhiều, và các chất bài niệu (bao gồm cả cà phê và rượu) là một vài nguyên nhân làm tăng cung lượng nước tiểu. Dung tích bàng quang chức năng giảm có thể do tắc nghẽn đầu ra của bàng quang (tăng dung tích cặn dẫn đến dung tích chức năng thấp hơn), do các rối loạn bàng quang do thần kinh (tình trạng co cứng và giảm độ giãn), do chèn ép bàng quang từ bên ngoài (u xơ tử cung, xơ hóa do tia xạ, các khối u chậu hông), hoặc các yếu tố tâm lý (lo lắng).

Các triệu chứng tắc nghẽn bài tiết

Tiểu tiện ngập ngừng là sự trì trệ khi mới bắt đầu đi tiểu do tăng thời gian cần thiết để bàng quang có được áp lực cao đủ vượt quá áp lực của niệu đạo bị tắc nghẽn. **Giảm áp lực dòng nước tiểu** do sức cản cao mà bàng quang phải đương đầu và thường kết hợp với giảm khẩu kính của dòng. **Tiểu tiện ngắt quãng** và **nước tiểu chảy nhỏ giọt sau tiểu tiện** là sự ngắt quãng của dòng nước tiểu và sự giải phóng không kiểm soát được một vài giọt nước tiểu cuối. Các triệu chứng tắc nghẽn hay gặp do tăng sản lành tính tuyến tiền liệt, hẹp niệu đạo, hoặc các rối loạn bàng quang do thần kinh. Carcinoma tuyến tiền liệt hoặc niệu đạo và dị vật là các nguyên nhân khác.

Mất chủ động tiểu tiện

Mất chủ động tiểu tiện là sự mất tự chủ tiểu tiện một cách không cố ý (đái dầm). Bệnh sử cho phép phân loại cận nhóm của một trong số bốn thể mất chủ động. Phân biệt như thế là cần thiết, bởi vì việc nghiên cứu điều trị cho từng thể là khác nhau. Với **mất chủ động hoàn toàn**, bệnh nhân mất chủ động tiểu tiện tất cả các lần và ở tất cả các tư thế. **Mất chủ động do stress** là mất chủ động tiểu tiện kết hợp với các hoạt động làm tăng áp lực trong bụng (ho, hắt hơi, nâng đồ vật, luyện tập). Mất tiểu tiện không kiểm soát mà đi trước bởi một mong muốn mãnh liệt bài tiết được biết đến như là **mất chủ động tiểu tiện do thúc bách**. Ứ nước tiểu mạn tính có thể dẫn đến **mất chủ động tiểu tiện do sự tràn ra của dòng nước tiểu**.

Các triệu chứng khác

Tinh dịch có máu

Là sự hiện diện của máu khi phóng tinh, do viêm tuyến tiền liệt hoặc viêm túi tinh. Máu ở phần đầu của sự phóng tinh gợi nghĩ tới vấn đề ở tuyến tiền liệt, trái lại tinh dịch có máu ở phần cuối ngụ ý tới nguồn gốc từ túi tinh. Việc nghiên cứu bệnh sẽ bao gồm xét nghiệm nước tiểu, khám trực tràng bằng ngón tay cùng với bóp tuyến tiền liệt và đánh giá dưới kính hiển vi các chất tiết của tuyến tiền liệt được bóp ra. Các thủ thuật gây chảy máu hơn chẳng hạn như soi bàng quang sẽ danh cho bệnh nhân đái máu hoặc siêu âm qua trực tràng có sinh thiết tuyến tiền liệt dành cho người bệnh có bất thường khi thăm khám trực tràng. Tinh dịch có máu dai dẳng cũng cần làm các thử nghiệm tương tự. Trong trường hợp chỉ tinh dịch có máu mà xét nghiệm nước tiểu bình thường và thăm khám trực tràng thấy bình thường thì nguy cơ ác tính là thấp.

Khí niệu

Là sự có mặt của khí trong khi tiểu tiện, thứ phát sau một lỗ rò giữa bàng quang và dạ dày- ruột. Viêm túi thừa là nguyên nhân hay gặp nhất, theo sau đó là carcinoma ruột, bệnh Crohn, và viêm ruột do tia xạ. Người bệnh kể bệnh thấy các bóng khí hoặc về vấn đề đặc biệt nào đó khi đi tiểu.

Chất tiết niệu đạo

Là triệu chứng hay gặp nhất của các bệnh lây truyền qua đường tình dục. Khó tiểu tiện và ngứa niệu đạo là các biểu hiện thường đi kèm với chất tiết niệu đạo. Khi chất tiết niệu đạo là máu, đặc biệt nếu ở người nhiều tuổi, sẽ hướng đến carcinoma niệu đạo.

Nước tiểu đục có thể thứ phát sau nhiễm trùng đường tiết niệu, song khi không có nhiễm trùng, nó có thể là kết quả của pH nước tiểu kiềm. Các tình trạng như thế dẫn đến sự kết tủa tinh thể phosphat. Đái ra dưỡng chấp, là sự hiện diện của bạch huyết trong nước tiểu, do lỗ rò giữa đường tiết niệu và hệ mạch bạch huyết. Bệnh giun chỉ, bệnh lao, và các khối u sau màng bụng là một số nguyên nhân của triệu chứng ít gặp này.

KHÁM THỰC THỂ

Khám toàn thân

Xanh xao do thiếu máu và suy mòn có thể gặp trong bệnh ác tính. Chứng vú to của đàn ông xuất hiện trong carcinoma tinh hoàn hoặc là một biến chứng của liệu pháp hormon trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt. Tăng huyết áp có thể là hậu quả của bệnh mạch máu thận hoặc ung thư tuyến thượng thận.

Khám bộ phận

A. Thận

Bởi vì bên phải có gan, nên thận phải thấp hơn so với thận trái. Cực dưới của thận phải có thể sờ thấy được ở những bệnh nhân gầy, nhưng thận trái thường không sờ thấy được, trừ khi nó phì đại bất thường. Để sờ được thận thì một tay đặt ở phía sau tại góc sườn cột sống để đẩy thận ra phía trước, trong khi đó bàn tay kia đặt ở phía trước dưới bờ sườn. Khi người bệnh hít thở vào, có thể sờ thấy thận giữa hai tay.

Nghe ở vùng 1/4 trên bụng ở người cao huyết áp có thể thấy tiếng thổi tâm thu nếu có hẹp động mạch thận hoặc dị dạng động mạch; tuy nhiên, tiếng thổi động mạch hoặc tiếng rung tim được truyền đi có thể có các biểu hiện tương tự.

Với người bệnh có đau rõ phải làm test tăng cảm giác của mặt da bằng cách châm nhẹ kim vào da. Phải làm test tăng cảm giác bởi vì tăng cảm giác da có thể thứ phát sau một kích thích rễ thần kinh và viêm rễ thần kinh hơn là triệu chứng của căn nguyên xuất phát từ thận.

B. Bàng quang

Bàng quang của người trưởng thành bình thường không sờ thấy được trừ khi nó chứa ít nhất là 150 ml nước tiểu. Để chẩn đoán bàng quang căng thì gõ tốt hơn là sờ. Khi bàng quang đầy, sẽ tăng vùng đục trên bàng quang, và nếu đại tràng chứa đầy khí ở phía trước bàng quang thì gõ sẽ chuyển thành tiếng vang.

Thăm khám bằng hai tay dưới gây tê là có ích trong việc đánh giá các bệnh nhân có nghi ngờ bị u bàng quang. Ở nam giới, bàng quang được sờ thấy giữa thành bụng và trực tràng, trong khi đó ở nữ giới nó được sờ thấy giữa thành bụng và âm đạo. Đây là phương pháp có giá trị nhất trong việc đánh giá sự di động của bàng quang và giúp cho phẫu thuật cắt bỏ.

C. Dương vật

Phải lộn bao qui đầu ở nam giới không cắt bao qui đầu để cho phép nhìn thấy được lỗ niệu đạo và qui đầu. Vị trí của lỗ niệu đạo, sự hiện diện của chất tiết niệu đạo, biểu hiện viêm, khối u dương vật, và các thương tổn da đều phải được xem xét. Trong **hẹp bao qui đầu**, bao qui đầu không thể co lại được lên trên qui đầu. Trong **nghẹt qui đầu**, bao qui đầu được co sang bên trái ở phía sau qui đầu gây đau do ứ căng và phù nề qui đầu. Nếu như không được lưu ý đến, điều này có thể dẫn đến hiện tượng thiếu máu cục bộ. Các bất thường bẩm sinh của vị trí lỗ niệu đạo được gọi là **tật lỗ niệu đạo thấp** khi lỗ tiểu nằm ở mặt bụng của dương vật, bìu, hoặc đáy chậu; còn tật lỗ niệu đạo mở trên là khi lỗ tiểu nằm ở mặt mu của dương vật. Chất tiết niệu đạo màu vàng đậm gặp trong viêm niệu đạo do lậu cầu, trái lại nó có màu trắng hoặc hơi trong thường gặp trong viêm niệu đạo không do lậu cầu. Khi sờ dương vật phải sờ thân dương vật mu để tìm các mảng trong bệnh Peyronie và phải sờ mặt bụng để tìm các khối u niệu đạo.

D. Bìu và các thành phần của nó

Tham chiếu hay gặp nhất đối với nhà niệu học liên quan đến bìu là để đánh giá về một khối. Điều quan trọng là phải xác định xem thương tổn vẫn còn ở trong tinh hoàn hay đã đến mào tinh hoàn hoặc các cấu trúc thừng tinh. Tinh hoàn sờ thấy giữa các đầu ngón tay của cả hai bàn tay. Kích thước của tinh hoàn bình thường là 6 x 4 cm và có mật độ dai như cao su. Mào tinh hoàn ở phía sau ngoài so với tinh hoàn và khác nhau về mức độ kết dính của nó với tinh hoàn. Các khối phát sinh bên trong tinh hoàn thường là ác tính; các khối phát sinh từ mào tinh và các cấu trúc thừng tinh thường là lành tính. Phương pháp chiếu sáng qua mô sẽ phân biệt được các thương tổn dạng đặc và dạng nang.

Bệnh sử và khám thực thể có thể đưa ra được chẩn đoán trong phần lớn các trường hợp. Các khối u của tinh hoàn thường là các tổn thương đặc không đau, chắc ở bên trong tổ chức của tinh hoàn. Các thương tổn này không thể chiếu sáng được qua mô.

Viêm mào tinh hoàn cấp tính là quá trình nhiễm trùng cấp tính kết hợp với phì đại mào tinh hoàn gây đau. Sốt và các triệu chứng kích thích bài tiết thường hay gặp. Trong các tình trạng quá phát, nhiễm trùng có thể lan đến tinh hoàn, làm cho rất khó phân biệt giữa viêm mào tinh và tinh hoàn mà phải dựa vào thăm khám thực thể. Toàn bộ các thành phần của bìu có thể đau khi sờ, nhưng để người bệnh ở tư thế nằm và khám bìu trên khớp mu thì có thể bệnh nhân đỡ đau (dấu hiệu Prehn).

Thủy tinh mạc là sự tập trung dịch giữa hai lớp của bao tinh mạc. Chẩn đoán dễ dàng nhờ phương pháp chiếu sáng qua mô. Đánh giá tinh hoàn là cần thiết, bởi vì có 10% các khối u tinh hoàn có thể có thủy tinh mạc đi kèm.

Giãn tĩnh mạch thừng tinh là sự ứ căng của các tĩnh mạch tinh bên trong ở phía trên tinh hoàn. Điều này thường xảy ra ở bên trái bởi vì tĩnh mạch tinh bên trái đổ vào tĩnh mạch thận trái, trong khi đó tĩnh mạch tinh bên phải đổ vào tĩnh mạch chủ dưới. Để người bệnh ở tư thế nằm ngửa, tĩnh mạch thừng tinh giãn sẽ giảm kích thước hoặc biến mất. Khởi phát đột ngột của giãn tĩnh mạch thừng tinh bên phải sẽ gợi ý tới một vấn đề ác tính phía sau màng bụng gây tắc tĩnh mạch tinh bên phải. Giãn tĩnh mạch thừng tinh bên trái thường hướng đến sự tắc nghẽn của tĩnh mạch thận bên trái như trong carcinoma tế bào của thận.

Xoắn tinh hoàn gặp điển hình ở nhóm tuổi từ 10 đến 20 với các biểu hiện đau và sưng bên trong tinh hoàn với khởi phát đột ngột. Thăm khám cho thấy bên tinh hoàn đau có thể "nằm cao" hơn so với tinh hoàn bên kia. Khởi phát cấp tính, không có các dấu hiệu bài tiết, và sự phân bố của độ tuổi khác biệt có thể giúp cho việc phân biệt nó với viêm mào tinh hoàn.

Xoắn các phần phụ của tinh hoàn hoặc viêm mào tinh hoàn có thể không phân biệt được với xoắn tinh hoàn và ở nhóm tuổi tương tự như trong xoắn tinh hoàn. Đôi khi có thể sờ thấy được một khối nhỏ ở cực trên của tinh hoàn hoặc mào tinh hoàn mà có thể nhận thấy rõ khi da bị kéo căng trên nó và da có thể xuất hiện màu xanh (dấu hiệu chấm xanh).

E. Khám trực tràng ở nam giới

Nhìn chung trong các bệnh hậu môn (rò, hột cơm, carcinoma, trĩ) thì việc khám trực tràng phải được tiến hanh đầu tiên. Đưa ngón tay vào hậu mô có thể ước tính được trương lực cơ và có thể gây ra phản xạ hành hang. Vì cơ thắt hậu môn và tiết niệu đều cùng chung một sự phân bố thần kinh nên có thể nhận thấy các đầu mối đối với các rối loạn do thần kinh. Tiếp theo là khám toàn bộ tuyến tiền liệt, chú ý trực tiếp đến kích thước và mật độ. Tuyến tiền liệt bình thường có kích thước xấp xỉ 4 x 4cm và có trọng lượng 25g. Mật độ bình thường giống như mật độ của mô ngón cái khi đưa ngón cái đối diện với các ngón nhỏ. Tuyến tiền liệt phì đại mà có mật độ dai như cao su gặp trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Mật độ cứng chắc gặp trong carcinoma, nhưng cũng gặp trong viêm mạn tính. Phần còn lại của khám trực tràng lúc này là khám để loại trừ bệnh trực tràng nguyên phát.

F. Khám chậu hông ở nữ giới

Khám eo trên của chậu hông sẽ bao gồm việc nhìn để xem có các biến đổi teo, loét, chất tiết, và hột cơm không. Lỗ niệu đạo cũng cần phải quan sát để tìm xem có các núm và sờ xem có các khối u và túi thừa hay không. Khám bàng quang, tử cung, và phần phụ bằng hai tay sẽ được thực hiện với hai ngón tay ở âm đạo và một bàn tay ở bụng, và chú ý tới các khối bất thường.

XÉT NGHIỆM NƯỚC TIỂU

Lấy mẫu nước tiểu

Ở nam giới, một mẫu nước tiểu hoàn toàn nhiễm bệnh được lấy theo các ước số riêng biệt. Một kế hoạch như thế có thể cho phép xác định được vị trí của bệnh. Lấy 5- 10ml nước tiểu đầu tiên để đại diện cho phần niệu đạo; một mẫu giữa dòng sẽ phản ánh các tình trạng bệnh ở bàng quang và đường tiết niệu trên. Khi cần thiết, phải bóp tuyến tiền liệt và thu các mẫu chất tiết được ép ra. Nếu như không thu được dịch, phải lấy 2- 3ml nước tiểu để phản ánh bệnh tuyến tiền liệt (xem cả phần đái máu).

Xét nghiệm nước tiểu bằng que đo mực nước

A. Độ pH

Xét nghiệm nước tiểu bằng que đo mực nước không có vai trò gì trong việc sàng lọc các bệnh đường tiết niệu ở những người trưởng thành không có triệu chứng ngoại trừ phụ nữ mang thai. pH nước tiểu (trong phạm vi từ 5- 9) có thể hữu ích trong chẩn đoán và điều trị một số bệnh tiết niệu. Nước tiểu kiềm trên một bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu sẽ hướng đến sự hiện diện của một vi khuẩn phân tách urê và hay gặp nhất là *Proteur mirabilis*, tuy nhiên một số chủng klebsiella, pseudomonas, providencia, và tụ cầu cũng có thể tạo ra urease. Nếu nước tiểu acid ở bệnh nhân bị sỏi tiết niệu sẽ hướng đến sỏi acid uric hoặc sỏi cystin. Nước tiểu acid nhưng pH không nhỏ hơn 5,5 dù nhiễm toan chuyển hóa thì cần hướng đến nhiễm toan ống lượn xa.

B. Protein

Xét nghiệm nước tiểu bằng que đo mực nước sử dụng xanh bromphenol có thể phát hiện được protein khi nồng độ của nó vượt quá 10mg/dl. Nó cho phép xác

định albumin và không nhạy với chuỗi nhẹ các globulin miễn dịch (các protein Bence Jones). Kết quả dương tính giả gặp ở nước tiểu có chứa nhiều bạch cầu hoặc các tế bào biểu mô (xem phần protein niệu ở chương 5).

C. Urobilinogen và bilirubin

Urobilinogen được hình thành từ quá trình dị hóa bilirubin tiếp hợp ở ruột nhờ vi khuẩn và phần lớn được thanh thải qua gan. Bình thường, chỉ có 1- 4mg urobilinogen được bài tiết trong nước tiểu mỗi ngày. Các quá trình tan máu hoặc bệnh của tế bào gan có thể dẫn đến tăng nồng độ urobilinogen trong nước tiểu, trong khi đó tắc nghẽn mật hoàn toàn hoặc các kháng sinh phổ rộng mà làm biến đổi vi khuẩn chí của vi khuẩn đường ruột lại có thể dẫn đến không có urobilinogen trong nước tiểu. Bilirubin không kết hợp, không lọc qua được cầu thận, trong khi đó chỉ có 1% bilirubin tiếp hợp được lọc qua. Bình thường, khi sử dụng que đo mực nước để xét nghiệm nước tiểu không phát hiện thấy bilirubin, bởi vì chỉ khi nồng độ bilirubin lớn hơn 0,4mg/dl mới có thể phát hiện được. Các bệnh có biểu hiện tăng bilirubin tiếp hợp trong huyết thanh sẽ dẫn đến tăng bilirubin trong nước tiểu. Acid ascorbic có thể gây ra các kết quả âm tính giả, trong khi phenazopyridin có thể gây ra các kết quả dương tính giả.

D. Glucose và các thể ceton

Bình thường chỉ có lượng nhỏ glucose được bài tiết vào nước tiểu, và những lượng này ở dưới mức nhậy đối với que đo mực nước. Nếu kết quả dương tính thì cần phải đánh giá bệnh đái tháo đường. Test này đặc hiệu với glucose và không phản ứng chéo với bất kỳ loại đường nào khác. Acid ascorbic và tăng các thể ceton có thể làm cho kết quả âm tính giả.

Bình thường, ceton không thấy trong nước tiểu, nhưng trong các tình trạng sau luyện tập, đói, và mang thai có thể làm tăng ceton trong nước tiểu. Đái tháo đường thường có biểu hiện tăng ceton nước tiểu trước khi tăng ceton trong huyết thanh. Các kết quả dương tính giả xảy ra khi mất nước hoặc khi có mặt của các chất chuyển hóa levodopa, mesna (natri, mercaptoethanesulfonat), và các hợp chất khác có chứa sulfhydryl.

E. Các nitrit

Bình thường, nước tiểu không có các nitrit. Nhiều vi khuẩn Gram (-) có thể khử nitrat thành nitrit, và do đó nitrit là một chất chỉ điểm của vi khuẩn. Tuy nhiên, độ nhạy thấp của test đòi hỏi phải có sự rõ rang. Số lượng vi khuẩn phải hiện diện ở mức đủ (10^5 vi khuẩn/ ml), các nitrat phải có trong

nước tiểu, và vi khuẩn phải tiếp xúc với nước tiểu trong thời gian đủ dài (thường là 4 giờ). Do đó, mẫu bài tiết đầu tiên vào buổi sáng là thích hợp nhất. Các kết quả âm tính giả có thể do các vi khuẩn không khử nitrat, tiểu tiện thường xuyên, nước tiểu pha loãng hoặc nước tiểu acid (pH < 6,0) và có sự hiện diện của urobilinogen. Các kết quả dương tính giả thường thứ phát đối với các mẫu bị nhiễm khuẩn, do đó vi khuẩn thực sự có trong mẫu nhưng lại không có ở đường tiết niệu.

F. Esterase của bạch cầu

Esterase của bạch cầu là một enzym do bạch cầu sinh ra. Que đo mực nước tiểu phát hiện ra các bạch cầu trong nước tiểu và do đó có tính chất gợi ý nhưng không có giá trị chẩn đoán vi khuẩn. Các test dương tính giả có thể do nhiễm khuẩn mẫu. Các test âm tính giả có thể do tỷ trọng cao, glucose niệu, hoặc nước tiểu có urobilinogen, và các thuốc, bao gồm rifampin, phenazopyridin, và acid ascorbic.

G. Máu

Que đo mực nước tiểu áp dụng đối với máu trong nước tiểu sẽ xác định được hồng cầu nguyên vẹn, hemoglobin tự do, và myoglobin. Các kết quả dương tính giả ở phụ nữ có thể xảy ra do mẫu bị nhiễm với máu kinh nguyệt. Nước tiểu cô đặc cũng có thể gây ra kết quả dương tính giả, bởi vì bình thường người bệnh bài tiết 1000 hồng cầu/ 1ml nước tiểu. Luyện tập mạnh và các vitamin hoặc thức ăn có nồng độ chất oxy hóa cao cũng có thể cho kết quả dương tính giả. Nồng độ acid ascorbic cao có thể tạo kết quả dương tính giả.

Phân tích nước tiểu dưới kính hiển vi

A. Bạch cầu

Sự có mặt của trên 5 bạch cầu trên một trường sáng mạnh được xem là có mủ- niệu đáng kể. Bạch cầu trong nước tiểu cho thấy có thương tổn đường niệu mà có thể do hoặc không do nhiễm trùng. Các nguyên nhân mủ- niệu khác bao gồm sỏi, hẹp, u tân sinh, bệnh lý thận- tiểu cầu, hoặc viêm bàng quang kẽ. Số lượng bạch cầu sẽ biến thiên do tình trạng mất nước, phương pháp lấy mẫu, và mức độ tổn đường niệu.

B. Hồng cầu

Sự có mặt của trên 5 hồng cầu trong một vi trường tăng sáng được xem là có ý nghĩa và phải làm nghiên cứu thăm dò thêm nữa (xem phần đánh giá

đái máu ở dưới). Sự hiện diện của hồng cầu đôi khi đưa ra một đầu mối về nguồn gốc của chúng trong đường tiết niệu. Các tế bào loạn hình (hình dạng không đồng đều) có sự phân bố hemoglobin và tương bào không đồng đều thường chỉ ra một bệnh lý cầu thận. Hồng cầu tròn có sự phân bố hemoglobin đồng đều, hướng đến bệnh ở lớp biểu mô lót của đường tiết niệu. Tất cả bệnh nhân bị đái máu đòi hỏi phải có các nghiên cứu chẩn đoán hơn nữa (xem ở dưới); hình thái học mặc dù có ích song nó không đủ chính xác để cho phép rút ra các kết luận chẩn đoán xác định.

C. Tế bào biểu mô

Sự có mặt của các tế bào biểu mô lát trong mẫu nước tiểu cho thấy có sự nhiễm bẩn và do đó cần phải lấy một mẫu nhắc lại. Các tế bào tiểu mô chuyển tiếp đôi khi thấy trong mẫu nước tiểu bình thường, song nếu chúng hiện diện với số lượng lớn hoặc thành các cụm thì thường gợi ý tới khả năng của u tân sinh. Nghiên cứu thăm dò tế bào học có thể là cần thiết để khẳng định dấu hiệu này.

D. Vi khuẩn và nấm men

Sự có mặt của các vi khuẩn trong một mẫu không bị nhiễm bẩn là ngụ ý tới nhiễm trùng. Để khẳng định cần phải nuôi cấy. Sự hiện diện của một vài vi khuẩn trong một trường sáng mạnh thường liên quan với một số lượng nuôi cấy là 10^5 vi khuẩn/ 1ml. Nhuộm Gram có thể hỗ trợ thêm cho việc xác định đặc trưng của vi khuẩn. *Candida albicans* là nấm men hay gặp nhất trong nước tiểu và được quan sát thấy điển hình dưới dạng các cụm và sự tạo chồi đặc trưng của chúng.

E. Các trụ niệu

Các trụ niệu được hình thành ở các ống xa và các ống dẫn chung như là một kết quả của sự kết tủa mucoprotein Tamn- Horsfall. Chúng ngưng tập gần các bờ của lá men và được phát hiện tốt nhất trong một mẫu tươi quan sát dưới trường sáng nhẹ. Nếu nước tiểu không có các tế bào, thì có các trụ trong mờ. Các trụ có hồng cầu chỉ điểm bệnh viêm thận tiểu cầu hoặc bệnh viêm mạch. Các trụ bạch cầu hướng đến bệnh viêm thận- bể thận. Các trụ biểu mô với số lượng nhỏ là bình thường, nhưng với số lượng lớn thì chúng gợi ý đến bệnh bên trong thận. Các trụ hạt là do thoái hóa các trụ tế bào khác và cũng hướng đến bệnh trong thận.

F. Các tinh thể

Acid uric, oxalat, và các tinh thể cystin thường hay bị kết tủa trong nước tiểu, trái lại các tinh thể phosphat hay gặp ở nước tiểu kiềm. Sự có mặt của

acid uric, phosphat, và các tinh thể oxalat có thể gặp ở người bình thường cũng như ở những người có sỏi. Các tinh thể cystin với hình dạng đặc trưng là vòng benzen, chỉ gặp ở người bệnh bị cystin niệu, và do đó chúng có giá trị về mặt bệnh học.

ĐÁNH GIÁ ĐÁI MÁU

Nếu đái máu đại thể xuất hiện, sự mô tả về thời điểm (đầu, cuối, toàn bộ) có thể đưa ra đầu mối về vị trí bị bệnh. Các triệu chứng kết hợp (ví dụ, cơn đau quặn thận, các triệu chứng kích thích bài tiết, các triệu chứng toàn thân) phải được thăm khám. Thuốc uống và các vấn đề nội khoa kết hợp cũng có thể cung cấp các đầu mối chẩn đoán. Phải thăm dò tiền sử dùng thuốc: các thuốc chống đông, lạm dụng thuốc giảm đau (hoại tử nhú), cyclophosphamid (viêm bàng quang do hóa chất), các thuốc kháng sinh (viêm thận kẽ); tiền sử bệnh tật như đái tháo đường, hoặc bệnh hồng cầu liềm (hoại tử nhú), có tiền sử bệnh sỏi, hoặc bệnh ác tính. Sự hiện diện đái máu ở bệnh nhân đang điều trị các thuốc kháng đông phải được đánh giá đầy đủ bao gồm cả hình ảnh đường tiết niệu trên, soi bàng quang và tế bào học nước tiểu.

Thăm khám thực thể phải chú trọng đến các dấu hiệu của bệnh toàn thân (sốt, ban, bệnh lý hạch, các khối ở bụng hoặc chậu hông) cũng như các dấu hiệu của bệnh thận nội khoa (tăng huyết áp, quá tải thể tích). Đánh giá niệu học có thể chứng minh được sự hiện diện của bệnh tiền liệt tuyến, khối u ở mạn sườn, hoặc bệnh niệu đạo.

Các xét nghiệm labô ban đầu bao gồm xét nghiệm nước tiểu và cấy nước tiểu. Protein niệu và các trụ niệu hướng đến nguồn gốc bệnh ở thận. Các triệu chứng kích thích bài tiết, vi khuẩn niệu, và kết quả cấy nước tiểu dương tính ở nữ giới hướng đến nhiễm trùng đường tiết niệu, nhưng việc phân tích nước tiểu tiếp theo sau điều trị là quan trọng để đảm bảo không còn đái máu nữa.

Việc đánh giá kỹ hơn nữa phải bao gồm tế bào học nước tiểu, hình ảnh đường tiết niệu trên, và soi bàng quang. Tế bào học hỗ trợ đặc biệt cho chẩn đoán khối u tân sinh ở bàng quang, và nên lấy ba mẫu bài tiết làm tăng tối đa độ nhạy. Hình ảnh đường tiết niệu trên (thường là một phim chụp X quang đường niệu tiêm thuốc cản quang tĩnh mạch) có thể xác định được các khối u tân sinh của thận hoặc niệu quản cũng như xác nhận các tình trạng lành tính chẳng hạn như sỏi tiết niệu, bệnh lý đường niệu tắc nghẽn, hoại tử nhú, thận xốp tủy, hoặc bệnh thận đa nang. Vai trò của siêu âm trong

đánh giá đường tiết niệu đối với đái máu vẫn chưa rõ ràng. Trong khi siêu âm có thể cung cấp thông tin đầy đủ đối với thận, thì độ nhạy của nó trong việc phát hiện bệnh niệu quản có thể lại thấp hơn. Soi bàng quang có thể đánh giá các khối u bàng quang hoặc niệu đạo, phì đại lành tính tuyến tiền liệt, và viêm bàng quang do tia xạ hoặc hóa chất. Với đái máu đại thể, soi bàng quang là lý tưởng khi bệnh nhân đang chảy máu và cho phép định khu tốt hơn (ví dụ định vị trí một bên của các đường tiết niệu trên, bàng quang, hoặc niệu đạo).

Ở bệnh nhân bị đái máu đại thể hoặc vi thể, trong 10% các trường hợp có thể xác định được một nguồn bệnh ở đường tiết niệu trên (thận và niệu quản). Đối với các nguồn ở đường tiết niệu trên thì sỏi chiếm khoảng 40%, bệnh thận nội khoa (bệnh thận xốp tủy, viêm thận- bể thận, hoại tử nhú) chiếm khoảng 20%, carcinoma tế bào thận 10% và carcinoma tế bào chuyển tiếp của niệu đạo hoặc bể thận là 5%. Đái máu vi thể ở nam giới hay gặp nhất là do tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Ở bệnh nhân có các xét nghiệm âm tính, phải làm các xét nghiệm nhắc lại để tránh bỏ sót một biểu hiện ác tính; tuy nhiên tần suất lý tưởng của các đánh giá như thế chưa được xác định. Tế bào học tiết niệu có thể làm nhắc lại trong 3- 6 tháng, và soi bàng quang cũng như chụp đường tiết niệu trên cần làm nhắc lại sau một năm.

CÁC NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG SINH DỤC TIẾT NIỆU

Các nhiễm trùng đường tiết niệu nằm trong số các bệnh phổ biến nhất gặp trong thực hành nội khoa. Trong các nhiễm trùng cấp tính, thường thấy một tác nhân gây bệnh đơn lẻ, trái lại trong các nhiễm trùng mạn tính hay gặp hai hoặc nhiều hơn tác nhân gây bệnh. Vi khuẩn dạng coli mà hay gặp nhất là *Ecoli* chịu trách nhiệm cho hầu hết các nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng, không ở bệnh viện. Các nhiễm trùng như thế nhậy cảm và đáp ứng nhanh với một loạt các kháng sinh đường uống. Các nhiễm trùng bệnh viện thường là do các tác nhân kháng kháng sinh và có thể cần dùng các kháng sinh ngoài đường tiêu hóa. Các nhiễm trùng ở thận phải được quan tâm đặc biệt bởi vì nếu không được điều trị thỏa đáng, có thể dẫn đến mất chức năng thận. Trước đây, số lượng vi khuẩn > 10^5/ml đã được xem như là tiêu chuẩn đối với nhiễm trùng đường niệu.Tuy nhiên, hiện nay người ta ghi nhận có tới 50% phụ nữ bị các nhiễm trùng có triệu chứng nhưng lại

có các thông số đánh giá thấp hơn. Hơn nữa, sự có mặt của mủ niệu có tương quan không tương xứng với chẩn đoán nhiễm trùng đường tiết niệu và do đó chỉ xét nghiệm nước tiểu thì chưa đủ để chẩn đoán. Về phương diện điều trị, các nhiễm trùng mô mềm (viêm thận- bể thận, viêm tuyến tiền liệt) đòi hỏi phải được điều trị tích cực trong 3- 4 tuần, trong khi đó các nhiễm trùng niêm mạc (viêm bàng quang) có thể chỉ cần điều trị 1- 3 ngày.

Phân loại và sinh bệnh học

Các nhiễm trùng đầu tiên- là các nhiễm trùng lần đầu- ở phụ nữ trẻ tuổi có xu hướng không biến chứng. **Vi khuẩn niệu không giải quyết được** xuất hiện khi đường niệu không được vô trùng trong suốt quá trình điều trị. Điều này có thể do vi khuẩn kháng với điều trị, do các nhiễm trùng hỗn hợp nhiều loại vi khuẩn với tính mẫn cảm khác nhau, không tuân thủ điều trị do thiểu năng thận, hoặc do sự xuất hiện tính kháng thuốc nhanh của một vi khuẩn nhạy cảm ban đầu. **Vi khuẩn niệu dai dẳng** xuất hiện khi đường niệu ban đầu được vô trùng trong quá trình điều trị nhưng do vẫn còn một nguồn nhiễm trùng dai dẳng tiếp xúc với đường niệu. Điều này có thể do sỏi gây nhiễm trùng, do viêm thận bể thận mạn tính hoặc viêm tuyến tiền liệt mạn tính do các lỗ rò bàng quang hoặc bàng quang- âm đạo, bệnh niệu tắc nghẽn, di vật, hoặc túi thừa niệu đạo. **Nhiễm trùng tái phát** xảy ra khi các nhiễm trùng mới có các tác nhân mới xuất hiện sau khi điều trị thành công.

Nhiễm trùng ngược dòng từ niệu đạo là thường gặp nhất. Phụ nữ đặc biệt có nguy cơ bị các nhiễm trùng đường niệu vì niệu đạo nữ ngắn và âm đạo trở thành nơi vi khuẩn cư trú. Hoạt động tình dục là một yếu tố thúc đẩy chính ở phụ nữ trẻ tuổi, và việc sử dụng màng ngăn và các kem diệt tinh trùng (biến đổi vi khuẩn chí bình thường của âm đạo) làm tăng thêm nguy cơ viêm bàng quang. Viêm thận- bể thận hay gặp nhất do nhiễm trùng ngược dòng lên niệu quản. **Lan theo đường máu** đến đường niệu là không phổ biến, ngoại trừ bệnh lao và các áp xe vỏ thận. **Lan theo đường bạch huyết** cũng ít gặp. **Lan trực tiếp** từ các cơ quan khác có thể xảy ra, đặc biệt từ các áp xe trong màng bụng, ổ bụng do viêm ruột hoặc viêm chậu hông.

Các yếu tố dễ mắc bệnh

A. Các yếu tố độc vi khuẩn

Trên 90% các nhiễm trùng đầu tiên là do *Ecoli*. Trong khi có hơn 150 chủng *Ecoli*, song các nhiễm trùng hay gặp nhất lại do 5 nhóm huyết

thanh gây ra (O_1, O_4, O_6, O_{18}, và O_{75}). Dường như các chủng hay gây nhiễm trùng có mức kết dính vi khuẩn cao hơn qua trung gian của các tua hoặc lông vi khuẩn. Ở đây tồn tại mối quan hệ giữa typ tua và typ nhiễm trùng. Các chủng tua P của *E.coli* kết hợp với viêm thận- bể thận ở các đường niệu bình thường, trái lại các chủng không có tua P kết hợp với viêm thận- bể thận chỉ khi có chảy ngược bàng quang- niệu quản.

B. Các yếu tố dễ mắc bệnh của vật chủ

1. Các yếu tố bàng quang và đường tiết niệu trên

Các cơ chế bảo vệ bên trong bàng quang bao gồm khả năng làm rỗng của bàng quang bằng sự bài tiết làm giảm các số lượng quần thể vi khuẩn; một lớp glycosaminoglycan bảo vệ can thiệp vào sự kết dính vi khuẩn; và các đặc tính kháng vi khuẩn của nước tiểu (nồng độ osmol/ kg nước dung dịch cao và pH nước tiểu). Sự trào ngược bàng quang- niệu quản, giảm dòng máu thận, hoặc bệnh thận có thể làm tăng khả năng mắc bệnh ở đường tiết niệu trên.

2. Các yếu tố đặc hiệu của nữ giới

Về mặt giải phẫu, niệu đạo nữ ngắn làm tăng khả năng ngược dòng vi khuẩn từ lỗ niệu đạo vào bàng quang. Phụ nữ bị các nhiễm trùng đường niệu tái phát có nhiều receptor kết dính ở niêm mạc sinh dục tiết niệu và do đó có nhiều vị trí gắn với các tác nhân gây bệnh hơn. Ở phụ nữ không có hoạt tính của fucosyltransferase trong các chất tiết niêm mạc (những người tiết dịch không cùng nhóm máu) dễ bị các nhiễm trùng đường niệu hơn. Thiếu enzym này sẽ làm thiếu các kháng nguyên nhóm máu A, B và H mà bình thường có thể ngăn chặn một số các receptor kết dính vi khuẩn, do đó khi thiếu chúng sẽ làm cho các receptor này có sẵn nhiều hơn để kết gắn vi khuẩn.

3. Các yếu tố đặc hiệu nam giới

Một tỷ lệ mắc cao hơn của nhiễm trùng đường tiết niệu được quan sát thấy ở nam giới không cắt bao qui đầu so với nam giới đã cắt bao qui đầu. Bề mặt niêm mạc của bao qui đầu có khuynh hướng giúp sự cư trú cua vi khuẩn có tua P theo kiểu tương tự như các lỗ của nữ giới. Tiền liệt tuyến ở nam giới bình thường bài tiết kẽm. Kẽm là một tác nhân kháng khuẩn mạnh và do đó ngăn cản nhiễm trùng ngược dòng. Lượng kẽm thấp hơn gặp trong viêm tiền liệt tuyến do vi khuẩn.

Phòng ngừa sự tái nhiễm

Liệu pháp kháng sinh phòng ngừa được đưa ra để phòng ngừa tái phát sau điều trị nhiễm trùng đường niệu.

Phụ nữ có trên 3 lần viêm bàng quang trong một năm được xem là các ứng cử viên phải điều trị dự phòng. Trước khi thiết lập điều trị, phải đánh giá kỹ lưỡng niệu học để loại trừ bất kỳ một bất thường giải phẫu nào (sỏi, trào ngược, rò, ...). Chỉ các thuốc kháng khuẩn được lựa chọn mới có hiệu quả dự phòng. Để điều trị thành công, các thuốc phải loại bỏ vi khuẩn gây bệnh ra khỏi phân hoặc các bể chứa ở các lỗ và không gây kháng thuốc. Lịch trình điều trị nên dùng là một liều đơn khi đi ngủ hoặc tại thời điểm hoạt động tình dục. Ba thuốc được sử dụng phổ biến nhất trong dự phòng là trimethoprim- sulfamethoxazol (40mg/ 200 mg), nitrofurantoin (100 mg), và cephalexin (250 mg).

VIÊM BÀNG QUANG CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu chứng kích thích bài tiết
- Người bệnh thường không sốt
- Cấy nước tiểu dương tính

Nhận định chung

Viêm bàng quang cấp là một nhiễm trùng hay gặp nhất của bàng quang do vi khuẩn dạng coli (đặc biệt là *E.coli*) và đôi khi do vi khuẩn Gram (+), cầu khuẩn ruột (enterococci). Viêm bàng quang do adenovirus đôi khi gặp ở trẻ em nhưng ít khi gặp ở người lớn. Đường nhiễm trùng điển hình là nhiễm trùng ngược dòng từ niệu đạo.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Cảm giác khó chịu phía trên mu và các triệu chứng kích thích bài tiết (tiểu tiện nhiều lần, tiểu tiện gấp, khó tiểu tiện). Phụ nữ có thể có đái máu đại thể và các triệu chứng ở phụ nữ thường xuất hiện sau hoạt động tình dục. Khám thực thể có thể phát hiện đau ở vùng trên xương mu, nhưng thường không rõ ràng. Không có nhiễm độc toàn thân.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu cho thấy có mủ niệu, vi khuẩn niệu và các mức độ đái máu khác nhau. Mức độ mủ niệu và vi khuẩn niệu không nhất thiết tương quan với mức độ nặng của các triệu chứng. Cấy nước tiểu dương tính đối với vi khuẩn gây bệnh, song số lượng quần thể vi khuẩn 10^5/ml là cần thiết cho chẩn đoán.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Khi có nghi ngờ viêm thận- bể thận, nhiễm trùng tái phát hoặc có các bất thường giải phẫu thì phải tiếp tục chẩn đoán hình ảnh để theo dõi.

Chẩn đoán phân biệt

Ở nữ giới, các quá trình nhiễm trùng chẳng hạn như viêm âm hộ- âm đạo và bệnh viêm chậu hông thường có thể phân biệt được khi khám chậu hông và xét nghiệm nước tiểu. Ở nam giới, viêm niệu đạo và viêm tiền liệt tuyến có thể phân biệt được nhờ thăm khám thực thể (chất tiết niệu đạo hoặc đau tiền liệt tuyến). Viêm bàng quang ít gặp ở nam giới và nếu có thì nó ngụ ý đến một tiến trình bệnh lý chẳng hạn như sỏi gây nhiễm trùng, viêm tuyến tiền liệt, hoặc ứ nước tiểu mạn tính cần phải nghiên cứu chuyên sâu.

Các nguyên nhân không phải do nhiễm trùng có các triệu chứng giống như viêm bàng quang bao gồm xạ trị vùng chậu hông, hóa trị liệu (cyclophosphamid), carcinoma bàng quang, viêm bàng quang kẽ, các rối loạn chức năng bài tiết, và các rối loạn tâm thể.

Điều trị

Viêm bàng quang không biến chứng ở phụ nữ có thể điều trị bằng liệu pháp kháng khuẩn ngắn hạn, bao gồm liệu pháp liều đơn hoặc 1- 3 ngày điều trị. Trimethoprim- sulfamethoxazol hoặc cephalexin thường có hiệu quả (bảng 6- 1). Bởi viêm bàng quang không biến chứng ít gặp ở nam giới, nên cần làm sáng tỏ bệnh lý nền bằng các nghiên cứu thích hợp. Ngồi ngâm nóng hoặc dùng các thuốc giảm đau tiết niệu (phenazopyridin, 220 mg uống 3 lần/ ngày) có thể làm giảm triệu chứng.

Tiên lượng

Nhiễm trùng có đặc thù là đáp ứng nhanh với điều trị, và khi điều trị thất bại cho thấy có sự kháng lại thuốc đã lựa chọn hoặc có các bất thường giải phẫu mà cần phải nghiên cứu chuyên sâu.

VIÊM THẬN- BỂ THẬN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt
- Đau mạn sườn
- Các triệu chứng kích thích bài tiết
- Cấy nước tiểu dương tính

Nhận định chung

Viêm thận- bể thận cấp là một bệnh nhiễm trùng liên quan đến nhu mô thận và bể thận. Vi khuẩn Gram (-) là các tác nhân hay gặp nhất, bao gồm cả *E.coli*, proteus, klebsiella, enterobacter, và pseudomonas. Vi khuẩn Gram (+) it gặp nhưng bao gồm cả *Enterococcus faecalis* và *Staphylococcus aureus* (tụ cầu vàng). Nhiễm trùng thường ngược dòng từ đường tiết niệu dưới-ngoại trừ tụ cầu vàng thường lan theo đường máu.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Triệu chứng bao gồm sốt, đau mạn sườn, ớn lạnh gây run, và các triệu chứng kích thích bài tiết (đái gấp, đái thường xuyên, đái khó). Nôn, buồn nôn và ỉa chảy không hay gặp. Các dấu hiệu bao gồm sốt và nhịp tim nhanh. Đau ở góc sườn cột sống thường là rõ rệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Công thức máu toàn phần cho thấy có tăng bạch cầu và công thức bạch cầu chuyển trái. Xét nghiệm nước tiểu có mủ niệu, vi khuẩn niệu, và các mức độ đái máu khác nhau. Các trụ bạch cầu có thể có. Cấy nước tiểu cho thấy có sự phát triển mạnh của tác nhân gây bệnh, và cấy máu cũng có thể dương tính.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Trong viêm thận- bể thận có biến chứng, siêu âm thận có thể cho thấy hình ảnh ứ nước thận do sỏi hoặc do nguồn gây tắc nghẽn khác.

Chẩn đoán phân biệt

Phải phân biệt viêm thận- bể thận với một bệnh cấp trong bụng chẳng hạn như viêm ruột thừa, viêm túi mật, viêm tụy, hoặc viêm túi thừa. Trong các bệnh dạ dày ruột, phân tích nước tiểu thường bình thường, tuy nhiên đôi khi viêm ở vùng ruột cận kề (viêm ruột thừa hoặc viêm túi thừa) có thể gây đái máu hoặc mủ niệu. Các xét nghiệm chức năng gan bất thường hoặc nồng độ amylase tăng có thể hỗ trợ cho sự phân biệt. Viêm phổi thuỳ dưới có thể phân biệt được nhờ phim chụp X quang ngực bất thường.

Ở nam giới, chẩn đoán phân biệt chủ yếu đối với một nhiễm trùng đường niệu có sốt bao gồm viêm mào tinh hoàn cấp, viêm tuyến tiền liệt cấp, và viêm thận- bể thận cấp. Khám thực thể và định khu đau sẽ cho phép chẩn đoán phân biệt các trường hợp trên.

Các biến chứng

Nhiễm trùng huyết có sốc có thể xảy ra với viêm thận- bể thận cấp. Ở người đái tháo đường, viêm thận- bể thận tràn khí do vi khuẩn sinh hơi có thể đe doạ tính mạng nếu không được điều trị thỏa đáng. Người lớn khỏe mạnh thường hồi phục chức năng thận hoàn toàn, nhưng nếu có bệnh thận cùng tồn tại thì sẹo hoặc viêm thận- bể thận mạn tính có thể diễn ra. Điều trị không thỏa đáng có thể gây hình thành ổ áp xe.

Điều trị

Nhiễm trùng nặng hoặc có các yếu tố phức tạp đòi hỏi bệnh nhân phải nhập viện. Cấy máu và cấy nước tiểu phải làm để xác định tác nhân gây bệnh và để xác định độ nhạy kháng khuẩn. Ampicillin đường tĩnh mạch và một thuốc nhóm aminoglycosid là sự lựa chọn ban đầu trước khi có các kết quả kháng sinh đồ (bảng 6- 1). Ở cơ sở ngoại trú, có thể bắt đầu điều trị bằng trimethoprim- sulfamethoxazol hoặc các quinolon (bảng 6-1). Các kháng sinh được hiệu chỉnh tùy theo độ nhạy vi khuẩn. Sốt có thể kéo dài 72 giờ, nếu điều trị thất bại thì phải chụp X quang hoặc siêu âm để loại trừ các yếu tố phức tạp đòi hỏi phải có sự can thiệp. Khi có ứ nước tiểu có thể dẫn lưu bằng xông và cần phải mở thận dẫn lưu nếu có tắc nghẽn niệu quản. Với bệnh nhân nội trú, duy trì kháng sinh đường tĩnh mạch trong 24 giờ sau khi bệnh nhân hạ sốt, và sau đó cho dùng kháng sinh uống để đủ liệu trình điều trị 3 tuần. Cấy nước tiểu theo dõi phải được tiến hành vài tuần sau khi kết thúc điều trị.

Tiên lượng

Khi chẩn đoán và điều trị thích hợp, viêm thận- bể thận cấp có tiên lượng tốt. Các yếu tố phức tạp, bệnh thận nền, và tuổi tác của bệnh nhân càng tăng có thể làm cho kết quả điều trị không được như mong muốn.

Bảng 6.1. Điều trị theo kinh nghiệm các nhiễm trùng đường niệu

Chẩn đoán	Kháng sinh	Đường dùng	Thời gian
Viêm thận - bể thận cấp	Ampicillin, 1g/6giờ, và gentamicin 1mg/kg/8giờ	TM	21 ngày
	Trimethoprim - sulfamethoxazol, 160/800mg/12giờ	Uống	21 ngày
	Ciprofloxacin, 750mg/12giờ Ofloxacin, 200 - 300mg/12giờ	Uống Uống	21 ngày 21 ngày
Viêm thận - bể thận mạn tính	Giống như viêm thận - bể thận cấp, nhưng thời gian điều trị 3 - 6 tháng		
Viêm bàng quang cấp	Trimethoprim - sulfamethoxazol, 160/800mg, x 2viên	Uống	Liều đơn
	Cephalexin, 250 - 500mg/6 giờ	Uống	1 - 3 ngày
	Ciprofloxacin 250 - 500mg/12 giờ	Uống	1 - 3 ngày
	Nitrofurantoin(Macrocystal) 100mg/12 giờ	Uống	7 ngày
	Nofloxacin, 400mg/12 giờ Ofloxacin, 200mg/12 giờ	Uống Uống	1 - 3 ngày 1 - 3 ngày
Viêm tuyến tiền liệt cấp do vi khuẩn	Giống như viêm thận - bể thận cấp		21 ngày
	Trimethoprim - sulfamethoxazol, 160/800mg/12 giờ	Uống	1 - 3 tháng
	Ciprofloxacin, 250 - 500mg/12 giờ	Uống	1 - 3 tháng
	Ofloxacin 200 - 400mg/12 giờ	Uống	1 - 3 tháng
Viêm mào tinh hoàn cấp Lây truyền qua đường tình dục	Cetriaxon, 250mg một liều đơn, cộng với: Doxycyclin, 100mg/12 giờ	TM Uống	10 ngày
Không lây qua đường tình dục	Giống như điều trị viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn	Uống	3 tuần

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT CẤP DO VI KHUẨN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt
- Các triệu chứng kích thích bài tiết
- Đau đáy chậu hoặc trên xương mu; đau nhói phổ biến trong khám trực tràng.
- Cấy nước tiểu dương tính

Nhận định chung

Viêm tuyến tiền liệt cấp do vi khuẩn thường do các trực khuẩn Gram (-) gây ra, đặc biệt là *E.coli* và các loại pseudomonas. Ít phổ biến hơn là các vi khuẩn Gram (+) (ví dụ enterococcus). Các con đường nhiễm trùng gặp nhiều nhất bao gồm nhiễm trùng ngược dòng từ niệu đạo và trào ngược nước tiểu bị nhiễm trùng vào trong các ống tuyến tiền liệt. Các con đường lan qua mạch bạch huyết và qua đường máu có lẽ là ít gặp.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Đau ở đáy chậu, xương cùng, hoặc trên xương mu, sốt, và các khó chịu về kích thích bài tiết là các triệu chứng hay gặp. Các mức độ khác nhau của các triệu chứng tắc nghẽn có thể xuất hiện bởi những chỗ lồi ra của tuyến tiền liệt bị viêm cấp, có thể dẫn đến ứ nước tiểu. Sốt cao, tuyến tiền liệt hơi nóng và thường đau nhói được phát hiện khi khám. Phải cẩn thận và nhẹ nhàng khi thăm khám trực tràng vì các thao tác mạnh có thể dẫn đến nhiễm trùng huyết. Chống chỉ định bóp tuyến tiền liệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Công thức máu đầy đủ cho thấy có tăng bạch cầu và công thức bạch cầu chuyển trái. Phân tích nước tiểu thấy có mủ niệu, vi khuẩn niệu, và các mức độ đái máu khác nhau. Cấy nước tiểu sẽ phát hiện được tác nhân gây bệnh.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm thận- bể thận cấp hoặc viêm mào tinh hoàn cấp sẽ có thể phân biệt được nhờ vào vị trí đau cũng như nhờ vào thăm khám thực thể. Viêm túi

thừa cấp đôi khi bị nhầm với viêm tuyến tiền liệt cấp. Tuy nhiên, bệnh sử và xét nghiệm nước tiểu sẽ cho phép phân biệt rõ ràng. Ứ nước tiểu do phì đại tuyến tiền liệt lành tính hoặc ác tính có thể phân biệt được nhờ khám trực tràng ban đầu hoặc khám theo dõi.

Điều trị

Người bệnh có thể phải nhập viện, và các kháng sinh đường uống (ampicillin và nhóm aminoglycoside) phải được sử dụng ban đầu cho đến khi xác định được độ nhạy của vi khuẩn (bảng 6-1). Sau khi người bệnh hết sốt 24- 48 giờ, vẫn phải tiếp tục sử dụng kháng sinh đường uống (trimethoprim-sulfamethoxazol hoặc quinolon) để hoàn thành liệu trình điều trị 4- 6 tuần. Nếu có ứ nước tiểu, phải chỉ định đặt ống thông niệu đạo và cần phải có một ống dẫn lưu qua da trên xương mu. Cấy nước tiểu theo dõi và xét nghiệm các chất tiết tuyến tiền liệt phải được tiến hành sau khi kết thúc điều trị để khẳng định là đã điều trị tiệt căn.

Tiên lượng

Với việc điều trị hiệu quả thì ít khi người bệnh bị viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn.

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT MẠN TÍNH DO VI KHUẨN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu trứng kích thích bài tiết
- Khó chịu ở đáy chậu và trên xương mu, thường mơ hồ và khó định vị
- Có các chất tiết của tuyến tiền liệt khi bóp và kết quả cấy cũng dương tính.

Nhận định chung

Mặc dù viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn có thể tiến triển từ viêm tuyến tiền liệt cấp tính do vi khuẩn, song nhiều bệnh nhân không có tiền sử nhiễm trùng cấp tính. Trực khuẩn Gram (-) là các tác tác nhân gây bệnh hay gặp nhất, nhưng chỉ có một vi khuẩn Gram (+) (enterococcus) là kết hợp với nhiễm trùng mạn tính. Con đường nhiễm trùng giống như đã giới thiệu ở phần nhiễm trùng cấp tính.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các biểu hiện lâm sàng có tính biến thiên. Một số bệnh nhân không có triệu chứng, nhưng đại đa số là có các mức độ khác nhau của các triệu chứng kích thích bài tiết. Đau lưng phía dưới và đau ở đáy chậu không hay gặp. Nhiều bệnh nhân có tiền sử mắc các nhiễm trùng đường niệu. Khám thực thể thường không rõ ràng, bởi tuyến tiền liệt có thể thấy bình thường, lùng bùng, hoặc cứng chắc.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu là bình thường trừ khi có viêm bàng quang thứ phát. Các chất tiết do ép tuyến tiền liệt có tăng số lượng bạch cầu > 10/hpf (trường tăng sáng), đặc biệt là các đại thực bào chứa đầy lipid. Tuy nhiên, cấy các chất tiết hoặc cấy các mẫu nước tiểu sau ép tuyến tiền liệt là cần thiết cho chẩn đoán.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Các kỹ thuật ghi hình không cần thiết, song chụp X quang chậu hông hoặc siêu âm qua trực tràng có thể cho thấy hình ảnh sỏi tuyến tiền liệt.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm niệu đạo mạn tính có thể có bệnh cảnh giống viêm tuyến tiền liệt mạn tính, song việc cấy nước tiểu ở các phân đoạn (đầu bãi, cuối bãi và toàn bộ) có thể định khu nguồn nhiễm trùng. Viêm bàng quang có thể thứ phát sau viêm tuyến tiền liệt, nhưng các mẫu nước tiểu theo phân đoạn sẽ định khu nhiễm trùng. Bệnh hậu môn có thể có chung một số triệu chứng như viêm tuyến tiền liệt, và khám thực thể sẽ phân biệt được chúng.

Điều trị

Một số thuốc kháng khuẩn đạt được nồng độ điều trị bên trong tuyến tiền liệt khi không có viêm cấp. Trimethoprim tác động lan toả bên trong tuyến tiền liệt, và trimethoprim- sulfamethoxazol cho tỷ lệ chữa khỏi bệnh tốt nhất (bảng 6- 1). Các thuốc có hiệu quả khác bao gồm carbenicillin, erythromycin, cephalexin và các quinolon. Thời gian điều trị tối ưu vẫn còn gây tranh cãi, thường trong khoảng thời gian từ 6 đến 12 tuần. Các thuốc chống viêm (indomethacin, ibuprofen) và ngâm mông vào nước nóng có thể có tác dụng làm giảm các triệu chứng của bệnh.

Tiên lượng

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn khó chữa khỏi, nhưng các triệu chứng của nó và khuynh hướng gây các nhiễm trùng đường niệu tái phát có thể kiểm soát được bằng liệu pháp kháng sinh.

VIÊM TUYẾN TIỀN LIỆT KHÔNG DO VI KHUẨN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Có các triệu chứng kích thích bài tiết
- Khó chịu vùng đáy chậu hoặc trên xương mu, tương tự như triệu chứng của viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn.
- Có các chất tiết tuyến tiền liệt khi bóp, nhưng kết quả cấy âm tính.

Nhận định chung

Viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn là bệnh hay gặp nhất trong các hội chứng viêm tuyến tiền liệt, và nguyên nhân của nó vẫn chưa rõ. Theo lập luận thì các nguyên nhân gây bệnh là chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, và virus, song không có bằng chứng thực sự nào tồn tại. Viêm tuyên tiền liệt không do vi khuẩn được cho là đại diện cho một bệnh viêm không nhiễm trùng. Một số nhà nghiên cứu tin rằng nó là một bệnh tự miễn. Do đó, viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn là một chẩn đoán loại trừ.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Biểu hiện lâm sàng đồng nhất với biểu hiện của bệnh viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn; tuy nhiên người bệnh không có tiền sử mắc các nhiễm trùng đường niệu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Các chất tiết của tuyến tiền liệt được ép ra thấy có tăng số lượng bạch cầu, nhưng khi cấy tất cả đều âm tính.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt chính là với viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn. Tiền sử nhiễm trùng đường niệu và các kết quả cấy dương tính sẽ

giúp cho việc phân biệt (bảng 6-2). Ở nam giới nhiều tuổi có các triệu chứng kích thích bài tiết và các kết quả cấy âm tính, cần phải phân biệt với ung thư bàng quang. Phải làm xét nghiệm tế bào niệu học và soi bàng quang để phân biệt.

Điều trị

Bởi vì căn nguyên của viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn vẫn chưa rõ ràng, nên phải điều trị thử bằng liệu pháp kháng khuẩn đối với ureaplasma, mycoplasma, hoặc chlamydia. Erythromycin (250 mg uống 4 lần/ngày) có thể dùng khởi đầu trong 14 ngày nhưng chỉ được tiếp tục (trong 3- 6 tuần) nếu có đáp ứng lâm sàng tốt. Các thuốc kháng viêm hoặc ngồi ngâm mông trong nước nóng có thể làm giảm một số triệu chứng. Ăn tiết chế là không cần thiết trừ khi người bệnh có tiền sử tăng triệu chứng khi ăn các chất hoặc thức ăn nào đó như rượu, cà phê.

Tiên lượng

Khó chịu, các triệu chứng tái phát là phổ biến nhưng hậu quả nghiêm trọng thì vẫn chưa được xác định.

Bảng 6- 2. Các đặc trưng lâm sàng của viêm tuyến tiền liệt và các hội chứng đau tuyến tiền liệt

Các dấu hiệu	Viêm tuyến tiền liệt cấp do vi khuẩn	Viêm tuyến tiền liệt mạn tính do vi khuẩn	Viêm tuyến tiền liệt không do vi khuẩn	Đau tuyến tiền liệt
Sốt	+	–	–	–
Các xét nghiệm nước tiểu	+	–	–	–
Các chất tiết tuyến tiền liệt chảy ra khi ép	Chống chỉ định	+	+	–
Cấy vi khuẩn	+	+	–	–

ĐAU TUYẾN TIỀN LIỆT

Đau tuyến tiền liệt là một bệnh không viêm ảnh hưởng đến nam giới trẻ tuổi, trung niên và có các nguyên nhân khác nhau, bao gồm cả loạn chức năng bài tiết và loạn chức năng hệ cơ đáy chậu. Thuật ngữ "đau tuyến tiền liệt" là một thuật ngữ sai lệch, bởi vì tuyến tiền liệt thực sự bình thường.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng giống như viêm tuyến tiền liệt mạn tính, nhưng không có tiền sử nhiễm trùng đường niệu. Các triệu chứng thêm vào có thể bao gồm tiểu tiện ngập ngừng và tiểu tiện gián đoạn. Người bệnh có thể có tiền sử khó bài tiết trong cả cuộc đời. Khám thực thể không rõ ràng, nhưng trương lực cơ thắt hậu môn tăng và đau ở vùng cận tuyến tiền liệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu bình thường. Các chất tiết của tuyến tiền liệt khi bóp ra có số lượng bạch cầu bình thường. Test niệu- động học có thể có các dấu hiệu loạn chức năng bài tiết (co cơ bức niệu mà không có giãn cơ niệu đạo, các áp lực niệu đạo cao, co thắt cơ thắt đường niệu) và được chỉ định ở bệnh nhân đã thất bại với các điều trị theo kinh nghiệm bằng các thuốc chẹn alpha hoặc các thuốc kháng tiết cholin.

Chẩn đoán phân biệt

Xét nghiệm nước tiểu bình thường sẽ phân biệt được với các quá trình nhiễm trùng cấp tính. Xét nghiệm các chất tiết tuyến tiền liệt được bóp ra sẽ phân biệt được với các hội chứng viêm tuyến tiền liệt (bảng 6-2).

Điều trị

Cổ bàng quang và các co thắt niệu đạo có thể điều trị được bằng các thuốc chẹn alpha (terazosin,1- 10mg uống một lần một ngày; hoặc dozazoxin, 1- 8mg uống một lần một ngày). Loạn chức năng cơ ở sàn chậu có thể đáp ứng với diazepam và các kỹ thuật phản hồi sinh học. Ngồi ngâm có thể góp phần làm giảm các triệu chứng của bệnh.

Tiên lượng

Tiên lượng khác nhau tùy thuộc vào nguyên nhân cụ thể.

VIÊM MÀO TINH HOÀN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt
- Các triệu chứng kích thích bài tiết
- Phì đại mào tinh hoàn gây đau

Nhận định chung

Hầu hết các trường hợp viêm mào tinh hoàn cấp tính là do nhiễm trùng và có thể được phân thành một hoặc hai thể mà có sự phân bố độ tuổi khác nhau và có các tác nhân gây bệnh khác nhau. Các thể lây truyền qua đường tình dục xuất hiện điển hình ở nam giới dưới 40 tuổi, có kết hợp với viêm niệu đạo, và do *C.trachomatis* hoặc *N.gonorrhoeae* gây ra. Các thể lây truyền không qua đường tình dục xuất hiện điển hình ở người nhiều tuổi hơn, có các nhiễm trùng đường niệu và viêm tuyến tiền liệt kết hợp, thường do trực khuẩn Gram (-) gây ra. Con đường nhiễm trùng có lẽ qua niệu đạo lên ống phóng tinh và sau đó xuống các mạch tinh quản để đến mào tinh. Amiodaron được kết hợp với viêm mào tinh hoàn tự khỏi.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng có thể xuất hiện sau gắng sức một cách đột ngột (nâng đồ nặng), chấn thương, hoặc hoạt động tình dục. Các triệu chứng kết hợp của viêm niệu đạo (đau ở đầu dương vật và có chất tiết niệu đạo) hoặc viêm bàng quang (các triệu chứng kích thích bài tiết) có thể xuất hiện. Đau có thể xuất hiện ở bìu và có thể lan dọc theo thừng tinh hoặc lên đến mạn sườn. Sốt và sưng bìu thường rõ ràng. Trong giai đoạn sớm của bệnh, viêm mào tinh hoàn có thể phân biệt được với tinh hoàn; tuy nhiên, sau đó cả hai đều có thể xuất hiện là một khối to, đau. Tiền liệt tuyến có thể đau khi thăm khám trực tràng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Công thức máu toàn phần có tăng bạch cầu và công thức bạch cầu chuyển trái. Trong các thể lây truyền qua đường tình dục, nhuộm Gram phiến đồ

chất tiết âm đạo có thể có giá trị chẩn đoán song cầu khuẩn nội bào bắt màu Gram âm (*N. gonorrhoeae*). Các bạch cầu không có các vi khuẩn nhìn thấy được trên phiến đồ âm đạo đại diện cho viêm niệu đạo không do lậu cầu, và *C. trachomatis* là tác nhân có khả năng gây bệnh nhất. Ở các thể không lây truyền qua đường tình dục, xét nghiệm nước tiểu có mủ niệu, vi khuẩn niệu, và các mức độ đái máu khác nhau. Cấy nước tiểu sẽ phát hiện được tác nhân gây bệnh.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm bìu có thể hỗ trợ trong chẩn đoán nếu việc thăm khám khó khăn do thủy tinh mạc hoặc có các vấn đề còn tồn đọng liên quan đến chẩn đoán.

Chẩn đoán phân biệt

Các khối u nhìn chung gây phì đại tinh hoàn không đau. Xét nghiệm nước tiểu âm tính, và thăm khám mào tinh hoàn bình thường. Siêu âm bìu giúp xác định bệnh học. Xoắn tinh hoàn thường xuất hiện ở nam giới trước tuổi dậy thì nhưng đôi khi gặp cả ở người trưởng thành trẻ tuổi. Khởi phát các triệu chứng đột ngột và xét nghiệm nước tiểu âm tính sẽ ủng hộ chẩn đoán xoắn tinh hoàn hoặc xoắn một tinh hoàn hoặc xoắn các phần phụ của mào tinh hoàn. Dấu hiệu Prehn (nâng bìu trên khớp mu để phát hiện dấu hiệu đau tăng do viêm mào tinh hoàn) có thể hữu ích nhưng không đáng tin cậy.

Điều trị

Nghỉ ngơi trên giường nâng bìu lên là quan trọng trong giai đoạn cấp. Điều trị hướng trực tiếp vào tác nhân gây bệnh đã xác định được (bảng 6- 1). Các thể lây truyền qua đường tình dục được điều trị 10- 21 ngày bằng các kháng sinh và bạn tình cũng phải được điều trị. Các thể không lây truyền qua đường tình dục thì điều trị trong 21 đến 28 ngày bằng các kháng sinh thích hợp, khi đó mới đảm bảo để đánh giá đường niệu để xác định bệnh lý cơ bản.

Tiên lượng

Điều trị kịp thời thường cho kết quả đáng khích lệ. Điều trị chậm hoặc không thỏa đáng có thể dẫn đến viêm tinh hoàn- mào tinh hoàn, giảm khả năng sinh sản, hoặc hình thành các áp xe.

BỆNH SỎI NIỆU

Sỏi niệu là một bệnh đường tiết niệu rất hay gặp chỉ đứng sau nhiễm trùng và bệnh tuyến tiền liệt, ước tính gây ảnh hưởng cho 240.000 đến 720.000 người Mỹ hàng năm. Nam giới bị bệnh sỏi niệu nhiều hơn nữ giới, và tỷ lệ mắc giữa nam và nữ là 4:1. Biểu hiện ban đầu chủ yếu xuất hiện ở tuổi 30 - 40. Tỷ lệ mắc bệnh giữa nam và nữ sẽ tiến đến ngang bằng độ tuổi 60 - 70.

Sỏi niệu là các ngưng tập đa kết tinh được cấu tạo bởi các dạng tinh thể khác nhau và một lượng nhỏ chất cơ bản hữu cơ. Sự hình thành sỏi đòi hỏi nước tiểu phải bão hòa mà tùy thuộc vào pH, nồng độ ion, độ hòa tan, và phức chất. Có 5 thể sỏi niệu chính: oxalat calci, phosphat calci, struvit, acid uric và cystin. Các thể hay gặp nhất được cấu tạo bởi calci, và vì lý do này mà hầu hết sỏi niệu (85%) là sỏi cản quang. Các sỏi acid uric có thể không cản quang nhưng thường có sự kết hợp giữa acid uric và oxalat calci, do đó mà cản quang. Các sỏi cystin thường có hình ảnh kính mờ và có bờ nhẵn.

Các yếu tố địa lý góp phần vào sự phát triển của sỏi. Các khu vực có độ ẩm cao và nhiệt độ cao dường như là các yếu tố góp phần vào bệnh, và tỷ lệ sỏi niệu quản có triệu chứng là cao nhất vào các tháng mùa hè.

Chế độ ăn và dịch uống có thể là các yếu tố quan trọng trong sự phát triển của sỏi niệu. Người bị bệnh sỏi niệu tái phát được khuyến khích duy trì một chế độ ăn hạn chế muối và protein. Phải hạn chế muối tới 100 mEq/ngày. Tăng lượng muối đưa vào trong cơ thể sẽ tăng sự bài tiết muối, calci, tăng độ bão hòa urat mononatri (có thể hoạt động như một ổ để hình thành sỏi), tăng độ bão hòa tương đối của phosphat calci và giảm bài tiết citrat nước tiểu. Tất cả các yếu tố này kích thích sự phát triển sỏi. Protein đưa vào phải hạn chế xuống còn 1g/kg/ngày. Tải trọng protein tăng cũng có thể tăng bài tiết calci, oxalat, acid uric và cũng có thể giảm bài tiết citrat niệu. Các carbohydrat và các chất béo chưa được chứng minh là có tương tác lên bệnh sỏi. Cám có thể làm giảm đáng kể calci niệu bằng cách tăng thời gian chuyển tiếp qua ruột và kết gắn cơ học với calci. Lượng oxalat và purin đưa vào cơ thể nhiều quá mức có thể làm tăng tỷ lệ mắc sỏi ở các cá thể có yếu tố bẩm sinh mắc bệnh sỏi. Mặc dù giảm calci trong chế độ ăn làm giảm calci niệu, song sự tăng đồng thời oxalat niệu có thể thúc đẩy sự hình thành sỏi. Chỉ những người bệnh tăng calci typ II do hấp thu (xem ở dưới) mới thu được tác dụng có lợi nhờ chế độ ăn có thành phần calci thấp. Những người có nghề nghiệp ngồi nhiều có tỷ lệ mắc sỏi cao hơn người lao động chân tay.

Các yếu tố di truyền có thể góp phần vào việc hình thành sỏi. Cystin niệu là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Các cá thể đồng hợp tử có sự bài tiết cystin tăng đáng kể và thường có các giai đoạn tái phát nhiều lần của sỏi niệu dù đã cố gắng điều trị nội khoa tối đa. Nhiễm toan ống thận xa có thể được truyền bệnh như là một đặc tính di truyền và sỏi niệu xuất hiện ở 75% số người bị bệnh này.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Sỏi đường niệu gây nghẽn tắc thường có cơn đau quặn. Đau thường xảy ra đột ngột và có thể làm người bệnh tỉnh giấc. Đau khu trú ở mạn sườn, thường là nặng, có thể kết hợp với nôn và buồn nôn. Người bệnh cử động liên tục trái với người có cơn đau bụng cấp. Đau có thể xuất hiện từng lúc và có thể lan ra phía trước ở trên bụng. Khi sỏi di chuyển xuống phía dưới niệu quản, đau có thể liên quan cả đến tinh hoàn và môi âm hộ cùng bên. Nếu sỏi bị kẹt lại ở chỗ tiếp nối niệu quản - bàng quang, người bệnh có triệu chứng tiểu tiện gấp và tiểu tiện thường xuyên rõ. Kích thước sỏi không tương quan với độ nặng của các triệu chứng.

B. Đánh giá chuyển hóa

Phân tích sỏi sẽ được thực hiện khi phát hiện được sỏi. Vẫn còn nhiều tồn đọng gây tranh cãi trong việc quyết định bệnh nhân nào cần đánh giá chuyển hóa bệnh sỏi kỹ lưỡng. Những người bệnh có sỏi hình thành lần đầu chưa có biến chứng có lẽ nên làm sàng lọc máu để tìm các bất thường về calci, phosphat, điện giải, và acid uric huyết thanh như là một xét nghiệm cơ bản.

Đánh giá rộng hơn phải được tiến hành trên những người bệnh có tiền sử gia đình bị bệnh sỏi. Lấy nước tiểu trong 24 giờ với chế độ ăn ngẫu nhiên sẽ xác định được thể tích, pH nước tiểu, calci, acid uric, oxalat, phosphat, và sự bài tiết citrat. Nếu cần, lấy nước tiểu trong 24 giờ lần hai khi người bệnh ăn một chế độ hạn chế calci (400mg/ngày) và muối (100mEq/ngày) để phân loại các phân nhóm bệnh nhân. Các test PTH huyết thanh và tăng gánh calci sẽ được thực hiện vào lần ba. Test tải lượng calci được tiến hành như sau: người bệnh ăn một chế độ hạn chế calci ít nhất là một tuần, dặn người bệnh không ăn từ 9 giờ tối. Người bệnh đi tiểu và lấy mẫu nước tiểu buổi sáng sớm lúc 7 giờ. Khi người bệnh vẫn không ăn gì, lấy mẫu bài tiết lúc 9 giờ sáng, gọi là mẫu nhịn đói. Khi đó người bệnh ăn 1g calci gluconat và nước

tiểu được lấy từ 9 giờ sáng đến 1 giờ chiều gọi là mẫu tải lượng calci. Bảng 6- 3 đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán các tình trạng tăng calci niệu (xem phần thảo luận ở dưới).

C. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu có đái máu đại thể hoặc vi thể. Tuy nhiên, không có đái máu vi thể cũng không loại trừ sỏi niệu. Phải loại trừ nhiễm trùng, vì sự kết hợp giữa nhiễm trùng và tắc nghẽn đường niệu đòi hỏi sự can thiệp mau lẹ như sẽ mô tả ở dưới. pH nước tiểu là một đầu mối có giá trị đối với nguyên nhân có thể là do sỏi. pH nước tiểu bình thường là 5,85. Ở đây có sự tăng kiềm nước tiểu bình thường sau bữa ăn. Các đo lường bằng que đo mực nước có giá trị trong việc xem xét đầy đủ một bệnh nhân có sỏi. pH nước tiểu < 5,0 kéo dài sẽ hướng đến sỏi acid uric hoặc sỏi cystin, cả hai loại sỏi này đều tương đối không cản quang khi xem trên phim chụp bụng không chuẩn bị. Trái lại, pH > 7,5 kéo dài lại hướng đến sỏi struvit nhiễm trùng, sỏi này cản quang trên phim chụp không chuẩn bị.

D. Chẩn đoán hình ảnh

Một phim chụp bụng không chuẩn bị và siêu âm thận sẽ chẩn đoán được hầu hết các loại sỏi. Khi nghi ngờ có sỏi ở vị trí tiếp nối bàng quang- niệu quản thì có thể làm siêu âm ổ bụng với cửa âm ở bàng quang căng. Siêu âm qua âm đạo hoặc qua trực tràng sẽ giúp cho việc xác định sỏi gần vị trí tiếp nối niệu quản bàng quang. Khi chẩn đoán vẫn chưa rõ ràng, phải chỉ định chụp X quang tiết niệu tĩnh mạch.

Điều trị nội khoa và phòng ngừa

Để giảm tỷ lệ tái phát sỏi niệu, phải cố gắng để đạt được một tình trạng không có sỏi niệu. Các mẫu sỏi nhỏ có thể xem như là một ổ để hình thành sỏi lớn hơn. Những bệnh nhân được lựa chọn phải được đánh giá kỹ lưỡng để giảm tỷ lệ sỏi tái phát. Người bệnh có sỏi acid uric có thể có các tái phát trong nhiều tháng nếu việc điều trị ban đầu không thỏa đáng. Nếu điều trị nội khoa không được đưa ra sau phẫu thuật lấy sỏi, nhìn chung sỏi sẽ xuất hiện lại ở 50% người bệnh trong vòng 5 năm. Phương pháp tối ưu nhất làm giảm tái phát sỏi là uống nhiều dịch. Thể tích tuyệt đối chưa được thiết lập, song có thể uống gấp đôi lượng dịch so với trước. Người bệnh được khuyến khích uống dịch trong hai bữa ăn, hai giờ sau mỗi bữa ăn (khi cơ thể đã loại nước phần lớn), và trước khi đi ngủ vào buổi tối- đủ để làm cho bệnh nhân thức dậy đi tiểu và dùng thêm lượng dịch trong đêm. Nếu chỉ tăng dịch vào các giờ ban ngày có thể sẽ không pha loãng được nước tiểu quá bão hòa và do đó sẽ bắt đầu tạo một sỏi mới.

A. Bệnh sỏi calci

1. Tăng calci niệu

Bệnh sỏi thận do calci có tăng calci niệu (> 200mg/24 giờ)có thể do các rối loạn hấp thu, tái hấp thu, và các rối loạn của thận.

Tăng calci niệu do hấp thu là thứ phát sau sự tăng hấp thu calci ở ruột non, chủ yếu ở hỗng tràng, và có thể được chia thêm thành các typ I, II, và III. Tăng calci niệu do hấp thu typ I độc lập với lượng calci đưa vào cơ thể. Trong thể này, calci niệu tăng đều đặn, ngay cả khi áp dụng chế độ ăn hạn chế calci. Điều trị tập trung chủ yếu vào việc làm giảm sự hấp thu calci ở ruột. Cellulose phosphat là một thuốc tạo chelat, là hình thức điều trị có hiệu quả. Liều trung bình là 10- 15g chia làm 3 lần. Nó gắn với calci và ngăn cản sự hấp thu ở ruột non do tải trọng của nó tăng. Cellulose phosphat không làm thay đổi cơ chế vận chuyển qua ruột. Nên dùng thuốc với bữa ăn, do vậy nó sẽ có sẵn để gắn với calci. Dùng thuốc tạo chelat trước khi đi ngủ là không có hiệu quả. Điều trị cho phụ nữ hậu mãn kinh phải thận trọng. Tuy nhiên, nó thật thú vị, vì nó không làm tăng sự loãng mật độ của xương sau một thời gian dài sử dụng. Việc sử dụng không thích hợp mà không có đánh giá chuyển hóa ban đầu có thể dẫn đến cân bằng calci âm tính và kích thích cận giáp thứ phát. Sử dụng thuốc trong thời gian dài mà không giám sát theo dõi chuyển hóa có thể dẫn đến hạ magnesi huyết và tăng oxalat niệu thứ phát và sỏi tái phát. Theo dõi định kỳ cứ 6- 8 tháng sẽ giúp khuyến khích sự tuân thủ một cách đều đặn và cho phép các điều chỉnh trong liệu pháp thuốc dựa vào các nghiên cứu chuyển hóa nhắc lại.

Liệu pháp thiazid là cách thay thế cellulose phosphate trong điều trị tăng calci niệu do hấp thu typ I. Các thiazid làm giảm sự bài tiết calci thận nhưng không tác động lên hấp thu ruột. Liệu pháp này làm tăng mật độ xương xấp xỉ 1% một năm. Các thiazid có tác dụng trong khoảng thời gian dài nhất định (< 5 năm), nếu tiếp tục điều trị chúng không còn tác dụng làm hạ calci nữa. Tăng calci niệu do hấp thu typ II phụ thuộc vào chế độ ăn. Giảm lượng calci đưa vào cơ thể xuống còn 80% (xấp xỉ 400mg/ngày) sẽ làm giảm calci niệu xuống đến các giá trị bình thường (150- 200mg/24giờ). Không có điều trị đặc hiệu.

Tăng calci niệu do hấp thu typ III là thứ phát sau một sự rò rỉ phosphat thận. Điều này dẫn đến tăng tổng hợp vitamin D và tăng thứ phát hấp thu calci ở ruột non. Điều trị có thể dễ dàng bằng orthophosphat (0,5g x 3lần trong một ngày). Orthophosphat không làm biến đổi hấp thu ruột nhưng hơn thế nữa nó còn ức chế tổng hợp vitamin D.

Tăng calci niệu do tái hấp thu là thứ phát sau tăng năng tuyến cận giáp. Tăng calci huyết, hạ phosphat huyết, tăng calci niệu, và tăng lượng homon cận giáp là các biểu hiện được thấy ở bệnh. Phẫu thuật cắt bỏ thích hợp adenoma sẽ chữa khỏi bệnh và khỏi sỏi niệu. Xử trí nội khoa luôn luôn thất bại.

Tăng calci niệu do thận xuất hiện khi các ống thận không có khả năng tái hấp thu hiệu quả calci đã lọc, và dẫn đến tăng calci niệu. Tràn calci ra nước tiểu dẫn đến tăng năng cận giáp thứ phát. Calci huyết thanh bình thường. Các hydrochlorothiazid là liệu pháp lâu dài hiệu quả ở người bị bệnh này.

2. Tăng acid uric niệu

Bệnh sỏi thận calci có tăng acid uric niệu thứ phát sau ăn uống quá độ hoặc sau các thiếu hụt chuyển hóa acid uric. Cả hai rối loạn này có thể điều trị bằng chế độ ăn hạn chế purin hoặc liệu pháp allopurinol (hoặc cả hai). Trái lại với bệnh sỏi thận acid uric, các sỏi calci có tăng acid uric niệu sẽ vẫn duy trì pH nước tiểu lớn hơn 5,5. Các mononatri urat hấp thu các chất ức chế và thúc đẩy sự cấu tạo hạt nhân dị nguyên. Bệnh sỏi thận calci có tăng acid uric niệu có lẽ thứ phát sau sự cấu tạo hạt nhân dị nguyên. Trong các tình huống như thế, các cấu trúc tinh thể tương tự (ví dụ: acid uric và oxalat calci) có thể hình thành cùng với sự trợ giúp của một protein dưới cấu trúc chất cơ bản.

3. Tăng oxalat niệu

Bệnh sỏi thận calci có tăng oxalat niệu thường là do các rối loạn ruột nguyên phát. Người bệnh thường có tiền sử ỉa chảy mạn tính và hay kết hợp với bệnh ruột viêm hoặc chứng phân mỡ. Tăng mỡ ruột kết hợp với calci nội ống hình thành nên một sản phẩm giống xà phòng. Do đó, calci không có sẵn để gắn với oxalat, do đó oxalat được hấp thu tự do và nhanh. Một sự tăng nhỏ trong hấp thu oxalat sẽ làm tăng đáng kể sự hình thành sỏi. Nếu như ỉa chảy hoặc chứng phân mỡ không thể kiểm soát được một cách có hiệu quả thì phải dùng bổ sung calci uống trong các bữa ăn. Acid ascorbic có làm tăng oxalat niệu hay không vẫn là một vấn đề gây tranh cãi. Khuyến khích người bệnh tăng lượng dịch đưa vào cơ thể là cần thiết cho các bệnh nhân này nói riêng, cũng như tất cả các bệnh nhân có sỏi nói chung.

Bất kỳ tình trạng nào dẫn đến nhiễm toan chuyển hóa (bao gồm cả nhịn đói kéo dài, hạ magnesi huyết, và hạ kali huyết) sẽ làm giảm bài tiết citrat niệu, bởi vì citrat được sử dụng bởi chu trình acid citric bên trong ty lạp thể của các tế bào thận.

4. Giảm citrat niệu

Bệnh sỏi thận calci giảm citrat niệu có thể thứ phát sau ỉa chảy mạn tính, sau nhiễm toan ống thận (xa) typ I, sau điều trị bằng các hydrochlorothiazid kéo dài, và trong một số ít các trường hợp nó là bệnh tự phát. Nó thường đi kèm với các thể hình thành sỏi calci khác. Citrat dường như liên kết với calci trong dung dịch, bởi vậy nó làm giảm calci tự do mà hình thành nên sỏi. Bổ sung citrat kali thường là hữu ích. Citrat niệu giảm trong nhiễm toan và tăng trong nhiễm kiềm. Kali sẽ bổ sung thêm cho các tình trạng hạ kali huyết thường xuyên, và citrat giúp chỉnh lại tình trạng nhiễm toan. Liều điển hình là 20 mEq dùng 3 lần/ngày (có sẵn dưới dạng dung dịch hoặc dạng viên 5 và 10 mEq hoặc dạng cấu tạo tinh thể).

B. Sỏi acid uric

pH nước tiểu trung bình là 5,85. Người bệnh có sỏi acid uric thường có pH < 5,5. pK của acid uric là 5,75, tại giá trị này một nửa acid uric được ion hóa dưới dạng muối urat và hòa tan, một nửa khác không hòa tan. Khi pH tăng > 6,5 sẽ làm tăng đáng kể độ hòa tan và có thể giải quyết hiệu quả các sỏi lớn. Citrat kali là thuốc được sử dụng thường xuyên nhất để làm tăng pH nước tiểu. Nó có thể dùng dạng dung dịch, giống như các tinh thể cần được dùng cùng với dịch hoặc dưới dạng thuốc (10mEq), cả hai đều uống ngày 3 lần hoặc 4 lần. Sự kiềm hóa nước tiểu nghiêm ngặt có thể làm tan sỏi acid uric trong một tháng với sỏi có kích thước 1 cm nhìn thấy trên phim chụp bụng. Người bệnh có sỏi uric sẽ phải dùng giấy thử pH có nitrazin để nhờ đó theo dõi được tính hiệu quả của việc kiềm hóa nước tiểu ở họ. Các yếu tố khác góp phần tạo sỏi bao gồm tăng acid uric máu, các rối loạn tăng sinh tủy, bệnh ác tính có tăng sản xuất acid uric, sụt cân nhanh và nhiều, và các thuốc gây tăng acid uric niệu. Nếu tăng acid uric niệu, có thể phải dùng allopurinol (300 mg/ngày). Mặc dù các sỏi acid uric tinh khiết tương đối không cản quang, song hầu hết sỏi đều có một số cấu thành calci và có thể nhìn thấy trên các phim chụp bụng không chuẩn bị. Siêu âm thận là hỗ trợ hữu ích cho chẩn đoán và xử trí lâu dài.

C. Sỏi struvit

Sỏi struvit đồng nghĩa với sỏi magnesi- nhôm- phosphat. Chúng hay gặp ở phụ nữ có các nhiễm trùng đường niệu tái phát, ngoan cố với các kháng sinh thích hợp. Chúng ít khi hình thành dưới dạng sỏi niệu quản nếu không có can thiệp đường tiết niệu trên trước đó. Thường chúng được phát hiện dưới dạng sỏi lớn hình thành nên một trụ của hệ thống ống thận. Các sỏi

này không cản quang. pH nước tiểu cao, thường trên 7- 7,5. Các sỏi này được hình thành thứ phát sau nhiễm các vi khuẩn sinh urease, bao gồm cả proteus, pseudomonas, providencia, và ít gặp hơn là klebsiella, tụ cầu, và mycoplasma. Nhiễm khuẩn đường niệu do *E.coli* không phù hợp với nhiễm trùng do sỏi struvit. Các sỏi lớn này thường tương đối mềm và dễ thực hiện bằng phương pháp lấy sỏi qua da. Phải dùng các kháng sinh thích hợp trước điều trị. Chúng có thể tái phát nhanh, và phải có các cố gắng để người bệnh không có sỏi. Phương pháp rửa sau phẫu thuật qua các ống mở thông thận có thể loại bỏ các mẩu sỏi nhỏ. Acid acetohydroxamic là một chất ức chế urase hiệu quả, nhưng nó được dung nạp kém ở hầu hết người bệnh vì tính độc của nó với dạ dày - ruột.

D. Sỏi cystin

Các sỏi cystin là kết quả của sự bài tiết bất thường cystin, ornithin, lysin và arginin. Cystin là acid amin duy nhất không hòa tan trong nước tiểu. Các sỏi này đặc biệt khó khăn khi xử trí bằng nội khoa. Phòng ngừa chủ yếu xoay quanh việc tăng lượng dịch vào cơ thể, kiềm hóa nước tiểu để pH > 7,5 (được theo dõi bằng giấy đo pH có nitrazin), và một loạt các thuốc bao gồm cả penicillamin và tiopronin.

Bảng 6-3. Các tiêu chuẩn chẩn đoán các thể tăng calci niệu khác nhau

	Hấp thu typ I	Hấp thu typ II	Hấp thu typ III	Tái hấp thu	Thận
Huyết thanh					
Calci	N	N	N	↑	N
Phospho	N	N	↓	↓	N
PTH	N	N	N	↑	↑
Vitamin D	N	N	↑	↑	↑
Calci niệu					
Nhịn đói	N	N	↑	↑	↑
Hạn chế ăn	↑	N	↑	↑	↑
Sau tải calci	↑	↑	↑	↑	↑

↑: tăng; ↓ giảm; N = bình thường

Điều trị bằng phẫu thuật

Cố gắng đưa dịch vào tĩnh mạch cũng không đẩy được sỏi xuống niệu quản. Nhu động hiệu quả để hướng dòng nước tiểu xuống dưới niệu quản đòi hỏi các thành mạch đối kháng phải đến gần và tiếp xúc được với nhau, điều mà các hệ thống bị giãn rộng không thể làm được. Trên thực tế, sự bài niệu là sự tăng sinh đối kháng và sẽ làm đau tăng. Khi có sốt đi kèm thì có thể bị nhiễm trùng, phải dẫn lưu mau chóng bằng ống thông (sonde) niệu quản hoặc bằng các ống mở thông thận qua da. Các thuốc kháng sinh đơn thuần là không thoả đáng trừ khi vấn đề tắc nghẽn đã được giải quyết.

A. Sỏi niệu quản

Sự ngăn cản của dòng nước tiểu bởi các sỏi niệu quản thường xảy ra ở 3 vị trí: (1) ở vị trí tiếp nối niệu quản- bể thận, (2) ở vị trí bắt chéo niệu quản trên các mạch máu chậu, và (3) ở vị trí niệu quản đổ vào bàng quang tại chỗ nối bàng quang- niệu quản. Việc dự đoán đường di chuyển tự phát của sỏi là khó khăn. Sỏi có đường kính < 6mm khi nhìn thấy trên phim chụp bụng không chuẩn bị thường tự di chuyển được. Theo dõi bảo tồn bằng các thuốc chống đau phù hợp là thích hợp trong 6 tuần đầu. Nếu sỏi không tự di chuyển được, thì phải can thiệp điều trị. Các sỏi niệu quản xa được xử trí tốt nhất bằng phương pháp lấy sỏi nội soi hoặc thủ thuật nghiền sỏi bằng sóng kích động ngoài cơ thể (extracorporeal shock wave lithotripsy-ESWL). Phương pháp lấy sỏi qua nội soi niệu quản đòi hỏi phải đặt một đèn nội soi nhỏ qua niệu đạo vào niệu quản. Dưới sự quan sát trực tiếp, tiến hành gắp sỏi hoặc tán sỏi rồi lấy sỏi. Các biến chứng trong điều trị lấy sỏi bằng nội soi tăng lên theo độ tăng của khoảng thời gian điều trị bảo tồn khi vượt quá 6 tuần. Các chỉ định can thiệp sớm bao gồm đau nặng không đáp ứng với các thuốc, sốt, nôn và buồn nôn kéo dài mà phải truyền dịch tĩnh mạch, các yêu cầu xã hội cần phải quay trở lại làm việc, hoặc sẽ chuyển đi xa. Hầu hết sỏi đường tiết niệu trên mà xuống được bàng quang đều có thể đi ra theo niệu đạo với sự khó chịu không đáng kể của bệnh nhân.

Trong thủ thuật ESWL, sử dụng một nguồn năng lượng bên ngoài tập trung lên sỏi. Nguồn năng lượng có tiêu điểm này khi có sự hỗ trợ thêm của kính huỳnh quang hoặc siêu âm đồ sẽ chỉ gây thương tổn mô không đáng kể ngoại trừ tiêu điểm có sỏi nằm ở đó. Thủ thuật này được tiến hành dưới hình thức gây mê như là một thủ thuật của bệnh nhân ngoại trú và thường dẫn đến sự tán sỏi. Hầu hết các mảnh sỏi này sẽ di chuyển xuống trong vòng hai tuần, nhưng những sỏi mà không di chuyển trong vòng ba tháng thì không có khả năng di chuyển nếu không có sự can thiệp. Phụ nữ đang độ tuổi sinh

sản tốt hơn là không nên điều trị sỏi bằng ESWL ở niệu quản dưới, vì vẫn chưa rõ sự tác động của thủ thuật này lên buồng trứng.

Sỏi ở niệu quản giữa và ở niệu quản gần- sỏi ở trên bờ dưới của khớp cùng chậu- có thể điều trị bằng ESWL hoặc nội soi niệu quản. ESWL được truyền trực tiếp đến sỏi (tại chỗ), hoặc sỏi có thể được đẩy ngược lại bể thận (qua một catheter niệu quản đi ngược) để cho phép có một khoang xung quanh rộng hơn và sự tán sỏi hiệu quả hơn. Để giúp đảm bảo sự dẫn lưu đầy đủ sau ESWL, thường đặt một dụng cụ nong niệu quản (stent) kép hình chữ J. Các dụng cụ nong niệu quản kép hình chữ J này không đảm bảo việc mảnh sỏi sẽ di chuyển sau ESWL. Đôi khi, các mảnh sỏi sẽ gây tắc niệu quản sau ESWL. Điều trị bảo tồn sẽ luôn luôn dẫn sự di chuyển của các mảnh sỏi. Nếu điều này không thành công thì phải dẫn lưu gần qua một ống mở thông thận qua da sẽ làm cho sự di chuyển dễ dàng. Trong một số ít các trường hợp, phải áp dụng phương pháp lấy sỏi bằng nội soi niệu quản.

B. Sỏi thận

Người bệnh bị sỏi thận không có biểu hiện đau, nhiễm trùng đường niệu hoặc tắc nghẽn thì không cần thiết phải điều trị. Họ phải được theo dõi bằng một loạt các phim X quang bụng hoặc siêu âm thận. Nếu sỏi phát triển hoặc trở nên có triệu chứng thì phải tiến hành can thiệp. Các sỏi thận có đường kính < 3cm được điều trị tốt nhất bằng ESWL. Sỏi ở vị trí đài thận thường dẫn đến tỷ lệ hết sỏi ở dưới mức tối ưu khi được đánh giá vào thời điểm 3 tháng bằng chụp phim X quang. Các sỏi này và các sỏi khác có đường kính lớn hơn được điều trị tốt nhất qua thủ thuật mở thông thận qua da. Phải cho người bệnh dùng một liều kháng sinh trước mổ dựa trên cơ sở cấy nước tiểu trước mổ.

MẤT CHỦ ĐỘNG TIỂU TIỆN

Mất chủ động tiểu tiện hay gặp nhất ở người bệnh nhiều tuổi. Tỷ lệ của nó biến thiên từ 5%- 15% trong cộng đồng và ở các cơ sở chăm sóc dài hạn tỷ lệ có lẽ lớn hơn 50%. Bàng quang bình thường có thể chứa được thể tích nước tiểu tương đối lớn ở các áp lực thấp. Sự chủ động tùy thuộc vào dẫn xuất của bể chứa và tính hiệu quả của cơ thắt và có hai cấu thành là: cơ trơn tự động của ổ bàng quang và cơ bám xương chủ động của cơ thắt ngoài (xem thảo luận trong chương 3, tập I).

Phân loại

Mất chủ động tiểu tiện xảy ra khi nước tiểu rò rỉ tự động và có thể được phân thành một trong bốn thể như sau:

A. Mất chủ động toàn bộ

Với mất chủ động toàn bộ, người bệnh tiểu tiện ở mọi thời điểm và trong mọi tư thế. Điều này là do sự mất hiệu lực của cơ thắt (do phẫu thuật trước đó, do tổn thương dây thần kinh, do thâm nhiễm ung thư) hoặc do có một sự tiếp nối bất thường giữa đường niệu và da mà bỏ qua hiệu lực của cơ thắt niệu đạo (các lỗ rò bàng quang - âm đạo hoặc niệu quản- âm đạo).

B. Mất chủ động do stress

Mất chủ động do stress là tiểu tiện đi kèm với các hoạt động làm tăng áp lực trong bụng (ho, hắt hơi, nâng đồ vật, luyện tập). Người bệnh không bị rò rỉ ở tư thế nằm ngửa. Tính lỏng lẻo của hệ cơ sàn chậu là hay gặp nhất ở phụ nữ sinh đẻ nhiều hoặc ở người bệnh đã trải qua phẫu thuật vùng chậu- dẫn đến sự mất hiệu lực của cơ thắt niệu đạo.

C. Mất chủ động do thúc bách

Sự tiểu tiện không kiểm soát được đi trước bởi một sự thôi thúc bài tiết mạnh, không ngờ đến được cho là mất chủ động do thúc bách. Nó không liên quan đến tư thế hoặc hoạt động và nó là chỉ điểm của chứng tăng phản xạ cơ bức niệu hoặc loạn chức năng cơ thắt. Các bệnh viêm nhiễm hoặc bệnh của bàng quang có căn nguyên thần kinh hay kết hợp với sự mất chủ động do thúc bách.

D. Mất chủ động do tràn dòng nước tiểu

Ứ nước tiểu mạn tính có thể dẫn đến mất chủ động do tràn nước tiểu. Mất chủ động do bàng quang bị giãn căng mạn tính khi nhận thêm một lượng nước tiểu gia tăng, do đó chỉ cần một áp lực trong bàng quang vượt quá sức cản đầu ra cũng làm cho một lượng nước tiểu chảy ra ngoài.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khai thác bệnh sử và tiền sử là bước quan trọng nhất trong đánh giá mất chủ động tiểu tiện. Nhật ký bài tiết do người bệnh chuẩn bị cũng có thể hỗ

trợ cho đánh giá này. Thăm khám thực thể là quan trọng để loại trừ lỗ rò trong các trường hợp mất chủ động hoàn toàn, loại trừ các bất thường do thần kinh trong các trường hợp mất chủ động do thúc bách (tính co thắt, tính lỏng lẻo, trương lực cơ thắt trực tràng) hoặc loại trừ việc bàng quang bị căng trong các trường hợp mất chủ động do tràn dòng nước tiểu. Khám trực tràng sẽ cho thấy chức năng chung của sàn chậu. Trương lực hậu môn bình thường cho thấy cơ thắt ngoài còn nguyên vẹn. Hậu môn nâng cao đau cho thấy sàn chậu bị quá thúc. Cơ thắt lỏng lẻo hướng đến thương tổn nơron vận động dưới. Phản xạ hành lang khẳng định thêm sự phối hợp của các nơron vận động dưới. Phản xạ này được khẳng định bởi cảm giác co thắt hậu môn đáp ứng với áp lực qui đầu dương vật hoặc âm vật.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm nước tiểu và cấy nước tiểu là quan trọng để loại trừ nhiễm trùng đường niệu trong các trường hợp mất chủ động do thúc bách. Chức năng thận bất thường có thể phát hiện được trong các trường hợp mất chủ động do tràn nước tiểu. Phim chụp X quang bàng quang có thể cho thấy các vị trí rò. Các phim chụp bàng quang bên khi có gắng sức có thể cho thấy sự sa xuống của cổ bàng quang (cổ bàng quang xuống thấp hơn 1,5cm trong quan sát gắng sức) ở các trường hợp mất tự chủ do stress. Ở những người bệnh nghi ngờ mất tự chủ do tràn dòng nước tiểu thì có thể đánh giá dung lượng nước tiểu cặn sau bài tiết bằng sonde niệu đạo hoặc siêu âm.

C. Các xét nghiệm đặc biệt

Mất chủ động tiểu tiện phụ thuộc vào hai cơ chế bàng quang và cơ thắt; loạn chức năng của một hoặc hai cấu thành đều có thể dẫn đến mất chủ động. Đánh giá niệu động học là có thể đánh giá được cả chức năng bàng quang lẫn chức năng co thắt. Thử nghiệm này được chỉ định ở người bệnh bị mất chủ động từ mức vừa phải đến mức nặng. Trong những trường hợp như thế sẽ loại trừ được những người bị nghi ngờ là có bệnh do căn nguyên thần kinh và những người bị mất chủ động do thúc bách khi có nhiễm trùng và khối u tân sinh.

Dung tích bàng quang, khả năng điều tiết, cảm giác, kiểm soát chủ động, tính co thắt, và đáp ứng với can thiệp bằng thuốc có thể đánh giá được bằng bàng quang kế. Bàng quang kế được tiến hành bằng cách đưa vào bàng quang nước hoặc CO_2 và ghi tự động áp lực bên trong bàng quang.

Trong quá trình đưa nước hoặc CO_2 vào bàng quang, bàng quang bình thường có khả năng duy trì một áp lực thấp, bởi vì thể tích tăng, nhưng giãn

suất cũng tăng. Cảm giác bình thường được đánh giá ban đầu với thể tích < 150ml. Ở đây có một cảm giác mạnh trước khi tiểu tiện. Dung tích bàng quang bình thường ở một người trưởng thành là 350- 500ml. Tiểu tiện bắt đầu được khởi động một cách có ý thức bởi sự thả lỏng sàn chậu và theo sau đó là sự co thắt bàng quang kéo dài. Chức năng bàng quang bình thường sẽ làm rỗng bàng quang hoàn toàn. Các co thắt không bị ức chế trong suốt pha làm đầy. bình thường là bất thường và thường kết hợp với một sự thôi thúc bài tiết mãnh liệt. Các nguyên nhân làm giảm thể tích nước tiểu bao gồm: mất chủ động tiểu tiện, nhiễm trùng, viêm bàng quang kẽ, tổn thương do tia xạ, các thương tổn nơron vận động trên, và các biến đổi sau mổ. Dung tích bàng quang tăng gặp trong tắc nghẽn đường niệu mạn tính, các thương tổn nơron thần kinh dưới, và các bệnh lý thần kinh cảm giác.

Các đáp ứng với các thuốc thông thường trong bàng quang kế sẽ giúp khẳng định chẩn đoán và xúc tiến điều trị thích hợp. Mất sự co cơ bức niệu thỏa đáng có thể thứ phát sau giảm chức năng cơ bàng quang hoặc do sự làm đầy không đủ. Chức năng tạo mô cơ có thể được đánh giá bằng bethanechol, chlorid, một thuốc chống phó giao cảm. Mất đáp ứng với bethanechol đường tĩnh mạch hướng đến thương tổn cơ bên trong. Trái lại, đáp ứng tăng gợi đến một thương tổn thần kinh vận động dưới.

Đánh giá chức năng cơ thắt là cần thiết trong đánh giá mất chủ động tiểu tiện. Đánh giá cơ thắt niệu mang tính nghi thức hơn có thể được thực hiện bởi việc sử dụng tiết diện kế niệu đạo, điện cơ đồ, hoặc các nghiên cứu có truyền hình kết hợp.

Điều trị

A. Mất chủ động hoàn toàn

Mất chủ động thực sự là do các bất thường giải phẫu hoặc là bẩm sinh hoặc là mắc phải. Các thiếu hụt bẩm sinh bao gồm cả bàng quang lộn ra, các lỗ niệu quản lạc chỗ, túi thừa niệu đạo; các thương tổn mắc phải như các lỗ rô bàng quang- âm đạo đòi hỏi phải hiệu chỉnh bằng phẫu thuật. Các thương tổn cơ thắt sau cắt tuyến tiền liệt có thể được xử trí bằng phẫu thuật tái tạo (tái tạo cổ bàng quang), tiêm chất tạo keo quanh niệu đạo, hoặc thay thế bằng một cơ thắt nhân tạo.

B. Mất chủ động do stress

Ở người bệnh bị mất chủ động tiểu tiện do stress, cổ bàng quang sẽ sa xuống dưới phần giữa của khớp mu khi quan sát trên phim chụp X quang

nghiêng lúc có stress. Các thăm dò niệu động học thường cho thấy độ dài niệu đạo chức năng bị ngắn, áp lực đóng niệu đạo giảm, sự gia tăng nhỏ của áp lực đóng khi có các hoạt động stress, áp lực và độ dài niệu đạo giảm khi ở vị trí đứng thẳng, và áp lực đóng giảm khi bàng quang đầy.

Nếu phát hiện được có giảm estrogen âm đạo hoặc niệu đạo sẽ cần dùng các loại kem estrogen bôi tại chỗ. Các trường hợp nhẹ có thể điều trị nội khoa bằng các thuốc nhằm làm tăng sức kháng niệu đạo (phenylpropanolamin, 50mg uống hàng ngày). Điều trị phẫu thuật xoay quanh việc đặt lại cổ bàng quang vào vị trí giải phẫu thích hợp của nó, cho phép áp lực tăng trong bụng được dẫn truyền đến cả bàng quang và cổ bàng quang. Các thủ thuật này cũng làm dài cả niệu đạo. Các tiếp cận qua âm đạo hoặc trên xương mu (thủ thuật cố định túi cùng bàng quang - niệu đạo) có thể đẩy cổ bàng quang vào vị trí thích hợp. Phẫu thuật thường thành công.

C. Mất chủ động do thúc bách

Căn nguyên của mất chủ động do thúc bách bao gồm cả tính mất ổn định của niệu đạo hoặc cơ bức niệu hoặc sự kết hợp của các cơ chế này. Điều trị bằng nội khoa thích hợp hơn là phẫu thuật. Các thuốc có hiệu quả bao gồm thuốc chống co thắt (oxybutinin, 5mg uống ba lần mỗi ngày), thuốc kháng cholinergic (propanthelin 15 mg uống ba lần mỗi ngày), hoặc các thuốc chống trầm cảm ba vòng (imipramin, 25- 75mg uống vào lúc đi ngủ).

D. Mất chủ động do tràn dòng nước tiểu

Đặt một ống thông niệu đạo vừa có giá trị chẩn đoán vừa có giá trị điều trị trong trường hợp cấp. Điều trị hơn nữa phải tập trung vào bệnh lý nền. Nam giới có tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có thể được điều trị bằng liệu pháp nội khoa, cắt tuyến tiền liệt hoặc các thủ thuật mới hơn và ít xâm nhập hơn (xem ở dưới). Người bệnh bị hẹp niệu đạo có thể được điều trị bằng thủ thuật mở thông niệu đạo trực tiếp bên trong hoặc tạo hình niệu đạo mở. Các căn nguyên có nguyên do thần kinh (co thắt cơ thắt ngoài) thì có thể xử trí bằng các chế độ đặt ống thông ngắt quãng có hoặc không có liệu pháp dược.

RỐI LOẠN CHỨC NĂNG CƯƠNG CỨNG NAM GIỚI VÀ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG SINH DỤC

Bất lực được định nghĩa là việc mất một cách dai dẳng khả năng duy trì độ cương dương vật với giảm độ cứng để cho phép sinh hoạt tình dục. Tình trạng này ảnh hưởng tới 10 triệu nam giới Mỹ và tỷ lệ mới mắc bệnh tương quan cả với tuổi. Khoảng 25% nam giới trên 65 tuổi bị bất lực. Hầu hết các nguyên nhân của rối loạn cương cứng ở nam giới có nguyên nhân thực thể hơn là nguyên nhân tâm lý. Sự cương cứng bình thường của nam giới là hiện tượng thần kinh mạch máu dựa vào sự toàn vẹn của thần kinh tự động và thần kinh thân thể cung cấp cho dương vật, cơ vân và cơ trơn của thể hang và đáy chậu, và được cấp máu từ hai động mạch sinh dục. Sự cương cứng được đẩy nhanh và duy trì bởi sự tăng dòng máu động mạch, giãn cơ trơn của các xoang trong các thể của dương vật và tăng sức căng tĩnh mạch. Sự co các cơ hành hang và cơ ngồi hang dẫn đến sự cứng hơn nữa của dương vật. Sự dẫn truyền thần kinh khởi xướng quá trình này chưa được xác định một cách chắc chắn, dù nitric oxid, chuỗi polypeptid ruột hoạt mạch, acetylcholin và các prostaglandin đều được coi như là khởi xướng hoặc góp phần gây cương cứng ở nam giới.

Rối loạn chức năng sinh dục nam có thể được biểu hiện theo nhiều cách khác nhau và bệnh sử có tính quyết định để phân loại và điều trị hợp lý sau đó. Androgen có ảnh hưởng mạnh mẽ đến ham muốn tình dục ở nam giới. **Mất nhu cầu tình dục** có thể chỉ ra thiếu hụt androgen do bệnh của vùng dưới đồi, tuyến yên hoặc tinh hoàn. Mức testosteron và gonadotropin trong huyết thanh có thể giúp xác định vị trí bị bệnh.

Mất cương cứng có thể do các nguyên nhân động mạch, tĩnh mạch, thần kinh hoặc tâm sinh. Các bệnh đang mắc có thể làm ảnh hưởng đến một hoặc nhiều cơ chế. Ngoài ra, có nhiều loại thuốc, đặc biệt là các thuốc hạ áp, đi kèm với rối loạn chức năng cương cứng. Các thuốc hủy giao cảm trung ương (methyldopa, clonidin, reserpin) có thể dẫn đến mất cương cứng, trong khi các thuốc làm giãn mạch, thuốc chẹn alpha, và các thuốc lợi niệu hiếm khi làm thay đổi sự cương cứng. Các thuốc chẹn beta và spironolacton có thể dẫn đến mất nhu cầu tình dục. Điều quan trọng là cần xác định xem bệnh nhân có bất kỳ sự cương cứng bình thường nào không, như vào buổi sáng sớm hoặc trong lúc ngủ. Nếu có sự cương cứng bình thường thì ít khả năng là nguyên nhân thực thể. Mất sự cương cứng từ từ sau một thời gian gợi ý

nhiều hơn đến nguyên nhân thực thể. **Không xuất tinh** (thiếu tinh dịch trong khi phóng tinh) có thể do có một vài rối loạn. **Xuất tinh ngược**, có thể xảy ra như là hậu quả của một rối loạn cơ học ở cổ bàng quang nhất là sau phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo hoặc cắt dây thần kinh giao cảm hoặc như là hậu quả của các thuốc (thuốc chẹn alpha), đái tháo đường, tia xạ vùng chậu hoặc phẫu thuật sau màng bụng. Thiếu hụt androgen cũng có thể dẫn đến không xuất tinh do giảm lượng dịch tiết của tuyến tiền liệt và túi tinh. Nếu nhu cầu tình dục và sự cương cứng còn toàn vẹn thì **mất cực khoái** thường có nguồn gốc tâm lý. **Xuất tinh sớm** thường là rối loạn có liên quan đến lo âu và hiếm khi có nguyên nhân thực thể. Bệnh sử có thể giải thích là có bạn tình mới, những mong muốn quá đáng về hoạt động tình dục hoặc rối loạn xúc cảm.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Bất lực nên được phân biệt một cách rõ ràng với các vấn đề xuất tinh, ham muốn tình dục và cực khoái. Nên chú ý đến mức độ của rối loạn chức năng (mạn tính, đôi khi hoặc tình thế) cũng như thời gian của rối loạn chức năng. Bệnh sử nên bao gồm các câu hỏi về tăng lipid huyết, tăng huyết áp, bệnh thần kinh, đái tháo đường, suy thận, các rối loạn tuyến thượng thận và tuyến giáp. Chấn thương vùng chậu hoặc phẫu thuật mạch máu ngoại vi hoặc vùng chậu cũng có thể làm tăng nguy cơ bị bất lực. Ghi lại đầy đủ thuốc đã sử dụng và khoảng 25% các trường hợp rối loạn chức năng sinh dục có thể có liên quan với thuốc. Sử dụng rượu, thuốc lá, và các thuốc tiêu khiển cũng nên được ghi lại vì mỗi loại này đều đi kèm với sự gia tăng nguy cơ rối loạn chức năng sinh dục.

Trong quá trình khám thực thể, nên đánh giá các đặc tính sinh dục phụ. Nên khám cả thần kinh và mạch máu ngoại vi. Khám cả vận động, cảm giác cũng như sờ nắn và đếm nhịp mạch ở chân. Nên khám vùng sinh dục, chú ý tới sự hiện hữu của sẹo dương vật hoặc hình thành mảng (bệnh Peyronie) và bất kỳ bất thường nào trong kích thước hoặc mật độ của một trong hai tinh hoàn. Cần khám cả tuyến tiền liệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Đánh giá cận lâm sàng nên được hạn chế và bao gồm công thức máu toàn phần, phân tích nước tiểu, lipid, xác định testosteron, glucose và prolactin

trong huyết thanh. Những bệnh nhân có bất thường về testosteron hoặc prolactin cần được đánh giá sâu hơn bằng định lượng FSH, LH huyết thanh, và khuyên tư vấn nội tiết.

C. Các xét nghiệm đặc biệt

Xét nghiệm sâu hơn dựa vào các mục đích của bệnh nhân. Những bệnh nhân chỉ chấp nhận các cách điều trị không gây chảy máu có thể được đề nghị dùng liệu pháp thuốc hoặc dụng cụ co thắt chân không sẽ được đưa ra ở dưới. Hầu hết bệnh nhân trải qua sự đánh giá sâu hơn bằng cách tiêm trực tiếp các chất hoạt mạch vào dương vật. Những chất như vậy (prostaglandin E_1, papaverin, hoặc kết hợp những thuốc này) sẽ gây cương cứng khi hệ mạch toàn vẹn. Những bệnh nhân có đáp ứng với sự cương cứng dương vật thì không cần đánh giá mạch máu sâu hơn nữa. Tuy nhiên, bất lực tâm sinh hoặc thực thể được phân biệt bằng cách sử dụng thử nghiệm cương cứng dương vật ban đêm và tần số cũng như độ cương cứng được ghi lại bằng một dụng cụ đơn giản gắn vào dương vật trước khi đi ngủ. Những bệnh nhân bất lực tâm sinh sẽ có sự cương cứng về đêm với tần số và độ cứng thích hợp.

Thử nghiệm mạch máu bổ sung được chỉ định ở những bệnh nhân không đạt được cương cứng khi tiêm các chất hoạt mạch với những nỗ lực tăng liều hoặc kết hợp thuốc và nên xem xét tới phẫu thuật tái tạo mạch máu. Đường kính và dòng máu trong các động mạch hang có thể được đánh giá bằng cách sử dụng siêu âm hai chiều. Những bệnh nhân có giảm dòng chảy động mạch mà không có bệnh mạch máu ngoại vi (như ở những bệnh nhân bị chấn thương vùng chậu) là thích hợp cho chụp mạch vùng chậu trước khi phẫu thuật tái tạo động mạch theo kế hoạch. Những bệnh nhân có dòng chảy động mạch bình thường nên được nghi ngờ đến rò rỉ tĩnh mạch. Xét nghiệm sâu hơn trong nhóm này có thể bao gồm đo xoang hang (đánh giá dòng máu cần thiết để duy trì sự cương cứng) và chụp X quang xoang hang (xét nghiệm cản quang dương vật để xác định vị trí và mức độ của rò rỉ tĩnh mạch).

Điều trị

Hầu hết nam giới bị rối loạn chức năng cương cứng có thể được xử trí một cách thành công bằng một trong những cách tiếp cận phác họa dưới đây. Nam giới bị rối loạn chức năng sinh dục không do nguyên nhân thực thể có thể có hiệu quả khi áp dụng liệu pháp sinh dục hướng về hành vi.

A. Thay thế hormon

Tiêm testosteron (200mg tiêm trong cơ mỗi 3 tuần) hoặc miếng dán tại chỗ (2,5- 6mg/ngày) được đề nghị cho nam giới bị thiếu hụt androgen đã qua đánh giá nội tiết như ở trên và những bệnh nhân được loại trừ ung thư tuyến tiền liệt bằng sàng lọc PSA và khám trực tràng bằng tay.

B. Dụng cụ co thắt chân không

Dụng cụ co thắt chân không là dụng cụ hình trụ đưa dương vật vào trạng thái cương bằng cách gây chân không trong hình trụ. Một khi đã đạt được độ cương thích hợp, một dụng cụ co thắt bằng cao su hoặc băng được đặt quanh phía gần của dương vật để ngăn ngừa mất cương cứng và dụng cụ hình trụ được lấy ra.

Những dụng cụ này là thích hợp cho bệnh nhân có các rối loạn mạch máu của dương vật và những bệnh nhân không đạt được sự cương cứng thích hợp khi tiêm các chất hoạt mạch. Các biến chứng là hiếm xảy ra.

C. Liệu pháp hoạt mạch

Tiêm trực tiếp các prostaglandin hoạt mạch vào dương vật là cách điều trị có thể chấp nhận ở hầu hết nam giới bị bất lực. Những mũi tiêm này được thực hiện bằng cách dùng xilanh tuberculin. Nền và hai bên của dương vật là vị trí được sử dụng để tiêm nhằm tránh gây tổn thương sự cấp máu bề mặt ở phía trước. Các biến chứng là hiếm và bao gồm hoa mắt, chóng mặt, đau tại chỗ, xơ hóa và nhiễm trùng tại chỗ. Sự cương cứng kéo dài cần phải hút máu và tiêm epinephrin và phenylephrin để làm xẹp dương vật rất hiếm xảy ra. Cơ chế của sự phân bố các prostaglandin hoạt mạch qua thuốc đạn đặt niệu đạo đã được phát triển và thu được những kết quả đáng khích lệ.

Sildenafil (Viagra), một chất ức chế phosphodiesterase, được sử dụng rộng rãi từ đầu năm 1998. Bằng cách ức chế phosphodiesterase, một loại men ức chế sự cương cứng, sildenafil cho phép GMP hoạt động không đối ngược nhau. Thường thì sự giải phóng qua trung gian nitric oxid từ các thần kinh đối giao cảm và nội mô tạo ra thành phần này, và sự kéo dài thời gian bán hủy của thuốc dẫn đến sự duy trì dòng máu vào dương vật cương cứng. Liều khuyên dùng là 50 mg, dùng 1 giờ trước khi hoạt động tình dục và có tác dụng tối đa lúc 2 giờ. Thuốc không ảnh hưởng đến nhu cầu tình dục hoặc cương đau dương vật nhưng tác dụng phụ trợ trên các nitrat có thể dẫn đến giảm tiền gánh tim trầm trọng và giảm huyết áp. Vì vậy, chống chỉ định dùng thuốc cho những bệnh nhân đang dùng nitroglycerin. Bệnh xơ vữa động mạch ở hệ động mạch chủ làm giảm tác dụng của thuốc.

D. Dương vật giả

Các dụng cụ giả có thể được cấy trực tiếp vào trong hai thể của dương vật. Những dụng cụ như vậy có thể cứng, dễ uốn và có thể bơm phồng. Mỗi dụng cụ được sản xuất theo những kích thước và đường kính khác nhau. Loại có thể bơm phồng có hình dạng thẩm mỹ hơn nhưng có thể đi kèm với khả năng cao hơn có những sai sót về mặt cơ học.

E. Tái tạo mạch máu

Những bệnh nhân có các rối loạn hệ động mạch là thích hợp cho các dạng khác nhau của tái tạo động mạch, bao gồm khai thông động mạch và nong bằng bóng đối với bít động mạch phía gần và các thủ thuật cầu nối động mạch sử dụng các mẫu động mạch (thượng vị) hoặc tĩnh mạch (tĩnh mạch lưng sâu) đối với bít đầu xa. Những bệnh nhân có các rối loạn tắc tĩnh mạch có thể được xử trí bằng cách thắt các tĩnh mạch (tĩnh mạch lưng sâu hoặc tĩnh mạch liên lạc) hoặc gốc của thể hang. Thử nghiệm với các thủ thuật tái tạo mạch còn hạn chế và nhiều bệnh nhân đã điều trị như vậy vẫn không đạt được sự cương cứng.

VÔ SINH NAM

Vô sinh tiên phát ảnh hưởng tới 15- 20% các cặp vợ chồng. Khoảng 1/3 các trường hợp là do nam giới, 1/3 các trường hợp là do nữ giới và 1/3 còn lại là kết hợp cả hai. Vì vậy điều quan trọng đặc biệt là phải đánh giá đồng thời cả người vợ. Đánh giá lâm sàng được tiến hành sau 6 tháng sinh hoạt tình dục không dùng biện pháp bảo vệ. Bệnh sử và khám thực thể kỹ lưỡng là yếu tố quyết định trong đánh giá vô sinh nam. Về mặt nội tiết và phân tích tinh dịch chi tiết (tinh dịch đồ) là nền tảng của các khám phá xét nghiệm. **Ít tinh trùng** là dưới 20 triệu tinh trùng/ml tinh dịch; **không có tinh trùng** là không có tinh trùng. Vì quá trình tạo tinh trùng mất khoảng 74 ngày nên điều quan trọng là phải đánh giá lại sau 3 tháng.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Bệnh sử bao gồm các yếu tố tác động tới tinh hoàn trước đó (xoắn vặn, tinh hoàn ẩn, chấn thương), nhiễm trùng (viêm tinh hoàn quai bị, viêm mào tinh hoàn), các yếu tố môi trường (quá nóng, tia xạ, hoá trị liệu), sử dụng các thuốc (các steroid đồng hoá, cimetidin và spironolacton)có thể ảnh hưởng đến sinh tinh trùng; phenytoin có thể làm giảm FSH; sulfasalazin và

nitrofurantoin ảnh hưởng đến sự di động của tinh trùng), và rượu, cần sa. Những thói quen sinh dục, tần suất và thời gian giao hợp, sự dụng bôi trơn, và khả năng sinh đẻ trước đó của bạn tình là quan trọng. Mất nhu cầu tình dục và đau đầu hoặc rối loạn thị lực có thể chỉ ra u tuyến yên. Tiền sử nội khoa hoặc phẫu thuật có thể cho biết bệnh tuyến giáp hoặc bệnh gan (những bất thường của sản sinh tinh trùng), bệnh thần kinh do đái tháo đường (xuất tinh ngược), tia xạ vùng chậu hoặc phẫu thuật sau màng bụng (không có tinh dịch thứ phát do tổn thương thần kinh giao cảm), hoặc phẫu điều trị thoát vị (tổn thương mạch ống tinh hoặc cung cấp máu tinh hoàn).

Khám thực thể nên chú ý đặc biệt đến các biểu hiện của nhược năng sinh dục: các đặc tính sinh dục phụ thứ phát không phát triển, sự phân bố lông kiểu nam giảm (nách, cơ thể, mặt và mu), các tỷ lệ xương dạng của người bị hoạn (sải tay lớn hơn chiều cao 5cm, tỷ lệ thân trên và thân dưới < 1), chứng vú to nam giới. Nên đánh giá cẩn thận các thông phần của bìu. Cần chú ý tới kích thước tinh hoàn (kích thước tinh hoàn bình thường khoảng 4,5x2,5cm, thể tích 18ml). Nên tìm kiếm giãn tĩnh mạch thừng tinh trong tư thế đứng và đôi khi chỉ có thể đánh giá bằng nghiệm pháp Valsalva. Nên sờ mạnh ống tinh, mào tinh hoàn và tuyến tiền liệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Nên phân tích tinh dịch sau 72 giờ kiêng không sinh hoạt tình dục. Nên phân tích mẫu tinh dịch trong vòng 1 giờ sau thu thập. Nồng độ tinh trùng bất thường là < 20 triệu/ml. Thể tích tinh dịch bình thường là 1,5- 5ml (thể tích <1,5ml có thể dẫn đến không đủ chất đệm của độ acid âm đạo và có thể do xuất tinh ngược hoặc thiếu hụt androgen). Độ di động tinh trùng và hình thái tinh trùng bình thường là khi có 50- 60% tinh trùng di động và hơn 60% có hình thái bình thường. Sự di động bất thường có thể do các kháng thể kháng tinh trùng hoặc nhiễm trùng. Hình thái bất thường có thể do giãn tĩnh mạch thừng tinh, nhiễm trùng hoặc tiền sử phơi nhiễm.

Đánh giá về mặt nội tiết nên được tiến hành nếu số lượng tinh trùng thấp hoặc nếu trên lâm sàng (bệnh sử và khám thực thể) nghi ngờ có nguồn gốc nội tiết. Xét nghiệm có thể bao gồm FSH, LH và testosteron huyết thanh. Mức FSH, LH tăng và testosteron giảm (nhược năng sinh dục- ưu năng hướng sinh dục) kèm theo suy tinh hoàn nguyên phát và thường không thể chữa được. FSH và LH thấp cùng với testosteron thấp gặp trong suy tinh hoàn thứ phát (nhược năng sinh dục- nhược năng hướng sinh dục) và có thể có nguồn gốc ở vùng dưới đồi hoặc tuyến yên. Những thiếu hụt này có thể điều chỉnh được. Nên kiểm tra prolactin huyết thanh để loại trừ u tuyến yên tiết prolactin.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm bìu có thể xác định được giãn tĩnh mạch thừng tinh tiềm lâm sàng. Chụp mạch có thể cần đến ở những bệnh nhân nghi ngờ tắc nghẽn ống dẫn tinh.

D. Các xét nghiệm đặc biệt

Những bệnh nhân không có tinh trùng cần lấy mẫu nước tiểu sau thủ dâm làm ly tâm và phân tích tìm tinh trùng để loại trừ xuất tinh ngược. Những bệnh nhân không có tinh trùng hoặc những bệnh nhân có thể tích tinh dịch < 1ml thì nên đo mức fructose trong mẫu tinh dịch. Fructose được tạo ra trong túi tinh và nếu không có trong mẫu tinh dịch thì gợi ý là có tắc nghẽn ống phóng tinh.

Điều trị

A. Các phương pháp chung

Hướng dẫn thời gian giao hợp thích hợp trong mối liên quan với chu kỳ phóng noãn của người vợ cũng như tránh dùng các chất bôi trơn diệt tinh trùng. Trong các trường hợp phơi nhiễm với chất độc hoặc các yếu tố liên quan đến các thuốc, thì nên loại bỏ các yếu tô đó. Những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu sinh dục đang hoạt động thì nên được điều trị bằng các kháng sinh thích hợp.

B. Liệu pháp nội tiết

Nhược năng sinh dục - nhược năng hướng sinh dục có thể được điều trị bằng gonadotropin màng đệm một khi bệnh tuyến yên nguyên phát được loại trừ hoặc điều trị. Liều thường dùng là 2000 UI tiêm trong cơ 3 lần/ tuần. Nếu số lượng tinh trùng không tăng sau 12 tháng, thì nên bắt đầu liệu pháp FSH. Menotropin (Pergonal) sẵn có dạng trộn sẵn trong lọ thủy tinh 75 UI FSH và 75 UI LH. Liều thường dùng từ 1/2- 1 lọ tiêm trong cơ 3 lần/ tuần.

C. Liệu pháp xuất tinh ngược

Những bệnh nhân ít tinh trùng thì xuất tinh ngược có thể có hiệu quả khi dùng thuốc chủ vận alpha- adrenergic (pseudoephedrin, 60mg uống 3 lần/ ngày) hoặc imipramin (25 mg uống 3 lần/ngày). Khi dùng thuốc thất bại thì có thể lấy nước tiểu sau thủ dâm để thụ tinh trong tử cung hoặc xuất tinh điện trong những trường hợp không xuất tinh.

D. Giãn tĩnh mạch thừng tinh

Các cách tiếp cận phẫu thuật giãn tĩnh mạch thừng tinh có thể được tiến hành qua bìu, bẹn hoặc soi ổ bụng. Gần đây hơn, cách tiếp cận chụp mạch qua da đã phát triển tránh nhu cầu sử dụng thuốc mê.

E. Tắc nghẽn ống dẫn

Mức độ tắc nghẽn phải được phác họa qua chụp mạch trước điều trị bằng phẫu thuật. Tắc nghẽn cơ học ống phóng tinh có thể được điều chỉnh bằng cách cắt qua niệu đạo và mở nắp các ống trong niệu đạo tuyến tiền liệt. Tắc nghẽn mạch máu ống dẫn tinh được xử trí tốt nhất bằng phẫu thuật vi mạch và có thể nối hai đầu ống dẫn tinh hoặc mở thông ống tinh- mào tinh.

F. Các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản

Những tiến bộ trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản có thể cung cấp các phương pháp thay thế cho những bệnh nhân bị thất bại khi dùng các phương pháp khác trong điều trị giảm số lượng và sự di động của tinh trùng. Những phương pháp như vậy bao gồm bơm tinh trùng vào buồng tử cung, thụ tinh trong ống nghiệm và chuyển giao tử vào vòi trứng.

TĂNG SẢN TUYẾN TIỀN LIỆT LÀNH TÍNH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Giảm áp lực và khẩu kính của dòng nước tiểu.
- Tiểu đêm.
- Thể tích nước tiểu còn lại sau khi đi tiểu cao.
- Tăng urê huyết và ứ nước tiểu (đôi khi).

Nhận định chung

Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính là một rối loạn phổ biến và tỷ lệ mới mắc tương quan với tuổi. Tỷ lệ bệnh học của bệnh trên giải phẫu tử thi xấp xỉ 20% ở nam giới 41- 50 tuổi và tới trên 80% ở nam giới trên 80 tuổi. Mặc dù bằng chứng lâm sàng của bệnh ít phổ biến bằng nhưng các triệu chứng của sự tắc nghẽn do tuyến tiền liệt cũng liên quan với tuổi. Ở tuổi 55, khoảng 25% nam giới có các triệu chứng tắc nghẽn bài tiết nước tiểu. Ở tuổi 75 khoảng 50% nam giới phàn nàn là có giảm áp lực và khẩu kính của dòng nước tiểu.

Nguyên nhân chưa được hiểu rõ nhưng dường như là đa yếu tố và chịu sự kiểm soát của nội tiết. Tuyến tiền liệt bao gồm chất đệm và biểu mô mà mỗi một thành phần này hoặc cả hai có thể nảy sinh các hoạt động tăng sản và các triệu chứng đi kèm với tăng sản tuyến. Quả thực cả hai thành phần của tuyến đều là mục tiêu của xử trí y học. Trong khi ung thư tuyến tiền liệt bắt đầu từ vùng ngoại vi của tuyến thì tăng sản lành tính lại bắt đầu ở quanh niệu đạo và vùng chuyển tiếp. Bệnh sử tự nhiên hoàn toàn có thể thay đổi và số lượng lớn bệnh nhân có thể nhận thấy cải thiện hoặc ổn định các triệu chứng theo thời gian.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Tăng sản lành tính tuyến tiền liệt có thể có các triệu chứng bài tiết kích thích và tắc nghẽn. Các triệu chứng tắc nghẽn bao gồm giảm áp lực và khẩu kính dòng nước tiểu, dòng nước tiểu ngắt quãng, và lưỡng lự đi tiểu. Các triệu chứng kích thích có thể là hậu quả của rối loạn chức năng bàng quang, bao gồm đi tiểu thường xuyên, tiểu đêm và tiểu gấp. Các triệu chứng có thể được định lượng bằng sự phân loại theo điểm khác nhau để có thể giúp trong việc lựa chọn bệnh nhân với các cách điều trị khác nhau và đánh giá sự đáp ứng của họ với cách điều trị đó. Thăm trực tràng bằng tay có thể phát hiện sự phì đại cục bộ hoặc đồng nhất của tuyến. Vùng cứng cục bộ có thể chỉ ra tình trạng ác tính hơn là sự tăng sản lành tính của tuyến và sự đánh giá sâu hơn (siêu âm qua trực tràng và có thể là sinh thiết) được chỉ định ở những bệnh nhân này. Thể tích của tuyến ước tính qua thăm trực tràng bằng tay không thể hướng dẫn cho việc điều trị vì kích thước của tuyến ước tính theo cách này không tương quan với các triệu chứng hoặc dấu hiệu của bệnh hoặc nhu cầu điều trị. Nên thăm khám bụng dưới để đánh giá mật độ bàng quang căng ứ nước tiểu có thể xảy ra khi không có các triệu chứng. Khám thần kinh đánh giá các rễ thần kinh cũng có ích.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Urê nitơ và creatinin huyết thanh có thể tăng ở những bệnh nhân có thể tích còn lại sau tiểu tiện cao và giảm chức năng thận. Nên phân tích nước tiểu để loại trừ nhiễm trùng hoặc huyết niệu đi kèm. Thường đánh giá kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) để làm tăng độ nhạy của việc xác định ung thư tuyến mặc dù PSA có tăng trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp hệ tiết niệu cản quang qua đường tĩnh mạch để đánh giá ở nam giới có các dấu hiệu hoặc triệu chứng của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Tăng dày bàng quang, tạo bè và dầy bàng quang, hình thành túi thừa, tăng niệu quản xa và làm rỗng bàng quang kém có thể được quan sát. Bằng chứng của thận ứ nước xảy ra ít phổ biến hơn. Tuy nhiên, chụp hệ tiết niệu cản quang qua đường tĩnh mạch là bình thường ở đa số bệnh nhân và nên làm cho những bệnh nhân có huyết niệu hoặc khi nghi ngờ bệnh đường niệu trên. Chụp phim bụng thông thường có thể phát hiện sỏi calci hệ tiết niệu và siêu âm có thể được sử dụng để đánh giá những thay đổi ở bàng quang hoặc đường niệu trên. Ngoài ra, thể tích tuyến tiền liệt được xác định. Tuy nhiên, kỹ thuật ghi hình là không cần thiết ở những bệnh nhân có các triệu chứng từ nhẹ đến vừa và phân tích nước tiểu, creatinin huyết thanh, khám thực thể bình thường.

D. Đánh giá áp lực niệu

Đo dòng nước tiểu có lẽ là kỹ thuật đo áp lực niệu hữu ích nhất để đánh giá sự tăng sản lành tính tuyến tiền liệt. Tốc độ dòng nước tiểu tối đa thường được ghi lại và phương pháp như vậy chỉ đáng tin cậy nếu tổng thể tích bài tiết > 150ml. Hầu hết các nhà niệu học đều đồng ý rằng tốc độ dòng nước tiểu tối đa < 10ml/giây là có tắc nghẽn bàng quang. Đánh giá áp lực niệu chi tiết hơn được chỉ định cho những bệnh nhân có các rối loạn thần kinh đã biết; ở những bệnh nhân rất trẻ và ở những bệnh nhân có các triệu chứng chủ yếu là kích thích hơn là tắc nghẽn.

E. Soi bàng quang niệu đạo

Soi bàng quang niệu đạo là thủ thuật gây chảy máu và nên được tiến hành khi chẩn đoán chưa chắc chắn và đôi khi là ở những bệnh nhân đang được đánh giá để áp dụng cách điều trị mới. Khi phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt được chỉ định thì nên tiến hành soi bàng quang niệu đạo ngay trước khi làm phẫu thuật.

Chẩn đoán phân biệt

Các triệu chứng của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính có thể do các rối loạn khác gây tắc nghẽn chỗ thoát của bàng quang gây ra như: hẹp niệu đạo, co thắt cổ bàng quang, sỏi bàng quang và ung thư tuyến tiền liệt hoặc ung thư bàng quang. Nhiễm trùng tiết niệu có thể dẫn đến các triệu chứng bài tiết kích thích. Bệnh thần kinh có thể dẫn đến các rối loạn bài tiết và nên được xem xét ở những bệnh nhân có tiền sử bị những bệnh này và ở những bệnh nhân có kết quả khám thần kinh bất thường.

Đánh giá chẩn đoán và điều trị

Những hướng dẫn thực hành lâm sàng gần đây đã được đơn giản bớt trong việc đánh giá và điều trị những bệnh nhân bị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (hình 6- 11). Hầu hết bệnh nhân tăng sản tuyến tiền liệt lành tính có thể được tiếp cận sử dụng những hướng dẫn này. Tuy nhiên, những hướng dẫn này không được áp dụng cho tất cả bệnh nhân, như những bệnh nhân có nguy cơ phẫu thuật cao hơn vì có bệnh nội khoa đi kèm.

Bệnh sử chi tiết tập trung vào hệ tiết niệu được bổ sung bằng khám thực thể bao gồm khám tuyến tiền liệt qua thăm trực tràng bằng tay và tập trung khám thần kinh. Sau đó tiến hành phân tích nước tiểu và xác định creatinin huyết thanh. Đánh giá PSA được xem xét một cách tùy ý. Mặc dù thử nghiệm PSA sẽ làm tăng khả năng xác định ung thư tuyến tiền liệt, nhưng có sự chồng lên nhau có ý nghĩa trong những giá trị của PSA giữa những bệnh nhân tăng sản tuyến tiền liệt lành tính và ung thư tuyến tiền liệt.

Chẩn đoán hình ảnh đường niệu trên, bàng quang kế và nội soi bàng quang niệu đạo hiếm khi được chỉ định. Đo áp lực dòng nước tiểu và đánh giá thể tích nước tiểu còn lại sau khi tiểu tiện là tùy ý và chỉ nên xem xét trong những trường hợp được lựa chọn.

Những bệnh nhân có ứ đọng nước tiểu ngoan cố hoặc tăng sản lành tính tuyến tiền liệt dẫn đến nhiễm trùng đường niệu tái phát, huyết niệu dai dẳng hoặc tái phát, sỏi bàng quang, và thiểu năng thận là thích hợp cho chỉ định phẫu thuật tuyến tiền liệt. Những bệnh nhân không có các triệu chứng hoặc dấu hiệu này thì được đánh giá theo hệ điểm triệu chứng (chỉ số triệu chứng của Hội niệu học Hoa Kỳ; bảng 6- 4). Những bệnh nhân có các triệu chứng nhẹ (điểm triệu chứng 0- 7) là thích hợp để theo dõi với việc đánh giá lại theo từng giai đoạn. Những bệnh nhân có các triệu chứng vừa (điểm triệu chứng 8- 19) đến nặng (điểm triệu chứng 20- 35) thì được đề nghị lựa chọn điều trị. Việc này có thể được tạo điều kiện dễ dàng bằng cách đưa cho bệnh nhân những tờ rơi mô tả những nguy cơ và lợi ích thực tiễn của từng lựa chọn điều trị. Bảng 6- 5 ghi lại những kết quả của các lựa chọn điều trị khác nhau. Như đã biết, có sự không chắc chắn kể cả khả năng có một số kết quả.

A. Điều trị nội khoa

Tuyến tiền liệt to ra có thể do tăng sản biểu mô hoặc chất đệm. Xử trí nội khoa có thể nhằm vào một hoặc hai yếu tố. Mức androgen tuyến tiền liệt có vai trò trong tăng sản lành tính và các liệu pháp làm giảm mức andregon sẽ làm giảm kích thước của tuyến và cải thiện các triệu chứng tắc nghẽn. Giảm androgen có thể gây ra sự cảm ứng ở các mức độ khác nhau của trục tinh hoàn- tuyến yên- vùng dưới đồi (bảng 6-6). Tuy nhiên, các phương pháp làm

giảm các mức testosteron lưu hành sẽ gây mất nhu cầu hoạt động tình dục. Tuyến tiền liệt và đáy bàng quang ở người có chứa cả các receptor andrenalin α_1, α_2, và tuyến tiền liệt sẽ đáp ứng co nhỏ với những chất chủ vận như vậy. Khả năng co nhỏ của tuyến được điều hòa chủ yếu bởi các receptor α_1. Chẹn α_1 được cho là dẫn đến sự cải thiện cả về mặt chủ quan và khách quan trong các triệu chứng và dấu hiệu của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính ở một số bệnh nhân (bảng 6- 7). Các tác dụng phụ liên quan với đối kháng của các receptor α adrenalin. Trong các thử nghiệm có đối chứng placebo, cả finasterid và thuốc chẹn chọn lọc α_1 có tác dụng ở lượng vừa phải trên bệnh nhân dựa theo điểm triệu chứng, tốc độ dòng nước tiểu và thể tích nước tiểu còn lại. Các tác dụng kéo dài của điều trị như vậy hiện còn chưa rõ. Trong một nghiên cứu thăm dò lớn về tác dụng của điều trị nội khoa kết hợp (chẹn alpha và finasterid) cho thấy thuốc chẹn α có hiệu quả trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, còn finasterid có tác dụng hạn chế. Vì tuyến tiền liệt to ra không phải là tiêu chuẩn nên thuốc chẹn alpha có thể được cho là tốt hơn. Các thuốc chẹn alpha đặc hiệu với các receptor trong tuyến tiền liệt (alpha 1A) được giải phóng và loại thuốc này có tác dụng phụ ở tư thế đứng.

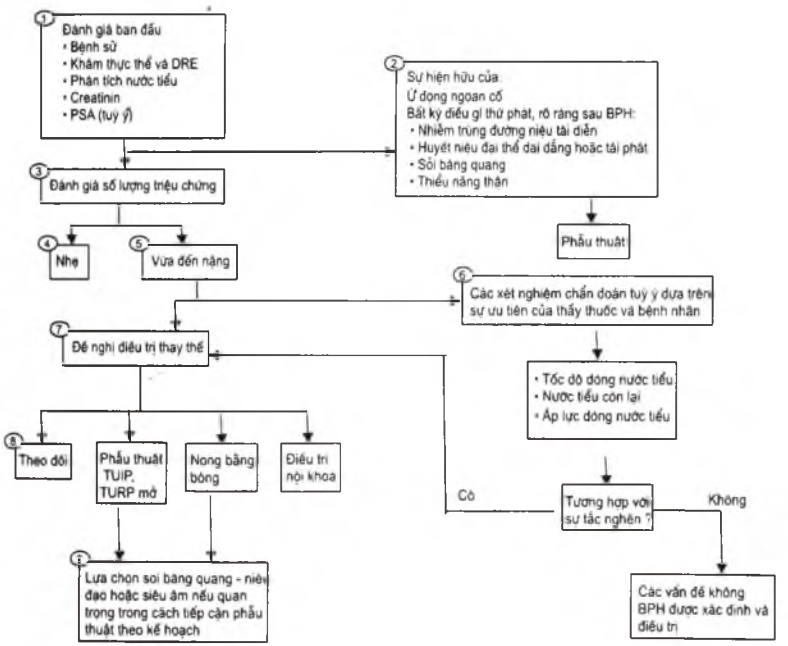
B. Điều trị phẫu thuật

Cắt bỏ mô tuyến tiền liệt có u tuyến gây tắc nghẽn có thể được thực hiện hoặc qua đường rạch hoặc qua niệu đạo. Cắt qua niệu đạo có tỷ lệ tử vong thấp (0,1%), tỷ lệ mắc bệnh trung bình (18%), và khả năng cải thiện rất cao về cả mặt triệu chứng (chủ quan) và dấu hiệu của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Xuất tinh ngược gặp tới 90% các bệnh nhân sau làm thủ thuật này. Các biến chứng ít xảy ra và bao gồm: co thắt cổ bàng quang (2,7%), hẹp niệu đạo (2,5%) và tiểu tiện không tự chủ (1,7%). Phẫu thuật lại là cần thiết ở dưới 10% nam giới đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo. Cắt bỏ qua niệu đạo cần phải được xem xét kỹ lưỡng hơn vì một vài lý do. Đây là phẫu thuật phổ biến thứ hai ở nam giới trên 60 tuổi và giá của phẫu thuật tăng lên trong những năm gần đây. Nguy cơ tử vong có thể cao hơn ở những bệnh nhân trải qua phẫu thuật qua niệu đạo so với phẫu thuật cắt tuyến tiền liệt mở. Những lý do cho sự khác biệt này là chưa rõ. Ngoài ra, các lựa chọn điều trị có thể sẵn có và có thể có tỷ lệ bệnh thấp hơn. Liệu các phương pháp điều trị thay thế sẽ là tương đương hoặc tốt hơn thủ thuật cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo đối với việc kiểm soát thời gian tăng sản tuyến tiền liệt lành tính còn chưa rõ.

Nhưng bệnh nhân có các triệu chứng và dấu hiệu của tăng sản tuyến tiền liệt lành tính đi kèm với các tuyến nhỏ hơn- đặc biệt ở nam giới trẻ hơn- có thể có tác dụng khi rạch tuyến tiền liệt qua niệu đạo (trans urethral incision of prostate- TUIP). Không mô nào bị cắt bỏ, xuất tinh bình thường được duy trì, và thủ thuật có thể thường được thực hiện với bệnh nhân ngoại trú.

C. Các phương pháp điều trị khác

Có nhiều loại phẫu thuật gây chảy máu tối thiểu đã phát triển và hiện tại được đánh giá cao trong việc xử trí tăng sản tuyến tiền liệt lành tính. Nong bằng bóng được thực hiện một cách dễ dàng nhưng tác dụng của thủ thuật này dường như chỉ là nhất thời. Phẫu thuật laser Holmium hoặc Neodymium- YAG có thể được đưa ra với mô tắc nghẽn dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc quan sát. Mô tuyến tiền liệt có thể được làm khô bằng áp nhiệt vi sóng qua niệu đạo hoặc trực tràng. Đặt lưới nong (stents) trong niệu đạo đã phát triển. Các thử nghiệm so sánh giữa phẫu thuật cắt bỏ qua niệu đạo thường qui và laser chỉ ra sự cải thiện rõ rệt hơn của phương pháp laser về các triệu chứng và đo tốc độ dòng nước tiểu so với cắt bỏ thường qui có tỷ lệ bệnh cao hơn và thời gian nằm viện lâu hơn.



Hình 6- 1. Sơ đồ xử trí tăng sản tuyến tiền liệt lành tính.

BPH: Tăng sản tuyến tiền liệt lành tính (benign prostatic hyperplasia); DRE: Thăm trực tràng bằng tay (digital rectal examination); TUIP: Rạch tuyến tiền liệt qua niệu đạo (transurethral incision of the prostate); TURP: Cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo (transurethral resection of prostate).

Bảng 6- 4. Bảng triệu chứng tăng sản tuyến tiền liệt lành tính của Hội niệu học Hoa Kỳ

Các câu hỏi được trả lời	Không có tất cả	ít hơn 1 trong 5 lần	ít hơn nửa số lần	Khoảng nửa số lần	Hơn nửa số lần	Hầu như luôn luôn
1. Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn cảm thấy bàng quang không rỗng hoàn toàn sau khi đi tiểu xong?	0	1	2	3	4	5
2. Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn phải đi tiểu trong vòng 2 giờ sau khi bạn đã đi tiểu xong?	0	1	2	3	4	5
3 Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn nhận thấy phải ngừng đi tiểu và bắt đầu đi tiểu lại một vài lần khi bạn đi tiểu?	0	1	2	3	4	5
4. Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn thấy khó mà hoãn tiểu tiện?	0	1	2	3	4	5
5.Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn thấy dòng nước tiểu yếu?	0	1	2	3	4	5
6. Qua một tháng, mức độ thường xuyên bạn phải dấy hoặc cố gắng để bắt đầu tiểu tiện ?	0	1	2	3	4	5
7. Qua một tháng, bạn phải dậy đi tiểu đêm bao nhiêu lần (từ lúc bắt đầu đi ngủ cho tới khi thức dậy vào buổi sáng) ?	0 (không)	1 (một lần)	2 (hai lần)	3 (ba lần)	4 (bốn lần)	5 (năm lần)

Bảng 6- 5. Các kết quả điều trị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính[1]

Kết quả	TUIP	Phẫu thuật mở	TURP	Theo dõi	Chẹn alpha	Finasterid[2]
Cơ hội cải thiện	78 - 83%	94 - 99%	75 - 76%	31 - 55%	59 - 86%	54 - 78%
Mức độ cải thiện triệu chứng(% giảm trong điểm triệu chứng)	73%	79%	85%	Chưa biết	51%	31%
Tỷ lệ bệnh và các biến chứng	2,2 - 33,3%	7 - 42,7%	5,2 - 30,7%	1 - 5%	2.9 - 43.3%	13.6 - 18.8%
Tử vong trong 30 - 90 ngày	0,2 - 0,5%	1 - 4.6%	0,5 - 3,3%	0,8%	0.8%	0.8%
Không tự chủ hoàn toàn	0,1 - 1,1%	0,3 - 0.7%	0,7 - 1.4%	2%	2%	2%
Nhu cầu điều trị phẫu thuật cho các biến chứng của phẫu thuật	1,3 - 2,7%	0.6 - 14.1%	0,7 - 10,1%	0	0	0
Bất lực	3.9 - 25.4%	4.2 - 39.2%	3.3 - 34.8%	3%	3%	2.5 - 5.3%
Xuất tinh ngược	6 - 55%	36 - 95%	25 - 99%	0	4 - 11%	0
Số ngày mất khả năng làm việc	7 - 21	21 - 28	7 - 21	1	3.5	1.5
Số ngày nằm viện	1 - 3	5 - 10	3 - 5	0	0	0

TUIP: Rạch tuyến tiền liệt qua niệu đạo

TURP: Cắt tuyến tiền liệt qua niệu đạo.

[1] Quãng thời gian tin cậy 90%.

[2] Hầu hết các số liệu cho finasterid được lấy từ ba thử nghiệm trong đó tuyến tiền liệt to ra, cơ hội cải thiện ở nam giới có các triệu chứng có tuyến to ra hạn chế có thể ít hơn nhiều như ghi nhận từ thử nghiệm phối hợp VA

Bảng 6- 6. Tách và phong bế androgen trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính

Thuốc	Tác dụng	Ảnh hưởng
Leuprolid, buserelin, nafarelin (chủ vận LHRH)	Ức chế tuyến yên tiết LH; giảm sản xuất testosteron và dihydrotestosteron	Bất lực, mất nhu cầu tình dục, bốc hoả và vú to
Megestrol acetat, hydroxy-progesteron caproat (loại progestation)		Bất lực, mất nhu cầu tình dục
Eulexin, bicalutamid, nilutamid (kháng androgen)	Ức chế receptor androgen	Chứng vú to, ỉa chảy, còn ham muốn tình dục
Finasterid (ức chế 5α-reductase)	Giảm sản xuất dihydrotestosteron	Còn ham muốn tình dục

Bảng 6- 7. Thuốc chẹn alpha trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính

Thuốc	Tác dụng	Liều
Phenoxybenzamin	Chẹn alpha 1 và alpha 2	5-10mgx2 lần/ngày
Prazosin	Chẹn alpha 1	1-5mgx2 lần/ngày
Terazosin	Chẹn alpha 1	1-10mg/ngày
Doxazosin	Chẹn alpha 1	1-8mg/ngày
Tamsulosin	Chẹn alpha 1	0,4 hoặc 0,8mg/ngày

CÁC RỐI LOẠN ÁC TÍNH ĐƯỜNG SINH DỤC- TIẾT NIỆU

UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tuyến tiền liệt cứng trên thăm trực tràng bằng tay hoặc tăng PSA.
- Hầu hết không có triệu chứng.
- Các triệu chứng toàn thân (sụt cân, đau xương) gặp ở 20% bệnh nhân.

Nhận định chung

Ung thư tuyến tiền liệt được xác định là loại ung thư phổ biến nhất ở nam giới Mỹ. Ở Mỹ năm 1998 có trên 184 000 trường hợp mới bị ung thư tuyến tiền liệt được chẩn đoán và trên 34 000 trường hợp tử vong. Tuy nhiên, tỷ lệ mới mắc trên lâm sàng của bệnh không phù hợp với tỷ lệ hiện mắc trên giải phẫu tử thi với hơn 40% nam giới trên 50 tuổi được phát hiện có carcinoma tuyến tiền liệt. Hầu hết các trường hợp ung thư kín đáo đó là nhỏ và còn ở trong tổ chức tuyến. Một vài trường hợp là đi kèm với bệnh vùng hoặc ở xa. Tỷ lệ mới mắc ung thư tuyến tiền liệt tăng theo tuổi. Trong khi 30% nam giới tuổi từ 60-69 bị bệnh thì tỷ lệ mắc bệnh trên khám nghiệm tử thi đạt tới 67% ở nam giới tuổi từ 80- 89. Mặc dù tỷ lệ hiện mắc ung thư tuyến tiền liệt trong các mẫu khám nghiệm tử thi trên thế giới thay đổi rất ít thì tỷ lệ mới mắc trên lâm sàng lại khác nhau đang kể (cao ở Bắc Mỹ và châu Âu, trung bình ở Nam Mỹ và thấp ở Viễn Đông). Điều này gợi ý rằng những khác biệt về môi trường hoặc chế độ ăn ở các khu vực có thể ảnh hưởng quan trọng trong sự phát triển ung thư tuyến tiền liệt. Một nam giới Mỹ 50 tuổi có nguy cơ bị ung thư tiềm ẩn là 40%, 9.5% nguy cơ phát triển ung thư có biểu hiện lâm sàng và 2,9% nguy cơ tử vong do ung thư tuyến tiền liệt. Nam giới da đen có tiền sử gia đình bị ung thư tuyến tiền liệt hoặc tiền sử ăn chế độ ăn nhiều chất béo và có thể những nam giới đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ ống dẫn tinh sẽ có tăng nguy cơ phát triển ung thư tuyến tiền liệt.

Các biểu hiện cận lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Hầu hết các trường hợp ung thư tuyến tiền liệt được phát hiện ở nam giới đều không có triệu chứng rõ rệt mà chỉ có các cục khu trú hoặc những vùng rắn cứng trong tuyến tiền liệt khi thăm khám trực tràng bằng tay.

Hiếm khi bệnh nhân có các dấu hiệu của ứ đọng nước tiểu (có thể sờ thấy bàng quang) hoặc các triệu chứng thần kinh như là hậu quả của di căn ngoài màng cứng và chèn ép dây sống. Các triệu chứng bài tiết tắc nghẽn thường gặp nhất trong tăng sản tuyến tiền liệt lành tính, loại bệnh xảy ra trong cùng nhóm tuổi. Tuy nhiên ung thư tuyến tiền liệt lớn hoặc lan rộng tại chỗ có thể gây ra các triệu chứng bài tiết tắc nghẽn. Di căn hạch bạch huyết có thể dẫn đến phù bạch mạch chân. Vì xương trục là vị trí di căn phổ biến nhất nên bệnh nhân có thể bị đau lưng và gẫy xương bệnh lý.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Chất chỉ điểm u trong huyết thanh

Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (prostate specific antigen- PSA) là một glycoprotein chỉ được tạo ra trong bào tương của các tế bào tuyến tiền liệt lành tính và ác tính. Mức PSA huyết thanh tương quan với thể tích của cả mô tuyến tiền liệt lành tính hoặc ác tính. Đo PSA có giá trị trong việc xác định và phân giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt, theo dõi sự đáp ứng với điều trị và phát hiện sự tái phát trước khi bệnh trở nên rõ ràng về mặt lâm sàng. Là thử nghiệm sàng lọc hàng đầu, PSA sẽ tăng trong khoảng 10- 15% nam giới dựa vào sàng lọc. Khoảng 20- 25% nam giới với các mức độ PSA tăng trung bình (4,1- 10ng/ml, bình thường < 4ng/ml) sẽ được phát hiện ung thư tuyến tiền liệt. Khoảng 2/3 những trường hợp tăng trên 10 ng/ml sẽ bị ung thư tuyến tiền liệt (xem phần PSA đặc hiệu tuổi ở mục sàng lọc trong ung thư tuyến tiền liệt ở dưới). Những bệnh nhân có mức PSA trung gian sẽ thường là ung thư khu trú và vì vậy có thể chữa khỏi. Tuy nhiên, nên nhớ rằng khoảng 20% bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt toàn bộ do ung thư tuyến tiền liệt khu trú có mức PSA bình thường.

Ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt không được điều trị, mức PSA tương quan với thể tích tuyến và giai đoạn của bệnh. Trong khi hầu hết ung thư giới hạn ở tuyến đi kèm với mức PSA < 10ng/ml thì bệnh tiến triển hơn (xâm lấn túi tinh, tổn thương hạch bạch huyết, hoặc di căn xa kín đáo) lại phổ biến hơn ở những bệnh nhân có mức PSA trên 40ng/ml. Khoảng 98% bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn sẽ có tăng PSA. Tuy nhiên, đôi khi ung thư vẫn là khu trú mặc dù PSA tăng có ý nghĩa. Vì vậy, quyết định điều trị ở những bệnh nhân ung thư chưa được điều trị không thể dựa trên một mình thử nghiệm PSA. Tăng mức PSA sau điều trị là phù hợp với bệnh tiến triển hoặc là tái phát tại chỗ hoặc di căn.

Cho tới khi có thử nghiệm PSA thì mức phosphatase acid huyết thanh là chất chỉ điểm u chuẩn trong huyết thanh được dùng trong việc đánh giá những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt khu trú và di căn. Vì PSA nhạy hơn phosphatase acid huyết thanh nên PSA được thay thế một cách rộng rãi. Tuy nhiên, tăng phosphatase acid huyết thanh có giá trị tiên đoán bệnh di căn hơn là tăng PSA, và vì lý do này mà một số nhà chuyên môn vẫn sử dụng phosphatase acid. Mức phosphatase acid vẫn bình thường ở khoảng 25% bệnh nhân bị ung thư di căn.

2. Xét nghiệm cận lâm sàng hỗn hợp

Những bệnh nhân ứ đọng nước tiểu hoặc những bệnh nhân tắc nghẽn niệu quản do ung thư tuyến tiền liệt quá phát tại chỗ hoặc vùng có thể tăng urê nitơ hoặc creatinin huyết thanh. Những bệnh nhân di căn xương có thể có tăng phosphatase kiềm hoặc tăng calci huyết. Bằng chứng lâm sàng và xét nghiệm của đông máu nội mạch rải rác có thể gặp ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt tiến triển.

3. Sinh thiết tuyến tiền liệt

Sinh thiết dưới sự hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng dường như là phương pháp tốt hơn để phát hiện ung thư tuyến tiền liệt so với sinh thiết dưới hướng dẫn bằng tay. Sử dụng kim uốn sinh thiết số 18 cho phép thực hiện sinh thiết qua trực tràng, hạn chế sự khó chịu cho bệnh nhân và ít xảy ra tai biến. Mẫu sinh thiết bảo tồn cấu trúc dạng hạt và cho phép phân loại chính xác như mô tả dưới đây. Lấy các mẫu sinh thiết từ chỏm, giữa và đáy của tuyến tiền liệt được một số nhà chuyên môn khuyến cáo và nên được xem xét ở những bệnh nhân tăng rõ rệt PSA nhưng thăm khám trực tràng bằng tay lại bình thường. Những bệnh nhân có những bất thường túi tinh thì có thể sinh thiết những cấu trúc này để xác định sự xâm lấn của khối u tại chỗ. Sinh thiết hút tuyến tiền liệt, mặc dù chính xác và ít tai biến xảy ra nhưng hiếm khi được sử dụng vì sự quen thuộc của dụng cụ sinh thiết uốn và cần xem xét thận trọng ở những bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Phương tiện siêu âm qua trực tràng hiện nay cho hình ảnh có độ rõ nét cao của tuyến tiền liệt. Siêu âm qua trực tràng được sử dụng một cách rộng rãi để phân giai đoạn carcinoma tuyến tiền liệt. Ngoài ra, sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng có thể là cách chính xác hơn hướng dẫn bằng tay để thăm dò những tổn thương nghi ngờ. Đa số ung thư tuyến

tiền liệt đều giảm âm vang.

MRI tuyến tiền liệt cho phép đánh giá tổn thương tuyến cũng như các hạch lympho vùng. Giá trị tiên đoán xác thực cho sự phát hiện của cả xâm nhập bao và xâm lấn túi tinh là tương tự nhau trong cả siêu âm qua trực tràng và MRI. Chụp CTscan ít có vai trò trong việc đánh giá chính xác hoặc phân giai đoạn ung thư tuyến tiền liệt.

Chụp cắt lớp xương radionuclid ưu điểm hơn chụp X quang xương thông thường trong việc xác định di căn xương. Hầu hết di căn ung thư tuyến tiền liệt là đa dạng và vị trí thường gặp nhất là các xương trục. Vì các nhấp nháy bất thường với tần số cao ở những bệnh nhân thuộc nhóm tuổi này do bệnh khớp thoái hóa, nên chụp phim thông thường được sử dụng để đánh giá những bệnh nhân có những dấu hiệu radionuclid không rõ. Chụp hệ tiết niệu qua đường tĩnh mạch và soi bàng quang không được sử dụng để đánh giá những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt.

Chẩn đoán hình ảnh có khả năng phát hiện bệnh quá phát ở những bệnh nhân mới được chẩn đoán. Những bệnh nhân không có triệu chứng bị ung thư được nghĩ tới là còn khu trú ở tuyến tiền liệt khi khám trực tràng bằng tay, siêu âm qua niệu đạo và kết hợp với mức PSA bình thường hoặc chỉ tăng nhẹ (< 10ng/ml) thì không cần đánh giá sâu hơn nữa.

Những bệnh nhân có tổn thương khu trú quá phát hơn, có các triệu chứng di căn (như đau xương) và tăng PSA trên 10ng/ml thì nên chụp cắt lớp xương radionuclid. Hình ảnh cắt ngang qua tuyến tiền liệt thường được chỉ định ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt nhiều tuổi mà chụp cắt lớp xương âm tính nhằm nỗ lực phát hiện di căn hạch lympho. Những bệnh nhân có hạch lympho vùng chậu to ra được chỉ định chọc hút bằng kim mảnh. Mặc dù sự áp dụng của kỹ thuật ghi hình tinh xảo và hiện đại, chưa phân giai đoạn của ung thư tuyến tiền liệt là phổ biến.

Sàng lọc ung thư tuyến tiền liệt

Tỷ lệ mới mắc của ung thư tuyến tiền liệt đang tăng lên ở Mỹ, một phần là do sự áp dụng rộng rãi hơn các kỹ thuật phát hiện (siêu âm qua trực tràng và thử nghiệm PSA). Mục tiêu của nỗ lực sàng lọc là để phát hiện và điều trị một cách có hiệu quả những bệnh nhân carcinoma tuyến tiền liệt mà nếu không được điều trị sẽ tử vong. Sự phát hiện những trường hợp ung thư còn tiềm ẩn không tiến triển có thể đặt bệnh nhân vào sự điều trị không cần thiết và những biến chứng, giá thành liên quan đến quá trình điều trị. Liệu sàng lọc trong ung thư tuyến tiền liệt sẽ dẫn đến giảm tỷ lệ tử vong hàng năm do bệnh hay không hiện đang còn nhiều tranh cãi.

Các thử nghiệm sàng lọc sẵn có hiện tại bao gồm thăm trực tràng bằng tay, thử nghiệm PSA, và siêu âm qua trực tràng. Tùy vào số lượng bệnh nhân đang được đánh giá mà tỷ lệ phát hiện khi chỉ dùng thăm trực tràng bằng tay thay đổi từ 1,5- 7%. Không may là hầu hết ung thư được phát hiện theo cách này đều đã quá phát (giai đoạn 3 hoặc hơn). Siêu âm qua trực tràng không được sử dụng như là phương tiện sàng lọc hàng đầu vì đắt, độ đặc hiệu thấp (vì vậy tỷ lệ sinh thiết cao), và thực tế là nó làm tăng rất nhỏ tỷ lệ phát hiện khi so với sử dụng kết hợp thăm trực tràng bằng tay và thử nghiệm PSA.

Thử nghiệm PSA sẽ làm tăng tỷ lệ phát hiện ung thư tuyến tiền liệt so với thăm trực tràng bằng tay. Khoảng 2- 2,5% nam giới trên 50 tuổi sẽ được phát hiện có ung thư tuyến tiền liệt khi dùng thử nghiệm PSA so với tỷ lệ 1,5% nếu chỉ dùng thăm trực tràng bằng tay. PSA là không đặc hiệu cho ung thư và có sự chồng chéo đáng kể giá trị của PSA giữa nam giới bị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính và nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương tính của PSA và thăm trực tràng bằng tay được liệt kê trong bảng 6- 8. Những ung thư được phát hiện bằng PSA có nhiều khả năng khu trú hơn so với những ung thư được phát hiện chỉ bằng thăm trực tràng bằng tay.

Để cải tiến PSA như là một xét nghiệm sàng lọc, một vài nhà chuyên môn đã phát triển các phương pháp thay thế trong cách áp dụng xét nghiệm PSA. Đo hàng loạt PSA (tốc độ PSA) có thể làm tăng độ đặc hiệu trong phát hiện ung thư với giảm một chút độ nhạy. Tốc độ thay đổi của PSA > 0,75 ng/ml/năm đi kèm với tăng khả năng phát hiện ung thư. Ở bệnh nhân thăm trực tràng bằng tay thấy bình thường, có tăng PSA, và siêu âm qua trực tràng bình thường thì những hướng dẫn cho sinh thiết tuyến tiền liệt có thể được kỹ lưỡng hơn nếu ta tính tỷ trọng PSA (PSA trong huyết thanh/ thể tích tuyến tiền liệt đo qua siêu âm). Những bệnh nhân có tỷ trọng PSA cao thì có nhiều khả năng bị bệnh mặc dù thăm trực tràng bằng tay bình thường và siêu âm qua trực tràng bình thường. Vì nồng độ PSA liên quan trực tiếp với tuổi bệnh nhân, sự thiết lập của giới hạn đặc hiệu theo tuổi có thể làm tăng độ đặc hiệu (một số nam giới nhiều tuổi bị tăng sản tuyến tiền liệt lành tính đã qua đánh giá này) và tăng độ nhạy (nhiều nam giới trẻ hơn bị ung thư đã trải qua đánh giá này). Giới hạn đặc hiệu tuổi được thiết lập: nam giới 40- 49 tuổi, <2,5 ng/ml; nam giới 50- 59 tuổi, < 3,5 ng/ml; nam giới 60- 69 tuổi, <4,5 ng/ml; nam giới 70- 79 tuổi, < 6,5 ng/ml (dựa trên mức PSA huyết thanh bình thường trước đó: < 4,0 ng/ml). Tuy nhiên, giới hạn PSA đặc hiệu

theo tuổi cần được hợp thức hóa trong số lượng người lớn, bao gồm nhiều dân tộc khác nhau. Nỗ lực gần đây nhất là đo mức PSA tự do huyết thanh và mức PSA gắn protein (những bệnh nhân ung thư có phần trăm PSA tự do huyết thanh thấp hơn). Nhiều trung tâm đang phân tích các đánh giá này để xác định mức giới hạn tối ưu. Những ghi nhận ban đầu khi sử dụng mức giới hạn 18- 20% của PSA tự do dẫn đến mất độ nhạy 5- 10% nhưng tăng thêm 15- 40% độ đặc hiệu.

Bệnh học và phân giai đoạn

Hầu hết ung thư tuyến tiền liệt là adenocarcinoma. Đa số phát sinh từ vùng ngoại vi của tuyến, mặc dù có một phần trăm nhỏ nảy sinh ở vùng trung tâm (5- 10%) và vùng chuyển tiếp (20%) của tuyến. Hầu hết các nhà mô bệnh học dùng thang điểm Gleason nhờ đó mà thang điểm "ban đầu" được áp dụng cho mẫu cấu trúc của tuyến ung thư chiếm vùng lớn nhất của mẫu mô bệnh học và mẫu "thứ hai" được phân ra ở cạnh vùng ung thư lớn nhất. Điểm được dựa trên tiêu chuẩn kiến trúc hơn là mô học và có thể là 5 điểm. Thêm mẫu điểm thứ nhất và thứ hai cho điểm Gleason. Điểm tương quan với thể tích, giai đoạn và tiên lượng của khối u. Sự phân loại của Hiệp hội ung thư Mỹ cho ung thư tuyến tiền liệt được chỉ ra trong bảng 6- 9.

Bảng 6- 8. Sàng lọc trong ung thư tuyến tiền liệt: làm thử nghiệm[1]

Thử nghiệm	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương tính
PSA bất thường (> 4ng/ml)	0,67	0,97	0,43
DRE bất thường	0,50	0,94	0,24
PSA hoặc DRE bất thường	0,84	0,92	0,28
PSA và DRE bất thường	0,34	0,995	0,49

[1]DRE: Khám trực tràng bằng tay

PSA: Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt.

Những cách tiến triển của ung thư tuyến tiền liệt đã được xác định rõ. Khả năng của cả xâm lấn tại chỗ và di căn là lớn hơn ở loại ung thư ít biệt hoá hoặc lớn hơn. Ung thư nhỏ và biệt hoá (điểm 1 và 2) thường hạn chế trong tuyến tiền liệt, còn ung thư thể tích lớn (> 4ml) hoặc kém biệt hoá (điểm 4 và 5)

thì phổ biến hơn là lan rộng tại chỗ hoặc di căn đến các hạch bạch huyết vùng hoặc xương. Sự xâm nhập của ung thư qua bao tuyến tiền liệt là phổ biến và thường xảy ra ở khoảng bao ngoài bó thần kinh. Xâm lấn túi tinh hay đi kèm với khả năng xuất hiện cao của bệnh ở vùng hoặc lan xa. Di căn hạch bạch huyết, phổ biến nhất được xác định là trong chuỗi hạch bạch huyết hàm bịt (obturator), xương trục, (như đã đề cập trước đây) là vị trí di căn xa phổ biến nhất.

Bảng 6- 9. Hệ phân giai đoạn TNM cho ung thư tuyến tiền liệt

T: Ung thư nguyên phát	
Tx	Không thể đánh giá
To	Không có bằng chứng của ung thư nguyên phát
Tis	Carcinoma in situ (CIS)
T1a	Carcinoma ở 5% hoặc ít hơn; bệnh lành tính; DRE[1] bình thường
T1b	Carcinoma ở >5%; bệnh lành tính; DRE bình thường
T1c	Được phát hiện do tăng PSA đơn độc; DRE bình thường
T2a	Khối u ở một thùy
T2b	Khối u ở cả hai thùy
T3a	Lan rộng ngoài bao tuyến
T3b	Tổn thương túi tinh
T4	Tổn thương cơ quan kế cận
N: Hạch vùng	
Nx	Không thể đánh giá được
No	Không di căn hạch vùng
N1	Di căn một hoặc nhiều hạch vùng
M: Di căn xa	
Mx	Không thể đánh giá được
Mo	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

[1]DRE: Khám trực tràng bằng tay.

Điều trị

A. Bệnh tại chỗ

Cách tiếp cận điều trị ưu tiên đối với ung thư khu trú về mặt lâm sâng vẫn còn đang tranh cãi. Quyết định điều trị hiện tại dựa vào giai đoạn, điểm của khối u và sức khỏe, tuổi của bệnh nhân. Mặc dù những bệnh nhân được chọn lựa có thể là phù hợp cho việc theo dõi dựa trên tuổi hoặc sức khỏe và khối u nhỏ hoặc biệt hoá, thì đa số bệnh nhân được xem xét điều trị tia xạ hoặc phẫu thuật sẽ sống sót trên 10 năm.Cả liệu pháp tia xạ và phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt toàn bộ cho phép kiểm soát tại chỗ với mức độ có thể chấp nhận được. Một thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh sự theo dõi và cắt bỏ tuyến tiền liệt toàn bộ ở nam giới bị ung thư tuyến tiền liệt khu trú về mặt lâm sàng hiện đang phổ biến ở Mỹ (thử nghiệm theo dõi chống lại sự can thiệp đối với ung thư tuyến tiền liệt- PIVOT). Thử nghiệm này lấy ngẫu nhiên 1000 bệnh nhân và sẽ theo dõi trong 15 năm. Các bệnh nhân cần được khuyến cáo tất cả những lựa chọn điều trị (bao gồm cả theo dõi) cùng với những lợi ích, nguy cơ và hạn chế đặc biệt của những lựa chọn này.

B. Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến tiền liệt

Trong phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến tiền liệt thì túi tinh, tuyến tiền liệt và ống dẫn tinh bị cắt bỏ. Sự tinh vi trong kỹ thuật cho phép duy trì việc tiểu tiện tự chủ ở đa số bệnh nhân và hoạt động cương cứng ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, nên áp dụng thủ thuật một cách chọn lọc. Vì sự xâm nhập vào phần vỏ là phổ biến ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt khu trú nên sự bảo tồn bó thần kinh mạch máu tiếp giáp với ung thư tuyến tiền liệt có thể làm tăng khả năng tái phát ung thư tại chỗ. Sự tái phát tại chỗ là hiếm gặp sau cắt bỏ toàn bộ tuyến tiền liệt, và tỷ lệ tái phát liên quan với giai đoạn mô bệnh học. Ung thư giới hạn cơ quan hiếm khi xảy ra (2% tại chỗ, 1% ở da). Tuy nhiên, ung thư đã lan rộng tại chỗ (xâm nhiễm vùng vỏ, xâm nhập túi tinh) thường đi kèm với tỷ lệ tái phát cao hơn cả tại chỗ (10-25%) và tái phát xa (20- 25%).

Những trường hợp thích hợp cho thủ thuật là những bệnh nhân khỏe mạnh bị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn T1 và T2. Còn những bệnh nhân có khối u tiến triển tại chỗ (T3 và T4) và những bệnh nhân di căn hạch bạch huyết thì hiếm khi thích hợp cho việc làm thủ thuật này.

Những bệnh nhân với bờ phẫu thuật dương tính có tăng nguy cơ tái phát khối u tại chỗ và ở xa. Những bệnh nhân này thường được xem xét liệu pháp phụ trợ (tia xạ cho viền dương tính hoặc làm giảm androgen cho di căn hạch bạch huyết). Mặc dù tia xạ phụ trợ dường như đi kèm với tỷ lệ tái phát tại chỗ ít hơn (0- 5% khi dùng tia xạ, ngược với 15- 30% không dùng tia xạ) nhưng nó lại có ít hoặc không có khả năng ảnh hưởng trên tái phát xa (30- 35% dùng tia xạ so với 30- 45% không dùng tia xạ).

C. Liệu pháp tia xạ

Tia xạ có thể được phát ra theo nhiều kỹ thuật khác nhau bao gồm sử dụng liệu pháp tia xạ rọi ngoài và cấy đồng vị phóng xạ qua đáy chậu. Tỷ lệ bệnh được giới hạn và tỷ lệ sống sót 10 năm ở những bệnh nhân ung thư khu trú (T1, T2 và T3 chọn lọc) đạt tới 65%. Như với phẫu thuật, khả năng tái phát tại chỗ tương quan với kỹ thuật và giai đoạn khối u. Khả năng của sinh thiết tuyến tiền liệt dương tính trên 18 tháng sau phẫu thuật thay đổi giữa 20- 60% ở hàng loạt bệnh nhân được lựa chọn. Những bệnh nhân có tái phát tại chỗ thường tăng nguy cơ tiến triển ung thư và tử vong do ung thư so với những bệnh nhân có sinh thiết âm tính. Những xác định với mục đích không rõ ràng, liều tia xạ không đủ và việc chưa phân giai đoạn có thể gây ra sự thất bại được ghi nhận ở một số bệnh nhân. Các kỹ thuật dùng tia xạ mới hơn (liệu pháp cấy, sử dụng sự tái tạo ba chiều của CT dựa trên thể tích khối u, phần tử nặng, phần tử gây bệnh và phần tử nặng gây bệnh) có thể cải thiện tỷ lệ khống chế bệnh tại chỗ.

D. Theo dõi

Khả năng dương tính của điều trị ung thư tuyến tiền liệt với sự lưu ý tới tỷ lệ sống sót chưa được chứng minh một cách rõ ràng. Theo dõi đơn thuần có thể là cách xử trí thích hợp cho một số bệnh nhân bị ung thư tuyến tiền liệt được lựa chọn. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân được chọn này nhiều tuổi hơn, ung thư còn rất nhỏ và biệt hoá. Thậm chí ở nhóm lựa chọn này, tỷ lệ tử vong do ung thư tới 10%. Ngoài ra, điểm cuối để can thiệp ở những bệnh nhân đang áp dụng những chế độ theo dõi vẫn chưa được xác định.

E. Bệnh quá phát vùng và tại chỗ

Ung thư tuyến tiền liệt đi kèm với mức độ thâm nhiễm vỏ tuyến tối thiểu có thể điều trị bằng tia xạ hoặc phẫu thuật. Những bệnh nhân ung thư đã

lan rộng tại chỗ bao gồm cả xâm lấn túi tinh và cổ bàng quang sẽ tăng nguy cơ cả tái phát tại chỗ và tái phát xa dù được áp dụng điều trị thường qui. Hiện tại, nhiều chế độ điều trị thử được thử nghiệm trong nỗ lực để cải thiện tỷ lệ tái phát tại chỗ và tái phát xa ở những bệnh nhân này. Liệu pháp kết hợp (giảm androgen với phẫu thuật hoặc tia xạ), phẫu thuật lạnh, những loại xạ trị liệu mới hơn, và liệu pháp hormon đơn độc đang được thử nghiệm ở những bệnh nhân này. Giảm androgen mới bổ trợ kết hợp với liệu pháp tia xạ rọi ngoài được chứng minh là có cải thiện sống sót so với chỉ dùng liệu pháp tia xạ rọi ngoài. Tương tự, những bệnh nhân di căn hạch bạch huyết có thể có kết quả từ liệu pháp tại chỗ mạnh và được điều trị tốt nhất bằng giảm androgen bởi vì không thể tránh được tái phát xa ở đa số bệnh nhân này.

F. Bệnh di căn

Vì tử vong do carcinoma tuyến tiền liệt hầu như là hậu quả không thể thay đổi được của sự thất bại trong việc khống chế sự di căn, các nhà nghiên cứu nhấn mạnh những nỗ lực để cải thiện cách khống chế của di căn xa. Chúng ta biết rõ rằng hầu như các carcinoma tuyến tiền liệt là phụ thuộc hormon và xấp xỉ 70- 80% nam giới bị carcinoma tuyến tiền liệt di căn sẽ đáp ứng với các dạng androgen khác nhau. Testosteron, loại androgen lưu hành chủ yếu, được sản xuất ra từ các tế bào Leydig trong tinh hoàn (95%) cùng với số lượng nhỏ hơn được tạo ra từ sự chuyển đổi ngoại vi của các steroid khác. Mặc dù 98% testosteron huyết thanh là có gắn protein, thì vẫn có testosteron tự do đi vào các tế bào của tuyến và được chuyển thành dihydrotestosteron, loại androgen nội bào chủ yếu. Dihydrotestosteron gắn protein receptor bào tương và di chuyển tới nhân tế bào, tại đây nó biến đổi phiên mã. Có thể loại bỏ androgen ở một vài mức dọc trục sinh dục- tuyến yên bằng sử dụng một số phương pháp hoặc thuốc (bảng 6- 10). Sử dụng chủ vận LHRH (leuprolid, goserelin) - thuốc tác dụng chậm hàng tháng hoặc hàng quí- gây giảm androgen mà không phải cắt bỏ tinh hoàn hoặc dùng diethylstillbestrol. Hiện tại, việc dùng chất chủ vận LHRH và cắt tinh hoàn là cách phong bế androgen chủ yếu, phổ biến nhất. Vì khởi phát tác dụng nhanh, ketoconazol được cân nhắc ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt quá phát có chèn ép dây sống, tắc nghẽn niệu quản hai bên hoặc đông máu nội mạc rải rác. Mặc dù testosteron là loại androgen lưu hành chính, tuyến thượng thận tiết ra các androgen: dehydroepiandrosteron,

dehydroepiandrosteron sulfat, và androstenedion. Một số nhà chuyên môn cho rằng việc làm giảm cả androgen ở tinh hoàn và tuyến thượng thận sẽ có đáp ứng lúc đầu tốt hơn và kéo dài hơn các phương pháp chỉ ức chế tạo ra androgen của tinh hoàn. Phong bế hoàn toàn androgen có thể đạt được bằng cách kết hợp kháng androgen với sử dụng chủ vận LHRH hoặc cắt bỏ tinh hoàn. Flutamid là kháng androgen không steroid có tác dụng do gắn cạnh tranh với receptor của dihydrotestosteron, androgen nội bào phản ứng với sự phát triển và tăng sinh tế bào tuyến tiền liệt. Khi những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt di căn được phân loại theo mức độ lan rộng và tình trạng của bệnh thì những bệnh nhân bị bệnh còn giới hạn và có tình trạng tốt được điều trị bằng phong bế androgen kết hợp (chủ vận LHRH và flutamid), dường như sống sót dài hơn những bệnh nhân chỉ được điều trị đơn thuần bằng chủ vận LHRH. Tuy nhiên, thử nghiệm gần đây đã chỉ ra sự không có lợi khi dùng thêm kháng adrogen ở những bệnh nhân đã được điều trị bằng cắt bỏ tinh hoàn. Các thử nghiệm bổ sung sẽ xem xét khả năng tác dụng của việc giảm androgen gián cách và các kháng androgen mới đang được thử nghiệm.

Mặc dù cắt giảm androgen là có hiệu quả, nhưng hầu hết bệnh nhân bị ung thư quá phát được điều trị vẫn bị tái phát, thường là trong khoảng 3 năm. Ở những bệnh nhân được phong kế hoàn toàn androgen, thì việc cai thuốc kháng androgen có thể dẫn đến phản ứng thứ phát ở 20% bệnh nhân. Cơ chế của sự phản ứng này còn chưa rõ, nhưng cả đáp ứng về mặt huyết thanh học (PSA) và về mặt lâm sàng (cải thiện trong chụp cắt lớp xương và đau) đều được ghi nhận. Một khi sự tái phát được xác định thì cơ may sống sót là hạn chế. Chăm sóc làm dịu bao gồm khống chế đau hợp lý và tia xạ vùng cho bệnh xương có triệu chứng hoặc không ổn định, và nên chỉ định ở những bệnh nhân thất bại khi áp dụng liệu pháp hormon chuẩn. Liệu pháp hóa trị liệu thứ hai cho kết quả hạn chế nhưng nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có thể trạng phù hợp. Các thử nghiệm sơ bộ về suramin, một đối kháng yếu tố tăng trưởng, gợi ý rằng thuốc có thể có một số tác dụng ở những bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt không đáp ứng với liệu pháp hormon và các nghiên cứu tăng liều đang tiếp tục. Các thuốc khác đang được khám phá bao gồm ketoconazol và mitoxantron.

Bảng 6- 10. Cắt giảm androgen trong ung thư tuyến tiền liệt

Mức độ	Thuốc	Liều	Tác dụng phụ
Tuyến yên, dưới đồi	Estrogen	1-3mg/ngày	Chứng vú to, bốc hoả, giảm tiểu cầu, bất lực
	Chủ vận LHRH	Tiêm tác dụng chậm hàng tháng hoặc hàng quý	Bất lực, bốc hoả, chứng vú to, hiếm khi có thiếu máu
Thượng thận	Ketoconazol	400mgx3 lần/ngày	Thiểu năng thượng thận, buồn nôn, nổi ban, thất điều vận động
	Aminoglutethimid	250mgx4lần/ngày	Thiểu năng thượng thận, buồn nôn, nổi ban, thất điều vận động
	Các glucocorticoid	Prednison : 20-40mg/ngày	Chảy máu tiêu hoá, giữ nước
Tinh hoàn	Cắt bỏ tinh hoàn		Vú to, bốc hoả, bất lực
Tế bào tuyến tiền liệt	Các kháng androgen	Eulexin : 250mgx3 lần/ngày Bicalutamid 50mg/ngày	Không bị bất lực khi dùng đơn độc; buồn nôn, ỉa chảy

UNG THƯ BÀNG QUANG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu chứng bài tiết kích thích
- Huyết niệu đại thể hoặc vi thể.
- Tế bào niệu dương tính ở hầu hết các bệnh nhân.
- Thiếu hụt đổ đầy bàng quang trên chẩn đoán hình ảnh.

Nhận định chung

Ung thư bàng quang là loại ung thư tiết niệu phổ biến thứ hai, thường

gặp ở nam nhiều hơn so với nữ (2,7: 1), và tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 65. Hút thuốc và phơi nhiễm với chất nhuộm màu hoặc dung môi công nghiệp là những yếu tố nguy cơ của bệnh và chiếm là khoảng 60% và 15% trường hợp mới mắc theo thứ tự.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Huyết niệu- đại thể hoặc vi thể, mạn tính hoặc gián cách- là triệu chứng ở 85-90% các bệnh nhân ung thư bàng quang. Các triệu chứng bài tiết kích thích (đi tiểu thường xuyên và đi tiểu gấp) xảy ra ở phần trăm nhỏ những bệnh nhân và được coi như là hậu quả của sự khu trú hoặc kích thước của ung thư. Hầu hết bệnh nhân ung thư bàng quang đều không có đủ các dấu hiệu của bệnh vì bản chất ở bề mặt của bệnh. Những khối xác định qua khám bằng cả hai tay có thể có ở những bệnh nhân bị ung thư lớn hoặc thâm nhiễm sâu. Gan to hoặc nổi hạch bạch huyết trên xương đòn có thể có ở những bệnh nhân ung thư di căn, và phù bạch mạch ở chân có thể là hậu quả của bệnh quá phát tại chỗ hoặc di căn tới hạch bạch huyết vùng chậu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Phân tích nước tiểu sẽ phát hiện huyết niệu ở đa số các trường hợp. Đôi khi, có thể kèm theo mủ niệu. Vô niệu có thể có ở số lượng nhỏ các trường hợp kèm theo tắc nghẽn niệu quản. Thiếu máu đôi khi có thể do mất máu mạn tính hoặc di căn tủy xương. Các tế bào bong ra từ nhú niệu bình thường hoặc bất thường có thể được xác định một cách dễ dàng trong mẫu nước tiểu bài tiết. Tế bào học có thể có ích trong việc xác định bệnh ở thời điểm có biểu hiện ban đầu hoặc để phát hiện tái phát. Tế bào học có độ nhạy cao trong việc phát hiện ung thư ở mức độ và giai đoạn cao hơn (80- 90%), nhưng độ nhạy thấp hơn trong việc phát hiện những tổn thương biệt hoá hoặc ở bề mặt (50%). Độ nhạy của việc sử dụng các tế bào bong ra có thể tăng lên nhờ đếm tế bào dòng nước tiểu.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Ung thư bàng quang có thể được phát hiện qua chụp đường niệu qua đường tĩnh mạch, siêu âm, CTscan hoặc MRI, khi có sự thiếu hụt đổ đầy trong bàng quang được ghi nhận. Tuy nhiên, sự hiện hữu của ung thư được xác định nhờ soi bàng quang và sinh thiết, do vậy chẩn đoán hình ảnh chủ yếu được áp dụng trong đánh giá đường niệu trên và trong việc phân giai đoạn các tổn thương quá phát hơn.

D. Soi niệu đạo- bàng quang và sinh thiết

Chẩn đoán và phân giai đoạn ung thư bàng quang dựa vào soi bàng quang và cắt qua niệu đạo. Nếu soi bàng quang (thường tiến hành dưới gây tê tại chỗ) mà xác định có ung thư bàng quang, bệnh nhân sẽ được chỉ định cắt bỏ qua niệu đạo dưới gây mê toàn thân hoặc gây tê vùng. Khám bằng hai tay cẩn thận lúc bắt đầu và lúc kết thúc thủ thuật, chú ý kích thước, vị trí và mức độ cố định của khối u nếu có. Bất kỳ tổn thương nghi ngờ nào đều được cắt bằng dao điện. Tiến hành cắt xuống dưới tới lớp cơ của thành bàng quang. Sinh thiết ngẫu nhiên bàng quang và đôi khi cả niệu đạo tuyến tiền liệt được thực hiện để xác định bệnh không rõ ở vị trí khác trong bàng quang và vì vậy xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao bị tái phát và bệnh tiến triển.

Bệnh học và lựa chọn điều trị

Chín mươi tám phần trăm ung thư bàng quang nguyên phát là ung thư biểu mô với đa số là carcinoma tế bào chuyển tiếp (90%). Những ung thư bàng quang giai đoạn muộn hơn thường xuất hiện nhất dưới dạng u nhú nhưng các tổn thương ở mức độ cao hơn thường có cuống và không loét. Mức độ được dựa vào cấu trúc mô học: kích thước, sự đa hình, tốc độ gián phân và tăng sắc tố. Tần suất tái phát và tiến triển tương quan mạnh mẽ với mức độ của khối u. Trong khi sự tiến triển được ghi nhận ở một vài bệnh nhân ung thư độ I (19- 37%), thường là các tổn thương biệt hoá kém (33- 67%). Carcinoma in situ có thể được nhận ra như là biểu mô loạn sản, không nhú, dẹt và có thể gặp tập trung hoặc lan tỏa, nhưng thường gặp nhất là đi kèm với ung thư bàng quang nhú. Sự xuất hiện của nó sẽ xác định bệnh nhân có tăng nguy cơ tái phát và tiến triển. Adenocarcinoma và ung thư tế bao vảy chiếm khoảng 2% và 7% (theo thứ tự) những ung thư bàng quang được phát hiện ở Mỹ. Loại sau thường đi kèm với nhiễm schistosoma, sỏi bàng quang hoặc đặt catheter kéo dài.

Sự phân chia giai đoạn của ung thư bàng quang dựa trên mức độ xâm nhiễm thành bàng quang và sự hiện hữu của di căn vùng hoặc di căn xa. Sự phân loại TNM của Hiệp hội ung thư Mỹ cho ung thư bàng quang được đưa ra ở bảng 6- 11.

Bệnh sử tự nhiên của ung thư bàng quang dựa trên hai tiến trình tách biệt nhưng có liên quan là sự tái phát của khối u và diễn tiến tới giai đoạn bệnh cao hơn. Cả hai đều liên quan với mức độ và giai đoạn của khối u. Lúc đầu, khoảng 50- 80% ung thư bàng quang là bề mặt: Ta, Tis, T1. Sự di căn hạch bạch huyết và sự tiến triển của bệnh là không thường gặp ở những

bệnh nhân này khi được điều trị một cách hợp lý và tỷ lệ sống sót tới 81%. Những bệnh nhân ung thư bề mặt (Ta, T1) được điều trị bằng cắt bỏ hoàn toàn qua niệu đạo và áp dụng có lựa chọn hóa trị liệu nội bàng quang. Hóa trị liệu được áp dụng để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tái phát. Những bệnh nhân có các tổn thương Ta tái phát, độ cao, kích thước lớn; và những bệnh nhân carcinoma in situ là thích hợp cho việc dùng hóa trị liệu nội bàng quang. Những bệnh nhân bị ung thư xâm lấn hơn (T2, T3) nhưng vẫn còn khu trú có nguy cơ cả di căn hạch và bệnh tiến triển thì họ cần được phẫu thuật mạnh hơn, tia xạ hoặc kết hợp cả hóa trị liệu và phẫu thuật hoặc tia xạ vì họ có nguy cơ bệnh tiến triển cao hơn nhiều so với những bệnh nhân có các tổn thương ở giai đoạn sớm hơn. Những bệnh nhân có bằng chứng của di căn hạch bạch huyết hoặc di căn xa thì nên dùng hóa trị liệu toàn thân ngay từ đầu.

Bảng 6- 11. Hệ thống phân giai đoạn TNM cho ung thư bàng quang

T: Khối u nguyên phát	
Tx	Không thể đánh giá được
T0	Không có bằng chứng của khối u nguyên phát
Tis	Carcinoma in situ (CIS)
Ta	Carcinoma nhú không xâm lấn
T1	Xâm lấn vào lá thành
T2a	Xâm lấn vào lớp bề mặt của lớp cơ
T2b	Xâm lấn vào lớp sâu của lớp cơ
T3	Xâm lấn qua thanh mạc vào mô mỡ quanh bàng quang
T4a	Xâm lấn vào cơ quan kế cận
T4b	Xâm lấn vào khoang chậu
N: Hạch bạch huyết vùng	
Nx	Không thể đánh giá được
N0	Không có di căn hạch bạch huyết vùng
N1	Di căn một hạch bạch huyết ≤ 2cm
N2	Di căn một hạch bạch huyết > 2cm và < 5cm hoặc nhiều hạch bạch huyết < 5cm
N3	Di căn hạch bạch huyết > 5cm
M: Di căn xa	
Mx	Không thể đánh giá được
M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

Điều trị

A. Hóa trị liệu nội bàng quang

Các thuốc dùng trong hóa trị liệu hoặc miễn dịch trị liệu có thể được đưa trực tiếp vào bàng quang qua catheter đặt qua niệu đạo. Thuốc có thể được sử dụng để loại trừ bệnh tồn tại hoặc để làm giảm khả năng tái phát ở những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn qua niệu đạo. Liệu pháp này có hiệu quả hơn ở tình huống sau. Hầu hết các thuốc được dùng hàng tuần trong 6- 12 tuần. Sự áp dụng liệu pháp duy trì sau chế độ thuốc ban đầu có thể có ích. Hiệu quả có thể tăng lên nhờ kéo dài thời gian tiếp xúc tới 2 giờ. Các thuốc phổ biến bao gồm thiotepa, mitomycin, doxorubicin, BCG và thuốc sẽ có hiệu quả nhất khi kết hợp với các thuốc khác. Các tác dụng phụ của hóa trị liệu nội bàng quang bao gồm các triệu chứng bài tiết kích thích và viêm bàng quang chảy máu. Các tác dụng toàn thân là hiếm. Những bệnh nhân có các triệu chứng của BCG thì có thể cần điều trị kháng lao.

B. Điều trị phẫu thuật

Mặc dù cắt bỏ qua niệu đạo là cách điều trị ban đầu cho tất cả các ung thư bàng quang khi được chẩn đoán ở giai đoạn thích hợp và sẽ không chế được các ung thư bề mặt, thì những ung thư xâm nhiễm vào lớp cơ cần phải được điều trị triệt để hơn. Cắt bàng quang một phần có thể được chỉ định ở những bệnh nhân có các tổn thương đơn độc, và những bệnh nhân ung thư trong túi thừa bàng quang. Cắt bàng quang tiệt căn là cắt bỏ bàng quang, tuyến tiền liệt, túi tinh, mô mỡ xung quanh và những phần gắn vào màng bụng ở nam giới và ở nữ giới là tử cung, cổ tử cung, niệu đạo, vòm âm đạo trước và thường cả hai buồng trứng. Phẫu tích hạch vùng chậu hai bên cũng được thực hiện đồng thời.

Chuyển dòng nước tiểu có thể được thực hiện bằng ống dẫn của ruột non hoặc ruột già. Tuy nhiên, các cách chuyển dòng nước tiểu chủ động đang được phát triển để tránh phải dùng dụng cụ đặt ngoài.

C. Xạ trị liệu

Xạ trị liệu rọi ngoài chia thành các liều nhỏ khoảng 6- 8 tuần nhìn chung là dung nạp tốt. Nhưng khoảng 10- 15% bệnh nhân sẽ có các biến chứng bàng quang, ruột hoặc trực tràng. Không may là tái phát tại chỗ lại thường gặp sau xạ trị liệu (30- 70%). Xạ trị liệu đang được kết hợp ngày càng tăng với hóa trị liệu toàn thân để cải thiện tỷ lệ tái phát tại chỗ và tái phát xa.

D. Hóa trị liệu

Khoảng 15% bệnh nhân mới được chẩn đoán ung thư bàng quang sẽ có di căn và 40% những bệnh nhân được cho là có bệnh khu trú ở thời điểm cắt bỏ bàng quang hoặc xạ trị liệu cuối cùng sẽ phát triển di căn (thường trong 2 năm sau kể từ khi bắt đầu điều trị). Hóa trị liệu kết hợp dựa trên cisplantin sẽ dẫn đến đáp ứng một phần (15 - 35% bệnh nhân) hoặc hoàn toàn (15- 45% bệnh nhân).

Hóa trị liệu kết hợp đã hợp nhất vào các thử nghiệm phẫu thuật và xạ trị liệu. Nó được dùng trước mỗi cách điều trị trong nỗ lực nhằm bảo tồn bàng quang và làm giảm tỷ lệ tái phát. Có một cách lựa chọn là hóa trị liệu được áp dụng sau phẫu thuật ở những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao. Trong thực hành hiện tại, hóa trị liệu bổ trợ được chỉ định - như trong khối u nguyên phát xâm lấn mô mỡ quanh bàng quang hoặc cơ quan kề cận hoặc khi hạch bạch huyết được phát hiện có di căn - chủ yếu ở những bệnh nhân đã điều trị bằng cắt bỏ bàng quang tiệt căn. Hóa trị liệu bổ trợ ít được dùng hơn cho những bệnh nhân có bệnh không thể cắt bỏ (lan rộng tới khung chậu).

UNG THƯ NIỆU QUẢN VÀ BỂ THẬN

Ung thư bể thận và niệu quản là hiếm và hay gặp hơn ở người hút thuốc, những người bị bệnh thận Balkan, những người nhiễm Thorotrast (một chất cản quang với hoạt tính phóng xạ thorium được sử dụng cho tới những năm 1960) hoặc những người có tiền sử lạm dụng các thuốc giảm đau kéo dài. Đa số là carcinoma tế bào chuyển tiếp. Huyết niệu vi thể hoặc đại thể gặp ở hầu hết các bệnh nhân và đau cạnh sườn thứ phát do chảy máu và tắc nghẽn thì ít gặp hơn. Giống như ung thư bàng quang nguyên phát, tế bào học nước tiểu thường dương tính. Các dấu hiệu phổ biến nhất xác định lúc chụp cản quang bể thận bao gồm thiếu hụt đổ đầy trong lòng ống, không nhìn thấy hệ thống ống góp một bên và thận ứ nước. Những khối u bể thận và niệu quản phải được phân biệt với sỏi, cục máu, hoại tử nhú hoặc viêm, hoặc các tổn thương nhiễm trùng. Đôi khi, có thể vào được những tổn thương như vậy để hướng dẫn sinh thiết, đốt bằng tia điện, hoặc cắt qua soi niệu quản. Điều trị dựa trên vị trí, kích thước, độ sâu của sự thâm nhiễm và số lượng các khối u. Hầu hết ung thư như vậy đều được cắt bỏ bằng cắt thận - niệu quản (với các tổn thương ở niệu quản trên và bể thận) hoặc cắt đoạn niệu quản (với các tổn thương ở đầu xa niệu quản). Cắt nội soi có thể được chỉ định ở những bệnh nhân có chức năng thận hạn chế và trong xử trí ung thư đường niệu trên, mức độ thấp, tập trung.

CÁC KHỐI U NGUYÊN PHÁT Ở THẬN

1. CARCINOMA TẾ BÀO THẬN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Huyết niệu đại thể hoặc vi thể
- Đau vùng cạnh sườn hoặc khối cạnh sườn ở một số bệnh nhân
- Các triệu chứng toàn thân như sốt, sụt cân có thể nổi trội
- Khối u rắn của thận trên chẩn đoán hình ảnh.

Nhận định chung

Carcinoma tế bào thận chiếm khoảng 2,3% các trường hợp ung thư ở người trưởng thành. Ở Mỹ năm 1998 có khoảng 29.900 trường hợp carcinoma được chẩn đoán và 11.600 trường hợp tử vong. Carcinoma tế bào thận có tỷ lệ mắc cao nhất ở tuổi 60 và tỷ lệ nam/nữ là 2/1.

Nguyên nhân còn chưa rõ. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ môi trường có ý nghĩa duy nhất được xác định. Carcinoma tế bào thận được xác định là có yếu tố gia đình (hội chứng Hippel- Lindau) cũng như đi kèm với bệnh bàng quang liên quan đến thấm phàn máu, nhưng các khối u tự phát lại phổ biến hơn cả.

Carcinoma tế bào thận có nguồn gốc từ các tế bào ống lượn gần. Các loại tê bào khác nhau (rõ ràng, dạng hạt, hình thoi) và các kiểu mô học (tuyến nang, nhú, rắn) được quan sát. Tuy nhiên, các loại tế bào và mẫu mô học không ảnh hưởng tới điều trị. Sự phân loại TNM của Hiệp hội ung thư Mỹ cho ung thư thận được chỉ ra trong bảng 6- 12.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Về mặt tiền sử thì có tới 60% bệnh nhân có huyết niệu đại thể hoặc vi thể. Đau vùng cạnh sườn hoặc khối u vùng bụng được xác định ở khoảng 30% các trường hợp. Tam chứng đau vùng cạnh sườn, huyết niệu và khối u chỉ được phát hiện ở khoảng 10- 15% các bệnh nhân và thường là dấu hiệu của bệnh quá phát. Các triệu chứng của di căn (ho, đau xương) xảy ra ở 20-30% bệnh nhân. Vì siêu âm và chụp cắt lớp vi tính được sử dụng rộng rãi, các khối u thận có thể được phát hiện một cách tình cờ ở những bệnh nhân không có triệu chứng tiết niệu.

Bảng 6- 12. Hệ thống phân giai đoạn TNM cho ung thư thận

T: Khối u nguyên phát	
Tx	Không thể đánh giá được
T0	Không có bằng chứng của ung thư nguyên phát
T1	Khối u ≤ 7cm giới hạn ở thận
T2	Khối u > 7cm giới hạn ở thận
T3a	Khối u xâm lấn tuyến thượng thận hoặc mô quanh thận
T3b	Khối u lan rộng vào tĩnh mạch thận hoặc tĩnh mạch chủ
T3c	Khối u lan rộng vào tĩnh mạch thận hoặc tĩnh mạch chủ trên cơ hoành
T4	Khối u xâm lấn ra ngoài cân Gerota
N: Hạch bạch huyết vùng	
Nx	Không thể đánh giá được
N0	Không có di căn hạch bạch huyết vùng
N1	Di căn một hạch bạch huyết
N2	Di căn nhiều hạch bạch huyết
N3	Di căn hạch bạch huyết > 5cm
M: Di căn xa	
Mx	Không thể đánh giá được
M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Huyết niệu gặp ở 60% các bệnh nhân. Các hội chứng cận u không phải là hiếm gặp trong carcinoma tế bào thận. Bệnh tăng hồng cầu do tăng tạo ra erythropoietin xảy ra ở 5% bệnh nhân, mặc dù thiếu máu là thường gặp hơn; tăng calci huyết có thể gặp tới 10% các bệnh nhân. Hội chứng Stauffer là hội chứng rối loạn chức năng gan có thể hồi phục ở bệnh nhân không có di căn.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Những khối u thận thường được phát hiện đầu tiên bằng chụp hệ tiết niệu cản quang qua đường tĩnh mạch. Muốn đánh giá sâu hơn thì cần siêu âm để xác định xem u dạng rắn hay u dạng nang. Chụp cắt lớp vi tính là phương tiện chẩn đoán hình ảnh có giá trị nhất trong carcinoma tế bào thận. Nó có thể xác định đặc tính của khối u và ở các giai đoạn sâu hơn là tổn thương của các hạch bạch huyết vùng, tĩnh mạch thận hoặc tổn thương gan. Nó cũng cung cấp thông tin có giá trị về thận đối bên (hoạt động, khối

u hai bên). Chụp X quang ngực loại trừ di căn phổi và nên chụp cắt lớp vi tính hệ thống xương với những u lớn, ở những bệnh nhân có đau xương và tăng phosphatase kiềm. MRI và siêu âm hai chiều Doppler là các phương pháp tuyệt vời để đánh giá sự hiện hữu và lan rộng của khối u gây nghẽn tĩnh mạch thận hoặc tĩnh mạch chủ ở một số bệnh nhân.

Chẩn đoán phân biệt

Các tổn thương dạng rắn ở thận cần nghĩ tới carcinoma tế bào thận cho tới khi chứng minh được nó là loại khác. Các khối u rắn khác bao gồm u mạch cơ mỡ (tỷ trọng mỡ thường có thể quan sát được qua CTscan); ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận (hay ở trung tâm, tổn thương hệ ống góp, tế bào niệu dương tính); các khối u thượng thận (trước trên của thận), u tế bào hạt tuyến mang tai (không thể phân biệt với carcinoma tế bào thận trước phẫu thuật); và các áp xe thận.

Điều trị và tiên lượng

Cắt toàn bộ thận là cách điều trị chính yếu cho carcinoma tế bào thận khu trú. Các khối u giới hạn trong vỏ thận (T1- T2) cho thấy khả năng sống sót sau 5 năm mà không bị bệnh là 90- 100%. Những khối u lan rộng ra ngoài vỏ thận (T3 hoặc T4) và những khối u hạch dương tính có tỷ lệ sống sót sau 5 năm mà không có bệnh tương ứng là 50- 60% và 0- 15%. Không có liệu pháp hóa chất nào có hiệu quả với carcinoma tế bào thận di căn. Vinblastin là thuốc có hiệu quả nhất, với tỷ lệ đáp ứng một phần khi điều trị ngắn hạn là 15%. Những thay đổi trong đáp ứng sinh học được chú ý nhiều bao gồm inlerferon alpha và interleukin- 2 với tỷ lệ đáp ứng tương ứng là 15- 20% và 15- 35% đã được ghi nhận. Những đáp ứng có khuynh hướng ngả về các khối u có tỷ trọng thấp, bệnh di căn giới hạn ở phổi và tình trạng tốt. Vì những tỷ lệ đáp ứng thấp này, những thăm dò mới đang được tiến hành với các vaccin u và liệu pháp gen.

Một nhóm nhỏ các bệnh nhân di căn sống sót kéo dài, đó là những bệnh nhân di căn đơn độc có thể cắt bỏ được. Trong nhóm này, cắt toàn bộ thận và cắt khối di căn sẽ đưa đến tỷ lệ sống sót không có bệnh trong 5 năm là 15- 30%.

2. NHỮNG KHỐI U KHÁC Ở THẬN

U tế bào hạt tuyến mang tai (Oncocytoma) chiếm khoảng 3- 5% những khối u ở thận và không thể phân biệt được với carcinoma tế bào thận bằng

tất cả các kỹ thuật ghi hình. Về mặt sinh học của những tổn thương này chưa được xác định rõ. Những khối u này có thể gặp ở những cơ quan khác, bao gồm tuyến thượng thận, tuyến nước bọt, tuyến giáp và cận giáp.

Khối u mạch cơ mỡ là những khối u lành tính hiếm gặp bao gồm mỡ, cơ trơn và mạch máu. Chúng phổ biến nhất ở những bệnh nhân có xơ hóa củ (thường là nhiều và ở hai bên) hoặc ở những phụ nữ từ trẻ đến trung niên. Chụp cắt lớp vi tính có thể xác định thành phần mỡ để chẩn đoán u mạch cơ mỡ. Những tổn thương không triệu chứng và có đường kính < 5cm thì thường không cần can thiệp gì.

NHỮNG KHỐI U THỨ PHÁT Ở THẬN

Thận không phải là vị trí hiếm gặp của bệnh di căn. Với các khối u rắn, phổi là vị trí phổ biến nhất (20%), sau đó là vú (10%, dạ dày (10%), và thận đối bên (10%). U lympho cả Hodgkin và không Hodgkin có thể cũng gây tổn thương thận, dù nó có khuynh hướng là quá trình thâm nhiễm lan tỏa dần đến thận to hơn là khối u riêng rẽ.

NHỮNG KHỐI U NGUYÊN PHÁT Ở TINH HOÀN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Khối u phổ biến nhất ở nam giới tuổi từ 20- 35.
- Biểu hiện điển hình là cục không đau do bệnh nhân xác định.
- Cắt bỏ tinh hoàn là cần thiết cho chẩn đoán

Nhận định chung

Những khối u ác tính ở tinh hoàn là hiếm, khoảng 2- 5 trường hợp trong 100 000 nam giới Mỹ hàng năm. 90- 95% tất cả các khối u nguyên phát ở tinh hoàn là khối u tế bào mầm (u tinh và không phải u tinh), phần còn lại là u không phải tế bào mầm (tế bào Leydig, tế bào Sertoli, u nguyên bào tuyến sinh dục). Khả năng phát triển ung thư tinh hoàn trong cuộc đời là 0,2% ở nam giới Mỹ da trắng. Với quan điểm này, chúng ta sẽ chỉ xem xét các khối u tế bào mầm. Tỷ lệ sống sót trong ung thư tinh hoàn đã được cải thiện rõ rệt trong những năm gần đây do sự phát triển và áp dụng hóa trị liệu kết hợp hiệu quả.

Ung thư tinh hoàn thường gặp hơn một chút ở bên phải so với bên trái, ngang với tăng tỷ lệ tinh hoàn ẩn ở bên phải. Một đến hai phần trăm những khối u tinh hoàn là ở hai bên và tới 50% những nam giới này có tiền sử tinh hoàn ẩn một bên hoặc hai bên. Những khối u tinh hoàn nguyên phát hai bên có thể xảy ra một cách đồng thời hoặc không nhưng có khuynh hướng có cùng dạng mô học. U tinh là phát hiện mô học phổ biến nhất trong những khối u tinh hoàn nguyên phát hai bên trong khi u lympho ác tính là khối u tinh hoàn hai bên phổ biến nhất.

Trong khi nguyên nhân của ung thư tinh hoàn còn chưa rõ, cả yếu tố bẩm sinh và mắc phải cũng đi kèm với sự phát triển khối u. Khoảng 5% của những khối u tinh hoàn phát triển ở những bệnh nhân có tiền sử tinh hoàn ẩn với u tinh là phổ biến nhất. Tuy nhiên, 5- 10% những khối u này xảy ra ở tinh hoàn bình thường bên đối diện. Nguy cơ tương đối của sự phát triển ác tính là cao nhất đối với tinh hoàn trong ổ bụng (1: 20) và thấp hơn với tinh hoàn ở bẹn (1: 80). Đưa tinh hoàn ẩn xuống bìu (thủ thuật cố định tinh hoàn) không làm thay đổi được khả năng ác tính của tinh hoàn ẩn, tuy nhiên, nó tạo thuận lợi để khám và phát hiện khối u.

Ở động vật thí nghiệm, dùng estrogen ngoại sinh trong khi mang thai đi kèm với tăng nguy cơ tương đối của những khối u tinh hoàn và tỷ lệ này thay đổi từ 2,8- 5,3. Những yếu tố mắc phải khác như teo tinh hoàn liên quan đến nhiễm trùng và chấn thương; tuy nhiên, mối liên quan giữa các nguyên nhân chưa được thiết lập.

Mô bệnh học và phân giai đoạn lâm sàng

Từ quan điểm điều trị, carcinoma tinh hoàn có thể được chia thành 2 loại chính:(1) không phải u tinh, bao gồm carcinoma tế bào phôi (20%), u quái (5%), carcinoma màng đệm (< 1%), và loại tế bào hỗn hợp (40%); và (2) u tinh (35%). Trong hệ thống các giai đoạn được áp dụng phổ biến cho những khối u tế bào mầm không thuộc loại u tinh thì tổn thương giai đoạn A chỉ giới hạn tới tinh hoàn, giai đoạn B có tổn thương hạch vùng ở sau màng bụng và giai đoạn C có di căn xa. Với u tinh, hệ thống Anderson được dùng phổ biến. Trong hệ thống này thì tổn thương giai đoạn I giới hạn ở tinh hoàn, tổn thương giai đoạn II sẽ lan tới các hạch bạch huyết sau màng bụng, và tổn thương giai đoạn III là có tổn thương hạch phía trên cơ hoành hoặc nội tạng. Hệ thống phân loại TNM của Hiệp hội ung thư Mỹ cho ung thư tinh hoàn được chỉ ra trong bảng 6- 13.

Bảng 6- 13. Hệ thống phân loại TNM cho ung thư tinh hoàn

T: Khối u nguyên phát	
Tx	Không thể đánh giá được
To	Không có bằng chứng của khối u nguyên phát
Tis	Ung thư trong ông (CIS)
T1	Giới hạn ở tinh hoàn không xâm lấn mạch máu
T2	Xâm lấn ra ngoài màng trắng tinh hoàn hoặc vào mào tinh, hoặc giới hạn ở tinh hoàn với xâm lấn mạch máu
T3	Xâm lấn thừng tinh
T4	Xâm lấn bìu
N: Hạch vùng	
Nx	Không thể đánh giá được
No	Không có di căn hạch vùng
N1	Di căn một hạch bạch huyết có đường kính ≤ 2cm.
N2	Di căn một hạch bạch huyết có đường kính > 2cm và < 5cm hoặc nhiều hạch mà không có hạch nào có đường kính > 5cm.
N3	Di căn hạch bạch huyết có đường kính > 5cm
M: Di căn xa	
Mx	Không thể đánh giá được
Mo	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Triệu chứng phổ biến nhất của ung thư tinh hoàn là tinh hoàn to ra, không đau. Những cảm giác nặng nề không phải là hiếm gặp. Lúc đầu bệnh nhân thường nhận ra những bất thường nhưng phải tới 3- 6 tháng sau mới tìm kiếm sự giúp đỡ về mặt y tế. Đau tinh hoàn cấp do xuất huyết trong tinh hoàn xảy ra trong 10% các trường hợp. Mười phần trăm bệnh nhân là không có triệu chứng, và 10% có các triệu chứng liên quan tới bệnh di căn như đau lưng (di căn sau màng bụng), ho (di căn phổi) hoặc phù chân (tắc nghẽn tĩnh mạch chủ). Khối u tinh hoàn hoặc tinh hoàn to lan tỏa được phát hiện trên khám thực thể trong đa số các trường hợp. Tràn dịch tinh mạc thứ phát có thể gặp ở 5- 10% các trường hợp. Khi bệnh quá phát, hạch trên xương đòn có thể được xác định và khám bụng có thể sờ thấy khối u sau màng bụng. Chứng vú to gặp ở 5% các khối u tế bào mầm.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Một vài chỉ điểm về sinh hóa là quan trọng trong chẩn đoán và điều trị carcinoma tinh hoàn, bao gồm HCG, alpha- fetoprotein và LDH. Alpha fetoprotein chưa bao giờ tăng trong u tinh, còn HCG thỉ đôi khi tăng trong u tinh, những mức này có khuynh hướng thấp hơn ở những bệnh nhân không phải loại u tinh. LDH có thể tăng trong hai loại khối u. Các xét nghiệm chức năng gan có thể tăng khi có di căn gan, và thiếu máu có thể có trong tình trạng bệnh quá phát. Ở những bệnh nhân bị bệnh quá phát và áp dụng hóa trị liệu thì chức năng thận được đánh giá bằng độ thanh thải creatinin trong nước tiểu 24 giờ.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm bìu có thể xác định một cách dễ dàng xem khối u có nguồn gốc ở trong hay ngoài tinh hoàn. Một khi chẩn đoán ung thư tinh hoàn được thiết lập bằng cách phẫu thuật tinh hoàn, thì việc phân giai đoạn lâm sàng của bệnh là dựa vào chụp X quang ngực và chụp cắt lớp vi tính ổ bụng và vùng chậu.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán sai trên thăm khám lâm sàng ban đầu lên tới 25% bệnh nhân có những khối u ở tinh hoàn. Chẩn đoán phân biệt những khối ở bìu đã được thảo luận ở phần trước trong chương này. Siêu âm bìu nên được thực hiện nếu thấy có bất kỳ nghi ngờ nào. Mặc dù hầu hết các khối u trong tinh hoàn là ác tính thì một tổn thương lành tính như nang mào tinh hoàn có thể gặp một cách hiếm hoi. Nang mào tinh hoàn thường là những cục lành tính rất nhỏ chỉ khu trú ở dưới màng trắng tinh hoàn; tuy nhiên, đôi khi nang cũng có thể lớn.

Điều trị

Thăm dò vùng bẹn với khống chế mạch máu của thừng tinh là can thiệp sớm đầu tiên để loại trừ u. Nếu ung thư không thể được loại trừ bằng khám tinh hoàn thì phẫu thuật cắt tinh hoàn triệt để được đưa ra. Các cách tiếp cận bìu và sinh thiết tinh hoàn mở thì nên tránh. Điều trị sâu hơn là phụ thuộc vào mô học của khối u cũng như giai đoạn lâm sàng.

Tỷ lệ sống sót sau 5 năm đối với u tinh giai đoạn I và IIa (tổn thương sau màng bụng có đường kính < 10cm) đã điều trị bằng cách cắt tinh hoàn triệt để và tia xạ sau màng bụng, sẽ tương ứng là: 98% và 92- 94%. Ung thư ở giai đoạn muộn như giai đoạn IIb (tổn thương sau màng bụng > 10cm) và giai đoạn III chủ yếu là hóa trị liệu (etoposid và cisplatin hoặc cisplatin, etoposid

và bleomycin). Chín mươi nhăm phần trăm bệnh nhân ung thư giai đoạn III sẽ đạt tới đáp ứng hoàn toàn sau cắt bỏ tinh hoàn và hóa trị liệu. Phẫu thuật cắt bỏ những khối u còn lại sau màng bụng chỉ được thực hiện nếu khối u có đường kính trên 3 cm, dưới 40% các trường hợp sẽ che dấu carcinoma còn lại.

Tới 75% loại không phải u tinh giai đoạn A được điều trị chỉ bằng cắt bỏ tinh hoàn. Hiện tại, những bệnh nhân này có thể được điều trị bằng phẫu tích hạch bạch huyết sau màng bụng để bảo tồn sự phân bố giao cảm cho sự phóng tinh. Một số bệnh nhân có những tiêu chuẩn đặc hiệu có thể được đề nghị theo dõi. Những tiêu chuẩn này là: (1) khối u giới hạn trong màng trắng tinh hoàn (T1); (2) khối u không chứng minh được là có xâm lấn mạch máu; (3) những mốc khối u bình thường hóa sau phẫu thuật cắt tinh hoàn; (4) chụp X quang chỉ ra là không có bằng chứng của bệnh (chụp X quang và CT scan ngực); và (5) bệnh nhân tin cậy được. Theo dõi nên được xem xét theo quá trình tích cực bởi cả thầy thuốc và bệnh nhân. Bệnh nhân được theo dõi hàng tháng trong 2 năm đầu và 2 tháng trong 3 năm. Những mốc của khối u được ghi nhận mỗi lần khám và chụp X quang, CT scan ngực được tiến hành mỗi 3- 4 tháng. Sau đó tiếp tục theo dõi sau 3 năm đầu; tuy nhiên, hầu hết tái phát xảy ra trong 8- 10 tháng đầu. Với những ngoại lệ hiếm gặp, bệnh nhân tái phát có thể được điều trị bằng hóa trị liệu hoặc phẫu thuật. Tỷ lệ sống sót 5 năm ở những bệnh nhân giai đoạn A từ 96-100%, còn với giai đoạn B thể tích nhỏ thì tỷ lệ này là 90%.

Những bệnh nhân có tổn thương sau màng bụng lớn (những u cục > 3cm) hoặc khối u không thuộc loại u tinh di căn được điều trị bằng hóa trị liệu kết hợp chủ yếu là cisplatin sau cắt bỏ tinh hoàn (etoposid và cisplatin hoặc cisplatin, etoposid và bleomycin). Nếu các mốc của khối u bình thường và khối u còn lại lớn hơn 3 cm trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, thì việc cắt bỏ khối u đó là bắt buộc bởi vì 20% thời gian khối u này sẽ che dấu ung thư còn lại và 40% thời gian khối u sẽ là u quái. Thậm chí, nếu những bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn với hóa trị liệu, thì việc cắt hạch bạch huyết sau phúc mạc được một số nhà chuyên môn ủng hộ vì 10% bệnh nhân có thể che dấu carcinoma còn lại và 10% có thể là u quái ở sau phúc mạc. Nếu các mốc của khối u không trở lại bình thường sau hóa trị liệu đầu tiên, thì hóa trị liệu bổ sung là cần thiết (cisplatin, etoposid, bleomycin, ifosfamid).

Tiên lượng

Những bệnh nhân có tổn thương lan tỏa hoặc lớn sau phúc mạc mà được điều trị bằng hóa trị liệu tiếp sau phẫu thuật sẽ có tỷ lệ sống sót sau 5 năm là 55- 80%.

NHỮNG KHỐI U THỨ PHÁT CỦA TINH HOÀN

Những khối u thứ phát của tinh hoàn là hiếm. U lympho là khối u tinh hoàn phổ biến nhất ở bệnh nhân trên 50 tuổi và là u tinh hoàn thứ phát phổ biến nhất, chiếm khoảng 5% tất cả các khối u tinh hoàn. Có thể gặp trong 3 nhóm lâm sàng: (1) như là biểu hiện muộn của u lympho lan rộng; (2) như là biểu hiện đầu tiên của bệnh không rõ ràng về mặt lâm sàng; và (3) như là bệnh ngoài hạch nguyên phát. Cắt bỏ tinh hoàn triệt căn được chỉ định để thiết lập chẩn đoán. Tiên lượng liên quan tới giai đoạn của bệnh.

Di căn tới tinh hoàn là hiếm. Vị trí nguyên phát phổ biến nhất là tuyến tiền liệt, sau đó là phổi, đường tiêu hóa, u melanin và thận.

Hệ thần kinh 7

BS. Michael J.Aminoff FRCP
BS. Phan Hồng Minh

ĐAU ĐẦU

Đau đầu là một triệu chứng thường gặp do nhiều nguyên nhân khác nhau, do vậy việc xác định nguyên nhân của đau đầu cũng khó khăn. Mặc dù không phải tất cả bệnh nhân đau đầu đều có tổn thương cấu trúc nhưng cũng cần phải nghĩ đến điều này ở bệnh nhân đau đầu. Chẳng hạn khoảng một phần ba bệnh nhân u não có biểu hiện đầu tiên là đau đầu. Cường độ, tính chất, vị trí đau đầu và đặc biệt là khoảng thời gian của cơn đau đầu và các triệu chứng thần kinh kèm theo có thể giúp cho chẩn đoán nguyên nhân. Khởi phát đau đầu dữ dội ở bệnh nhân trước đó khỏe mạnh thì hầu như chắc chắn có liên quan đến tổn thương nội sọ như chảy máu dưới nhện, hoặc viêm màng não. Đau đầu làm rối loạn giấc ngủ, đau đầu khi gắng sức, đau đầu kịch phát muộn thường gợi ý có tổn thương cấu trúc, cũng như đau đầu có triệu chứng thần kinh kèm theo như u ám, ảnh hưởng đến thị giác hoặc chi, co giật, hoặc thay đổi trạng thái tâm thần. Đau đầu mạn tính thường là đau đầu kiểu đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, hoặc đau đầu do trầm cảm, nhưng cũng có thể liên quan đến tổn thương nội sọ, chấn thương đầu, tổn thương đốt sống cổ, bệnh của răng hoặc mắt, bệnh của khớp thái dương hàm dưới, viêm xoang, tăng huyết áp, và rất nhiều các rối loạn nội khoa chung khác. Tùy theo biểu hiện lâm sàng ở từng trường hợp cụ thể mà có chỉ định cận lâm sàng cần thiết như CT scan hoặc MRI sọ, điện não đồ, chọc dịch não tủy. Chẩn đoán và điều trị các rối loạn thần kinh trong đau đầu được xem xét trong từng rối loạn dưới đây.

Đau đầu do căng thẳng

Bệnh nhân thường khó tập trung và triệu chứng phế vị không đặc hiệu khác, đau âm ỉ như bị kẹp đầu và đau tăng khi stress, mệt mỏi, tiếng ồn hoặc ánh sáng. Thường đau toàn đầu, có thể đau nhiều ở cổ hoặc vùng chẩm và không có dấu hiệu thần kinh khu trú. Điều trị bằng thuốc giảm đau thông thường không có kết quả, thuốc điều trị đau nửa đầu đôi khi có kết quả (xem

phần đau đầu kiểu đau nửa đầu dưới đây). Các liệu pháp thư giãn cũng có tác dụng như xoa bóp, tắm nước nóng, và phản hồi sinh học. Phát hiện các nguyên nhân gây mệt mỏi kéo dài giúp cho điều trị tốt hơn.

Đau đầu do trầm cảm

Đau đầu tăng về buổi sáng và có các triệu chứng trầm cảm khác. Đau đầu thường có ảo giác. Các thuốc chống trầm cảm ba vòng có tác dụng cũng như tư vấn tâm thần.

Đau đầu kiểu đau nửa đầu

Đau đầu kiểu đau nửa đầu cổ điển là đau một bên theo nhịp đập của mạch thành cơn xảy ra ở tuổi trưởng thành. Tuy nhiên trong nhiều trường hợp đau đầu không giống với đau đầu kiểu đau nửa đầu cổ điển mặc dù chúng có các biểu hiện phối hợp và đáp ứng với thuốc điều trị đau đầu kiểu đau nửa đầu,điều đó gợi ý rằng chúng có chung bản chất. Nhìn chung đau đầu kiểu đau nửa đầu có thể đau một bên hay toàn đầu, đau theo nhịp đập của mạch hay đau âm ỉ, đôi khi kèm theo biếng ăn, buồn nôn, nôn, sợ ánh sáng, sợ tiếng động, nhìn mờ. Thường đau từ từ tăng dần và kéo dài vài giờ hoặc lâu hơn. Đau đầu kiểu đau nửa đầu liên quan đến giãn mạch quá mức và mạch đập của các nhánh của động mạch cảnh ngoài. Các dấu hiệu thần kinh khu trú xảy ra trước hoặc trong cơn đau đầu kiểu đau nửa đầu là do co mạch của các nhánh của động mạch cảnh trong. Rối loạn thị giác là hay gặp nhất và có thể có rối loạn thị trường ảo thị ánh sáng như đom đóm, lóe sáng, đường zic zắc của ánh sáng; hoặc rối loạn thị trường kết hợp với ảo thị ánh sáng (ám điểm lấp lánh). Các dấu hiệu khu trú khác như thất ngôn, dị cảm, đau nhói hoặc yếu chân tay có thể xảy ra.

Bệnh nhân thường có tiền sử gia đình đau đầu kiểu đau nửa đầu. Sang chấn tâm lý, sang chấn cơ thể, thiếu ngủ hoặc ngủ quá nhiều, bỏ bữa, một số thức ăn (ví dụ chocolate), uống rượu, kinh nguyệt, hoặc dùng thuốc tránh thai đường uống là các điều kiện thuận lợi xuất hiện cơn đau đầu kiểu đau nửa đầu.

Đau đầu kiểu đau nửa đầu động mạch thân nền là dạng ít gặp với các triệu chứng rối loạn thị giác ở cả hai mắt, sau đó là nói khó, loạng choạng, ù tai, dị cảm quanh miệng và đôi khi là rối loạn ý thức thoáng qua hoặc tình trạng lú lẫn. Tiếp theo là đau đầu theo nhịp đập của mạch (thường ở vùng chẩm) thường có buồn nôn và nôn.

Đau nửa đầu thể mắt thường là đau một bên có buồn nôn và nôn,nhin đôi do liệt vận nhãn ngoài thoáng qua. Liệt vận nhãn là do liệt dây III, đôi khi dây VI cũng bị tổn thương, cơn đau kéo dài vài ngày thậm chí hàng tuần. Nhánh mắt của dây V cũng bị tổn thương ở một số bệnh nhân. Đau nửa đầu thể mắt hiếm gặp, nguyên nhân của đau nửa đầu thể mắt thường là dị dạng động mạch cảnh trong, đái tháo đường.

Trong một số ít các trường hợp đau đầu kiểu đau nửa đầu các dấu hiệu thần kinh hoặc rối loạn cơ thể trở thành biểu hiện duy nhất (đau nửa đầu tương đương). Cũng rất hiếm khi các dấu hiệu thần kinh tồn tại vĩnh viễn sau cơn đau đầu kiểu đau nửa đầu.

Sinh lý bệnh của đau đầu kiểu đau nửa đầue có lẽ liên quan đến chất dẫn truyền thần kinh serotonin. Đau đầu có thể là do giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh ở dây V dẫn tới quá trình viêm. Một cơ chế khác có lẽ liên quan đến sự hoạt hóa nhân Raphe.

Điều trị đau đầu kiểu đạu nửa đầu bao gồm loại bỏ các yếu tố thuận lợi, điều trị ngăn ngừa cơn hoặc điều trị triệu chứng nếu cần thiết.

Trong cơn đau đầu kiểu đau nửa đầu nhiều bệnh nhân cảm thấy dễ chịu khi nằm nghỉ trong phòng tối, yên tĩnh. Uống ngay thuốc giảm đau thông thường (ví dụ aspirin) có tác dụng giảm đau, nhưng điều trị bằng thuốc co mạch ngoài sọ và các thuốc khác đôi khi là cần thiết. Cafergot, một thuốc phối hợp của ergotamin tartrat (1mg) và caffein (100mg) thường là có tác dụng; uống 1 hoặc 2 viên khi đau đầu hoặc khi có tiền triệu sau đó cách 30 phút uống 1 viên nếu cần thiết, tối đa 6 viên trong cơn đau và 10 viên trong 1 tuần. Do giảm hấp thu hoặc nôn trong cơn đau nên thuốc uống đôi khi không có tác dụng. Cafergot đặt hậu môn ở dạng viên đạn (mỗi viên chứa 2 mg ergotamin mỗi lần dùng nửa viên đến một viên); khí dung ergotamin tartrat (0,36 mg một lần; tối đa 6 lần trong một cơn) hoặc đặt dưới lưỡi (viên 2 mg; không quá 3 viên trong 24 giờ); hoặc dihydroergotamin mesylat tiêm (0,5 - 1 mg tiêm tĩnh mạch hoặc 1- 2 mg tiêm dưới da hoặc tiêm bắp) có thể có tác dụng. Các thuốc có chứa ergotamin có tác động đến tử cung có thai, vì vậy không được dùng thuốc khi có thai. Sumatriptan là một thuốc có tác dụng cắt cơn nhanh khi được tiêm dưới da bằng dụng cụ tiêm tự động. Sumatriptan có ái lực cao với thụ thể serotonin 1. Có lẽ sumatriptan không được dùng cho phụ nữ có thai.

Điều trị ngừa cơn là cần thiết nếu đau đầu kiểu đau nửa đầue xảy ra trên 2 hoặc 3 cơn trong một tháng. Các thuốc thường dùng trong điều trị ngừa cơn được liệt kê ở bảng 7- 1. Các tác dụng chưa rõ ràng nhưng có lẽ tác dụng đến cả mạch máu ngoài não và làm ổn định hệ serotonin ở não.

Một vài thuốc được dùng thử cho đến khi có tác dụng. Khi đã tìm được thuốc có tác dụng cần phải dùng liên tục trong vài tháng. Nếu bệnh nhân không còn cơn đau đầu thì giảm liều và dừng thuốc.

Thuốc chẹn kênh calci có thể làm giảm tần số cơn sau vài tuần, nhưng không làm giảm mức độ và thời gian của cơn đau. Không được dùng với thuốc chẹn beta.

Đau đầu từng vùng (đau thần kinh giống đau nửa đầu)

Đau đầu từng vùng thường gặp ở nam giới tuổi trung niên. Nguyên nhân của đau đầu từng vùng chưa rõ ràng nhưng có thể liên quan đến rối loạn mạch máu hoặc rối loạn hệ serotonin. Thường không có tiền sử gia đình bị đau đầu hoặc đau nửa đầu. Các cơn đau dữ dội ở vùng quanh hốc mắt một bên xảy ra hàng ngày, trong vài tuần và thường kết hợp với một hay nhiều dấu hiệu sau: sung huyết mũi cùng bên, chảy nước mũi, chảy nước mắt, sung huyết mắt và hội chứng Horner. Cơn thường xảy ra vào ban đêm làm bệnh nhân thức giấc và kéo dài dưới 2 giờ. Cơn đau mất đi một cách tự phát và sau đó vài tuần hoặc vài tháng sẽ có cơn tái phát khác. Trong cơn đau, nhiều bệnh nhân nhận thấy rượu làm đau tăng, một số khác thấy rằng sang chấn, ánh sáng, một số thức ăn đẩy nhanh sự xuất hiện cơn. Ở một số trường hợp, cơn đau và các dấu hiệu thần kinh tái phát liên tục không giảm; đây được coi là đau đầu từng vùng mạn tính.

Thăm khám không phát hiện thấy bất thường ngoại trừ hội chứng Horner trong cơn đau hoặc giữa các cơn đau ở bệnh nhân đau đầu từng vùng mạn tính.

Điều trị đau đầu từng vùng bằng thuốc uống nhìn chung không có tác dụng, nhưng tiêm dưới da sumatriptan (6 mg) hoặc dihydroergotamin (1- 2 mg) hoặc ergotamin tartrat khi dùng hoặc xông với oxy 100% (7 lít/ phút, trong 15 phút) có thể có tác dụng. Butorphanol tartrat là chế phẩm đối kháng chủ vận opioid tổng hợp có thể có tác dụng khi dùng đường xịt mũi. Ergotamin tartrat là thuốc có tác dụng điều trị ngừa cơn có thể đặt hậu môn (0,5- 1 mg vào buổi tối hoặc ngày 2 lần), hoặc uống (ngày 2 mg), hoặc tiêm dưới da

(0,25 mg x 3 lần/ngày, tuần dùng 5 ngày). Rất nhiều thuốc có tác dụng điều trị ngừa cơn, gồm propranolol, amitriptylin, cyproheptadin, lithium carbonat (phải theo dõi nồng độ lithium máu), prednison (ngày 20- 40 mg hoặc cách ngày, trong 2 tuần, sau đó giảm liều dần), verapamil (ngày 240- 480 mg) và methysergid (ngày 4- 6 mg).

Bảng 7-1. Thuốc điều trị dự phòng Đau nửa đầu

Thuốc	Liều dùng người lớn	Tác dụng phụ
Aspirin	650 - 1950mg	Rối loạn tiêu hoá, chảy máu dạ dày tá tràng
Propranolol	80 - 240mg	Mệt mỏi, trầm cảm, ngủ gà, nôn, buồn nôn, táo bón.
Amitriptylin	10 - 150mg	An thần, khô miệng, táo bón, tăng cân, nhìn mờ, phù, hạ huyết áp, đái khó
Imipramin	10 - 150mg	Tương tự amitriptylin
Sertralin	50 - 200mg	Bồn chồn, ngủ gà, vã mồ hôi, run, rối loạn dạ dày, ruột
Fluoxetin	20 - 60mg	Tương tự sertralin
Ergonovin maleat	0,6 - 2mg	Nôn, buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy.
Cyproheptadin	12 - 20mg	An thần, khô miệng, dấy bụng, rối loạn dạ dày ruột
Clonidin	0,2 - 0,6mg	Khô miệng, buồn ngủ, an thần, đau đầu, táo bón.
Methysergid	4 - 8mg	Nôn, buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng, nổi mẩn, tăng cân, ngủ gà, phù, co mạch ngoại biên. Có thể xơ hoá phúc mạc, màng phổi, xơ van tim
Verapamil[1]	80 - 160mg	Đau đầu, hạ huyết áp, đỏ bừng, phù táo bón, có thể làm block nhĩ thất, suy tim sung huyết nặng thêm.

[1] Các thuốc chẹn calci khác như (nimodipin , nifedipin , diltiazem) cũng được sử dụng.

Viêm động mạch tế bào khổng lồ (động mạch thái dương hoặc động mạch khác của sọ)

Bệnh thường gặp ở người già do tổn thương động mạch thái dương nông, động mạch đốt sống, động mạch mắt, động mạch thể mi sau. Triệu chứng chính là đau đầu, các triệu chứng đau cơ, mệt mỏi, chán ăn, giảm cân và các triệu chứng không đặc hiệu khác thường xuất hiện trước hoặc cùng lúc với đau đầu. Mất thị lực là triệu chứng đáng sợ nhất và cũng thường xảy ra. Thăm khám lâm sàng thấy da vùng đầu và động mạch thái dương tăng cảm giác đau. Điều trị cụ thể được nêu ở chương 18, tập I.

Đau đầu sau chấn thương

Có nhiều triệu chứng không đặc hiệu xảy ra sau chấn thương vùng đầu bất kể, có mất ý thức hay không. Đau đầu là triệu chứng nổi bật. Một số tác giả cho rằng yếu tố tâm lý là quan trọng vì không có mối tương quan giữa mức độ nặng của chấn thương với các dấu hiệu thần kinh.

Đau đầu thường xuất hiện sau một vài ngày, có thể nặng lên ở những tuần sau và sau đó đỡ dần. Đau đầu thường âm ỉ theo mạch đập khu trú ở một vùng, một bên hoặc lan tỏa. Đôi khi có nôn, buồn nôn hoặc ám điểm nhấp nháy.

Có thể có chóng mặt và thường xảy ra khi thay đổi tư thế hoặc cử động đầu. Giảm trí nhớ, kém tập trung, cảm xúc không ổn định, dễ nổi nóng cũng là các triệu chứng thường gặp và đôi khi là triệu chứng nổi bật. Thời gian tồn tại của các triệu chứng một phần phụ thuộc vào mức độ của chấn thương nhưng có khi với chấn thương không đáng kể các triệu chứng cũng tồn tại hàng tháng.

Các xét nghiệm cận lâm sàng thường ít có giá trị. Điện não đồ có thể thấy các biến đổi nhỏ không đặc hiệu, trong khi đó ghi điện rung giật nhãn cầu có thể thấy biểu hiện bệnh lý tiền đình trung ương hay ngoại biên. Chụp CT-Scan hoặc MRI sọ não đa số là bình thường. Điều trị là khó khăn nhưng tiên lượng tốt và phục hồi dần dần tùy thuộc vào nghề nghiệp. Đau đầu thường đáp ứng với các thuốc giảm đau thông thường, trong trường hợp đau đầu nhiều, việc điều trị bằng amitriptylin, propranolol hoặc các dẫn xuất ergotamin là cần thiết.

Đau đầu khi ho

Ho (cũng như gắng sức, hắt hơi, cười) có thể gây đau đầu dữ dội nhưng rất may là đau đầu này chỉ kéo dài trong một vài phút. Cơ chế sinh bệnh học chưa biết rõ và thường không có tổn thương cấu trúc. Dù sao tổn thương nội sọ thường là hố sau (dị dạng Arnold-Chiari, chèn ép vào động mạch nền) thấy ở 10% các trường hợp, u não và các tổn thương choán chỗ nội sọ khác đôi khi cũng có biểu hiện này. Vì vậy cần tiến hành chụp CT- Scan hoặc MRI ở tất cả các bệnh nhân và nhắc lại thường xuyên trong vài năm vì một tổn thương nhỏ lúc đầu có thể bị bỏ qua.

Đau đầu này thường tự giảm đi mặc dù nó có thể tồn tại trong vài năm.

Đôi khi các triệu chứng biến mất hoàn toàn sau khi chọc dịch não tủy mà không rõ cơ chế. Có thể dùng indomethacin (75- 150 mg) để giảm đau.

Đau đầu do các nguyên nhân thần kinh khác

Tất cả các tổn thương choán chỗ nội sọ đều có thể gây đau đầu do các mạch máu bị đè đẩy. Các u ở hố sau thường gây đau đầu vùng chẩm, u trên lều thường gây đau đầu hai bên trán, tuy nhiên điều này không phải lúc nào cũng đúng. Đau đầu không phải là triệu chứng đặc hiệu và có thể có nhiều mức độ khác nhau từ nhẹ đến nặng. Khi thay đổi tư thế hoặc gắng sức đau đầu có thể tăng lên, và có thể nôn, buồn nôn nhưng các triệu chứng này cũng có trong đau đầu kiểu đau nửa đầu. Đau đầu cũng là triệu chứng của các tổn thương giả u của não (xem ở dưới). Các dấu hiệu rối loạn chức năng khu trú hoặc lan tỏa của não hoặc các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ sẽ chỉ ra sự cần thiết để tiến hành các xét nghiệm sâu hơn. Tương tự như vậy, đau đầu tăng dần hoặc đau đầu mới xuất hiện ở tuổi trung niên hoặc tuổi già cũng đáng phải làm các xét nghiệm nếu không thấy nguyên nhân cụ thể.

Bệnh mạch máu não có thể đau đầu nhưng cơ chế chưa rõ. Đau đầu có thể xảy ra trong tắc động mạch cảnh trong hoặc mổ động mạch cảnh hoặc sau mổ bóc tách nội mạc động mạch cảnh. Dựa vào các dấu hiệu lâm sàng kèm theo và từng trường hợp cụ thể thì việc chẩn đoán bệnh là tương đối dễ.

Đau đầu dữ dội cấp tính gặp trong chảy máu màng não và viêm màng não; các dấu hiệu kích thích màng não và rối loạn ý thức chỉ ra sự cần thiết của việc tiến hành các xét nghiệm.

Đau đầu âm ỉ hoặc đau theo nhịp mạch cũng có thể xảy ra sau chọc dịch não tuỷ và có thể kéo dài vài ngày. Đau đầu tăng lên khi ngồi và giảm đi khi nằm. Cơ chế chính xác chưa biết nhưng có lẽ do rò dịch não tủy qua lỗ chọc ở màng cứng. Tỷ lệ đau đầu sau chọc dịch não tủy có thể giảm đi nếu sử dụng kim nhỏ và tỷ lệ này cũng giảm nếu sau chọc dịch não tủy bệnh nhân nằm ngửa hoặc nằm sấp.

ĐAU MẶT

Đau dây thần kinh sinh ba (dây V)

Bệnh thường gặp ở tuổi trung niên, nữ nhiều hơn nam. Các cơn đau xuất hiện ngắn đột ngột, thường xuất hiện ở một bên miệng, sau đó lan ra tai, mắt, lỗ mũi ngoài cùng bên. Các yếu tố như sờ, cử động, uống thuốc có thể làm xuất hiện cơn đau hoặc cơn đau tăng lên. Vì vậy, để giảm khả năng xuất

hiện cơn đau, rất nhiều bệnh nhân cố giữ chặt mắt khi nói. Cơn đau có thể giảm tự nhiên sau vài tháng hoặc lâu hơn. Khi bệnh tiến triển, khoảng cách giữa các cơn đau ngắn đi và giữa các cơn đau dữ dội, bệnh nhân vẫn đau âm ỉ. Vị trí đau thường ở một bên lan theo các nhánh của dây V thường là nhánh V_2 hoặc nhánh V_3.

Đau mặt do đau dây V cần phân biệt với đau mặt do các nguyên nhân khác. Thăm khám thần kinh không phát hiện bất thường trừ ở một số bệnh nhân đau dây V triệu chứng như thần kinh không phát hiện bất thường trừ ở một số bệnh nhân đau dây V triệu chứng như trong bệnh xơ cứng rải rác hoặc u thân não, trong những trường hợp này dấu hiệu sẽ tùy thuộc vào bản chất và vị trí của tổn thương. Chụp CT-Scan và các kỹ thuật tiêm thuốc cản quang cho hình ảnh bình thường ở bệnh nhân đau dây V cổ điển.

Ở bệnh nhân trẻ tuổi đau dây V cần nghĩ đến bệnh xơ cứng rải rác thậm chí cả khi không có các triệu chứng thần kinh khác. Trong trường hợp này điện thế kích thích, xét nghiệm dịch não tủy giúp cho chẩn đoán xác định. Đau dây V do u hố sau thì chụp CT-Scan và MRI thường phát hiện được tổn thương.

Thuốc có hiệu quả nhất trong điều trị đau dây V là carbamazepin, liều tối đa 1200 mg/ngày cần theo dõi thường xuyên công thức máu, chức năng gan. Nếu carbamazepin không có tác dụng hoặc không dung nạp thì điều trị thử bằng phenytoin (liều lượng và tác dụng phụ của thuốc xem ở bảng 7- 2). Baclofen (10- 20 mg ngày 3- 4 lần) cũng có thể có tác dụng khi dùng một mình hoặc phối hợp với carbamazepin hoặc phenytoin.

Trước kia, tiêm cồn hủy hạch, phẫu thuật cắt hạch, cắt nhánh cảm giác sau hạch được đề cập đến nếu điều trị nội khoa thất bại. Gần đây thường phát hiện thấy một số cấu trúc gây đau dây V ở vùng hố sau (mặc dù bình thường trên phim CT-Scan, MRI hoặc phim chụp mạch) như các bất thường của động mạch, tĩnh mạch ảnh hưởng đến rễ dây V. Trong trường hợp này phẫu thuật để loại bỏ ảnh hưởng của các bất thường mạch máu đến rễ dây V sẽ giảm được các triệu chứng lâu dài. Ở người già huỷ hạch bằng tia xạ đôi khi được tiến hành vì dễ làm, ít biến chứng và giảm được triệu chứng trong một thời gian. Cắt rễ cảm giác dây V bằng tia gamma là một phương pháp điều trị không gây chảy máu khác có tỷ lệ thành công ở 80% bệnh nhân và không có biến chứng. Không có chỉ định phẫu thuật điều trị đau dây V trong bệnh xơ cứng rải rác.

Đau mặt không điển hình

Đau mặt không có các triệu chứng điển hình của đau dây V thường là đau âm ỉ, rát bỏng khu trú ở một vùng sau đó nhanh chóng lan ra các vùng khác của mặt cùng bên, đôi khi lan sang phía bên đối diện, xuống cổ, hoặc ra phía sau đầu. Bệnh thường gặp ở phụ nữ tuổi trung niên, nhiều người trong số đó có các triệu chứng trầm cảm nhưng không rõ trầm cảm là nguyên nhân hay là phản ứng. Nên điều trị thử bằng thuốc giảm đau thông thường, cũng như thuốc chống trầm cảm ba vòng carbamazepin, và phenytoin đáp ứng điều trị thường không ổn định. Các thuốc giảm đau từ chế phẩm thuốc phiện có nguy cơ gây nghiện ở những bệnh nhân này. Không có chỉ định phẫu thuật cho các trường hợp đau mặt không điển hình.

Đau dây thần kinh lưỡi-hầu (dây XII)

Đau dây XII là một bệnh ít gặp, mức độ đau tương tự đau dây V, thường đau ở họng, ở vùng amidan đôi khi đau ở sâu trong tai, gốc lưỡi. Đau có thể xuất hiện khi nhai, nuốt, nói hoặc khi ngáp, đôi khi có cơn ngất kèm theo. Trong hầu hết các trường hợp không tìm thấy tổn thương thực thể. Nên điều trị thử bằng carbamazepin (liều tối đa 1200 mg/ngày) trước khi đề cập đến việc điều trị bằng phẫu thuật.

Đau thần kinh sau herpes

Bệnh zona là do nhiễm virus varicella- zoster hệ thần kinh. Khoảng 15% bệnh nhân bị đau thần kinh sau zona. Biến chứng này rất hay xảy ra ở người già và khi zona ở nhánh V1. Tiền sử bị zona và sẹo trên da giúp cho chẩn đoán. Đau dữ dội trong khi bị bệnh tương ứng với triệu chứng đau sau zona.

Điều trị zona toàn thân bằng các corticosteroid, acyclovir, famciclovir không làm giảm tỷ lệ mắc đau sau zona. Điều trị đau mặt sau zona chủ yếu là điều trị nội khoa. Nếu các thuốc giảm đau thông thường không có tác dụng thì dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng (ví dụ amitriptylin, tối đa 100- 150 mg/ngày) phối hợp với phenothazin (ví dụ perphenazin 2- 8 mg/ngày) thường có kết quả. Bôi kem capsaicin (ví dụ Zostrix 0,025%) tại chỗ có thể có tác dụng, có lẽ do có tác dụng phân hủy các peptid gây đau trung gian ở các tế bào thần kinh cảm giác ngoại biên.

Đau mặt do các nguyên nhân khác

Đau mặt có thể do rối loạn khớp thái dương hàm ở bệnh nhân trật khớp cắn, khớp cắn bất thường, sâu răng. Có thể có tăng cảm giác đau cơ nhai và đau xuất hiện khi cử động hàm. Điều trị chủ yếu là điều trị nguyên nhân.

Đau mặt xuất hiện khi nhai hoặc khi ăn nóng lạnh gợi ý đến bệnh lý ở răng. Nguyên nhân đôi khi là không rõ ràng, để chẩn đoán bệnh cần phải khám kỹ răng và chụp X quang. Đau cơ nhai cũng có thể xảy ra trong viêm động mạch tế bào khổng lồ. Viêm xoang và nhiễm khuẩn tai gây ra đau mặt thường ở bệnh nhân có tiền sử nhiễm khuẩn đường hô hấp, sốt và đôi khi có chảy mủ tai. Có thể có tăng cảm giác đau khu trú. Trên phim chụp X quang có hình ảnh của viêm xoang hoặc viêm xương chũm.

Glocom là nguyên nhân quan trọng về mắt gây đau vùng mặt, thường là đau khu trú quanh khu vực nhãn cầu.

Đôi khi đau ở hàm là dấu hiệu chủ yếu của co thắt mạch vành. Cơn đau xảy ra khi gắng sức và lan đến các khu vực khác như trong co thắt vành.

ĐỘNG KINH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Cơn co giật tái phát.
- Thay đổi điện não đồ đặc trưng.
- Bất thường tâm thần hoặc dấu hiệu thần kinh khu trú tồn tại nhiều giờ sau cơn.

Nhận định chung

Thuật ngữ động kinh dùng để chỉ tất cả các rối loạn đặc trưng bằng các cơn co giật tái phát. Cơn động kinh là một rối loạn chức năng não thoáng qua do sự phóng điện kịch phát bất thường của tế bào thần kinh trong não. Động kinh là bệnh thường gặp, có khoảng 0,5% dân số Mỹ bị động kinh.

Nguyên nhân

Động kinh có nhiều nguyên nhân. Tuổi khởi phát có liên quan với nguyên nhân của động kinh.

A. Động kinh nguyên phát hoặc bệnh động kinh

Cơn động kinh thường khởi phát từ 5- 20 tuổi nhưng có thể muộn hơn. Ở các trường hợp này không tìm thấy nguyên nhân và không có bất thường thần kinh nào được phát hiện.

B. Động kinh triệu chứng

Có rất nhiều nguyên nhân gây các cơn động kinh tái phát.

1. Dị tật bẩm sinh và các sang chấn thời kỳ chu sinh có thể gây động kinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

2. Các rối loạn chuyển hóa như hạ calci máu, hạ đường máu, thiếu hụt pyridoxin, acid phenylpyruvic niệu là các nguyên nhân chính có thể điều trị được gây động kinh ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Ở người lớn, bỏ rượu, bỏ thuốc là nguyên nhân thường gặp gây động kinh, ngoài ra các rối loạn chuyển hóa khác như suy thận, đái tháo đường cũng có thể gây động kinh.

3. Chấn thương là nguyên nhân quan trọng gây động kinh ở mọi lứa tuổi đặc biệt ở tuổi trẻ. Động kinh sau chấn thương hầu như sẽ xảy ra nếu màng cứng bị tổn thương và sẽ xuất hiện trong vòng 2 năm sau chấn thương. Dù sao, cơn động kinh xảy ra trong tuần đầu sau chấn thương không phải là điều khẳng định chắc chắn là cơn động kinh sẽ xảy ra trong tương lai. Có bằng chứng cho thấy dùng thuốc điều trị dự phòng động kinh sau chấn thương sẽ làm giảm được tỷ lệ động kinh sau chấn thương.

4. Khối u và các tổn thương choán chỗ nội sọ khác có thể dẫn đến động kinh ở mọi lứa tuổi nhưng đây là nguyên nhân gây động kinh đặc biệt quan trọng ở tuổi trưởng thành và người lớn tuổi, khi mà tỷ lệ bệnh ung thư tăng cao. Động kinh thường là triệu chứng đầu tiên của u não và thường là động kinh cục bộ (động kinh ổ). Động kinh hầu như sẽ xảy ra đối với những khối u ở thùy trán, thùy đỉnh, thùy thái dương. Cần phải loại trừ u não bằng các xét nghiệm phù hợp ở tất cả các bệnh nhân động kinh khởi phát sau 30 tuổi, động kinh ổ hoặc động kinh có dấu hiệu thần kinh khu trú, hoặc động kinh tiến triển.

5. Các bệnh mạch máu não: tuổi càng tăng thì nguyên nhân động kinh do mạch máu càng tăng và là nguyên nhân thường gặp nhất của động kinh khởi phát ở tuổi trên 60.

6. Các bệnh thoái hóa như bệnh Alzheimer's là nguyên nhân của động kinh khởi phát muộn.

7. Các bệnh nhiễm khuẩn cần phải được quan tâm ở tất cả các lứa tuổi như là nguyên nhân gây động kinh có thể hồi phục. Động kinh có thể xảy ra với nhiễm khuẩn cấp hoặc quá trình viêm như viêm màng não hoặc viêm não herpes hoặc các bệnh mạn tính như bệnh giang mai thần kinh, kén sán não. Các bệnh nhân AIDS có thể bị nhiễm toxoplasma, viêm não virus thứ phát hoặc các biến chứng nhiễm khuẩn khác. Động kinh là hậu quả thường gặp của áp xe não trên lều và xuất hiện trong năm đầu tiên sau điều trị.

Phân loại động kinh

Các cơn động kinh có thể được phân loại theo nhiều cách, nhưng cách phân loại của Hiệp hội chống động kinh quốc tế dựa vào lâm sàng là hay được dùng nhất. Theo cách phân loại này các cơn động kinh được chia làm hai loại là động kinh toàn thể và động kinh cục bộ.

A. Động kinh cục bộ

Biểu hiện lâm sàng và điện não của động kinh cục bộ chỉ ra rằng chỉ có một phần khu trú của bán cầu đại não một bên bị kích thích. Biểu hiện lâm sàng của cơn động kinh cục bộ tùy thuộc vào khu vực nào của não bị kích thích. Các cơn động kinh cục bộ lại được chia thành động kinh cục bộ đơn thuần khi không có rối loạn ý thức trong cơn và động kinh cục bộ phức tạp khi có rối loạn ý thức trong cơn. Các cơn động kinh cục bộ có thể toàn thể hóa thứ phát tạo nên các cơn cứng trương lực, cơn giật cơ, cơn co giật.

1. Cơn động kinh cục bộ đơn thuần: các cơn động kinh cục bộ đơn thuần có thể biểu hiện bằng các triệu chứng đơn thuần vận động hoặc đơn thuần cảm giác lan tới các vùng khác nhau của chi hoặc của thân mình tùy thuộc vào vùng tổn thương ở vỏ não. Trong các trường hợp khác, có các triệu chứng cảm giác đặc biệt (ví dụ lóe sáng hoặc ù tai) chỉ ra sự kích thích các trung khu thị giác, thính giác, khứu giác hoặc vị giác ở não, hoặc có thể có các triệu chứng thực vật (ví dụ cảm giác khó chịu ở thượng vị, vã mồ hôi, chứng đỏ bừng, giãn đồng tử). Khi có các dấu hiệu tâm thần thì thường có rối loạn ý thức kèm theo nhưng có một số cơn động kinh có biểu hiện đơn thuần là các hiện tượng nói khó, rối loạn cảm xúc, ảo giác, hoang tưởng.

2. Cơn động kinh cục bộ phức tạp: rối loạn ý thức có thể xảy ra trước, trong, sau cơn động kinh bằng các triệu chứng tâm thần đã nói ở trên và có thể các triệu chứng thần kinh thực vật. Các cơn động kinh cục bộ phức tạp cũng có thể bắt đầu bằng các triệu chứng đơn thuần đã nói ở trên.

B. Động kinh toàn thể

Có một số loại cơn toàn thể khác nhau được nói ở dưới đây. Trong một số trường hợp, các cơn động kinh phức tạp không thể xếp loại được vì không phù hợp với bất cứ cách phân loại nào.

1. Cơn vắng ý thức (cơn nhỏ) là các cơn vắng ý thức được đặc trưng bằng rối loạn ý thức, đôi khi có giật cơ nhẹ, cơn tăng trương lực, cơn mất trương lực (giảm hoặc mất trương lực tư thế), cơn thực vật (đái dầm). Các cơn vắng ý thức khởi phát và kết thúc đột ngột. Nếu cơn xuất hiện trong khi

nói thì câu sẽ mất vài từ hoặc sẽ làm cho bệnh nhân dừng lại ở giữa câu vài giây. Rối loạn ý thức ngắn đến mức bệnh nhân không nhận thấy. Các cơn vắng ý thức thường bắt đầu từ thơ ấu và hết vào lúc 20 tuổi, thông thường sau đó các cơn vắng được thay thế bằng các loại cơn toàn thể khác. Biểu hiện điện não đồ đó là các cơn kịch phát nhọn sóng hai bên, đối xứng, đồng thì 3 chu kỳ giây. Điện não đồ nền bình thường và trí tuệ bình thường hoặc trên mức bình thường là tiên lượng tốt cho các cơn động kinh vắng ý thức.

2. Cơn vắng ý thức không điển hình: có thể có nhiều thay đổi về trương lực cơ hoặc cơn có thể khởi phát và kết thúc từ từ hơn cơn vắng ý thức điển hình.

3. Cơn giật cơ: có thể là giật một cơ hay nhiều cơ.

4. Cơn co cứng- co giật (cơn lớn): cơn được đặc trưng bằng mất ý thức đột ngột, bệnh nhân co cứng, ngã xuống và ngừng thở. Đây là giai đoạn co cứng, thường kéo dài dưới 1 phút, sau đó là giai đoạn co giật biểu hiện bằng các cơ co giật kéo dài 2- 3phút, tiếp theo là giai đoạn hôn mê sâu. Trong cơn động kinh bệnh nhân có thể cắn vào môi, lưỡi, ỉa đùn, đái dầm và bệnh nhân có thể bị chấn thương. Ngay sau cơn động kinh bệnh nhân có thể tỉnh lại hoặc ngủ hoặc có cơn giật khác mà ý thức không tỉnh giữa các cơn (trạng thái động kinh) hoặc sau khi tỉnh lại có cơn giật khác (giật liên tục). Trong một số trường hợp, bệnh nhân có các hành vi bất thường sau cơn với không nhận thức hoặc không nhớ các sự kiện (trạng thái tự động sau cơn). Sau cơn bệnh nhân có thể đau đầu, rối loạn định hướng, lú lẫn, u ám, buồn nôn, đau mỏi cơ.

5. Cơn tăng trương lực, cơn giật cơ, cơn mất trương lực: mất ý thức có thể xảy ra cùng với cơn tăng trương lực, cơn giật cơ như đã mô tả trên đặc biệt ở trẻ em. Cơn mất trương lực cũng đã được mô tả ở trên.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng không đặc hiệu như đau đầu, thay đổi khí sắc, thờ ơ và giật cơ xảy ra ở một số bệnh nhân trước khi có cơn động kinh vài giờ. Các tiền triệu này khác với các triệu chứng báo trước (Aura), trong đó các triệu chứng báo trước xuất hiện trước một cơn toàn thể vài giây hoặc vài phút và các triệu chứng báo trước là một phần của cơn động kinh, các triệu chứng này xuất hiện có giá trị chẩn đoán vị trí tổn thương ở não.

Ở hầu hết các bệnh nhân, cơn động kinh xảy ra vào bất cứ thời gian nào và không liên quan gì đến tư thế hoặc công việc đang làm. Đôi khi các cơn

động kinh xảy ra vào các thời điểm đặc biệt (ví dụ khi đang ngủ) hoặc liên quan với các yếu tố ngoại cảnh như thiếu ngủ, bỏ bữa, sang chấn tâm lý, kinh nguyệt, uống rượu (hoặc bỏ rượu xem ở dưới), hoặc sử dụng một số thuốc. Sốt và các nhiễm khuẩn không đặc hiệu cũng có thể gây cơn động kinh ở bệnh nhân có tiền sử động kinh. Ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ khó có thể phân biệt cơn động kinh với co giật do sốt. Ở một số bệnh nhân các cơn động kinh xuất hiện bằng các kích thích đặc biệt như lóe sáng hoặc lóe lên của tivi, âm nhạc hoặc khi đọc.

Thăm khám lâm sàng giữa các cơn động kinh ở bệnh nhân động kinh nguyên phát không thấy bất thường nhưng ngay sau cơn phản xạ duỗi gan bàn chân có thể có. Dấu hiệu thần kinh khu trú sau cơn chỉ ra rằng cơn động kinh có thể có nguyên nhân Ở bệnh nhân động kinh triệu chứng, việc thăm khám lâm sàng giúp cho chẩn đoán nguyên nhân.

B. Chẩn đoán hình ảnh

CT scan hoặc MRI được chỉ định cho các bệnh nhân động kinh có dấu hiệu thần kinh khu trú, động kinh cục bộ, hoặc rối loạn trên điện não khu trú thành ổ; một số bác sỹ chỉ định chụp CT hoặc MRI cho tất cả các bệnh nhân động kinh mới khởi phát. Chẩn đoán hình ảnh cũng phải được chỉ định ở các bệnh nhân động kinh có bằng chứng lâm sàng cho thấy bệnh ngày càng tiến triển nặng và ở bệnh nhân khởi phát động kinh sau 30 tuổi vì các bệnh nhân này có thể bị ung thư não. Chụp X quang phổi cũng cần được tiến hành ở các bệnh nhân này vì phổi là vị trí thường gặp của ung thư nguyên phát hoặc thứ phát.

C. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

Bệnh nhân trên 10 tuổi cần phải làm công thức máu, đường máu, chức năng gan thận và huyết thanh chẩn đoán giang mai. Các xét nghiệm sinh hóa và huyết học vừa giúp cho chẩn đoán nguyên nhân vừa giúp cho theo dõi điều trị. Điện não đồ giúp cho lâm sàng chẩn đoán động kinh (các kịch phát bất thường có sóng gai hoặc nhọn) có thể giúp cho tiên lượng, giúp cho phân loại cơn động kinh. Phân loại cơn động kinh là rất quan trọng cho việc lựa chọn thuốc chống động kinh khi bắt đầu điều trị. Ví dụ cơn vắng ý thức và cơn động kinh cục bộ phức hợp rất khó phân biệt trên lâm sàng nhưng điện não đồ và lựa chọn thuốc điều trị là khác nhau. Sau cùng biểu hiện khu trú trên điện não đồ giúp cho chỉ định điều trị phẫu thuật.

Chẩn đoán phân biệt

Phân biệt giữa cơn động kinh toàn thể với rất nhiều rối loạn khác dựa vào tiền sử. Lời kể lại của những người chứng kiến cơn động kinh cũng không phải là quan trọng lắm.

A. Chẩn đoán phân biệt với cơn động kinh cục bộ

1. Cơn nhồi máu não thoáng qua: được phân biệt với cơn động kinh vì thời gian của cơn nhồi máu não thoáng qua dài hơn, trong cơn các triệu chứng không có hành trình lan tỏa và các triệu chứng khác. Trong cơn nhồi máu não thoáng qua có thể có mất cảm giác hoặc vận động (ví dụ như yếu hoặc tê) và không có các triệu chứng đặc trưng của cơn động kinh (như co giật hoặc dị cảm).

2. Cơn nóng giận: cơn nóng giận thường xảy ra trong hoàn cảnh cụ thể và có lý do ở người có hành vi nóng nảy.

3. Cơn hoảng sợ: các cơn hoảng sợ này có thể khó phân biệt với các cơn động kinh cục bộ đơn thuần hoặc cơn động kinh cục bộ phức tạp trừ khi có bằng chứng rối loạn tâm thần giữa các cơn và cơn có liên quan với hoàn cảnh bên ngoài.

B. Chẩn đoán phân biệt với cơn động kinh toàn thể

1. Cơn ngất: cơn ngất thường xảy ra có liên quan với thay đổi tư thế, sang chấn tâm lý, đau đớn, căng thẳng. Trước cơn ngất người bệnh thường nhợt nhạt, vã mồ hôi, buồn nôn, mệt mỏi và sau đó là mất ý thức, người mềm nhẽo; bệnh nhân tỉnh lại nhanh ở tư thế nằm, không có đau đầu hoặc lú lẫn sau cơn ngất. Nồng độ creatinin kinase huyết thanh sau cơn ngất 3 giờ là bình thường nhưng lại tăng đáng kể sau cơn co cứng co giật.

2. Rối loạn nhịp tim: giảm tưới máu não do rối loạn nhịp tim cần phải nghĩ đến ở các bệnh nhân có các bệnh tim mạch hoặc ở bệnh nhân già có các cơn mất ý thức. Không có các tiền triệu. Các cơn ngất liên quan với hoạt động thể lực và có tiếng thổi tâm thu gợi ý đến hẹp động mạch cảnh. Theo dõi Holter điện tâm đồ kéo dài giúp cho chẩn đoán nhất là ở những bệnh nhân có cơn ngất xảy ra thưa.

3. Nhồi máu thân não: mất ý thức có thể xảy ra trước hoặc cùng với các dấu hiệu khác của thân não. Đau đầu kiểu đau nửa đầu động mạch thân nền và bệnh mạch máu động mạch thân nền đã được nói đến trong chương này.

4. Giả động kinh: thuật ngữ giả động kinh được dùng để chỉ các phản ứng kiểu hysteria và giả ốm có đặc điểm bắt chước cơn động kinh. Nhiều bệnh nhân giả động kinh có cơn động kinh thực sự hoặc có tiền sử gia đình động kinh. Mặc dù các cơn giả động kinh có xu hướng xảy ra khi có sang chấn tâm lý nhưng các cơn động kinh thực sự cũng có thể xảy ra khi có sang chấn tâm lý. Trên lâm sàng các cơn giả động kinh tương tự cơn co cứng - co giật nhưng có thể có sự chuẩn bị trước cơn giả động kinh. Hơn nữa thường không có giai đoạn co cứng thay vào đó là sự quẫy đạp không đồng thì của chân tay tăng lên nếu cố ghì giữ và ít khi dẫn đến sang chấn. Ý thức bệnh nhân có thể bình thường hoặc "mất" nhưng sau đó bệnh nhân thường chửi mắng, la hét nếu bị cho là giả vờ. Sau cơn không có thay đổi gì về tính cách và thăm khám thần kinh bình thường. Các xét nghiệm cận lâm sàng giúp cho chẩn đoán cơn giả động kinh. Không có thay đổi trên điện não, trong khi đó trong động kinh, điện não thay đổi kết hợp với mất ý thức. Ở đa số các bệnh nhân động kinh co cứng - co giật nồng độ prolactin huyết thanh tăng cao sau cơn 15- 30 phút, còn ở bệnh nhân giả động kinh thì không tăng.

Điều trị

A. Nguyên tắc chung

Với bệnh nhân có cơn tái phát, mục đích của điều trị là ngừa cơn và phải tiếp tục điều trị cho tới khi hết cơn trong ít nhất 3 năm. Bệnh nhân động kinh nên tránh ở nơi nguy hiểm đến tính mạng nếu cơn xảy ra. Pháp luật có thể yêu cầu thầy thuốc thông báo cho cơ quan y tế các bệnh nhân động kinh và các bệnh nhân có các rối loạn ý thức khác.

1. Lựa chọn thuốc

Thuốc đầu tiên để lựa chọn tùy thuộc vào loại cơn (bảng 7-2). Liều lượng thuốc đã chọn được tăng dần cho tới khi khống chế được cơn hoặc tác dụng phụ không xảy ra. Nếu đã dùng thuốc đến liều tối đa mà cơn vẫn còn thì thêm thuốc thứ hai và tăng dần liều còn thuốc thứ nhất giảm liều dần cho đến khi bỏ hẳn. Với cơn cục bộ và cơn co cứng - co giật toàn thể hóa thứ phát dùng carbamazepin, phenytoin, acid valproic có hiệu quả hơn phenobarbital hoặc primidon. Gabapentin,topiramat và lamotrigin là các thuốc chống động kinh mới có tác dụng phối hợp trong điều trị động kinh cục bộ hoặc động kinh toàn thể hóa thứ phát. Felbamat cũng có tác dụng cho các cơn động

kinh trên nhưng vì thuốc gây thiếu máu bất sản tủy hoặc suy gan cấp vì vậy chỉ được dùng cho những bệnh nhân không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác. Tiagabin là thuốc phối hợp điều trị khác cho các cơn động kinh cục bộ ở người lớn và trẻ trên 12 tuổi. Ở hầu hết các bệnh nhân động kinh có một loại cơn thì cơn được khống chế bằng một loại thuốc. Điều trị bằng hai thứ thuốc có thể giảm được tần số hoặc mức độ nặng của cơn nhưng lại tăng nguy cơ nhiễm độc. Điều trị trên hai loại thuốc thì hầu như là không có tác dụng trừ khi bệnh nhân có nhiều loại cơn.

2. Theo dõi

Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết thanh rất có tác dụng trong xử trí. Cùng một liều lượng thuốc hàng ngày nhưng nồng độ thuốc trong huyết thanh khác nhau ở các bệnh nhân khác nhau, điều này ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị. Nhìn chung, liều lượng của một thuốc chống động kinh tăng lên tùy theo đáp ứng điều trị bất kể nồng độ thuốc huyết thanh như thế nào. Nồng độ thuốc huyết thanh được đo để cung cấp mốc tham khảo cho liều dung nạp tối đa. Liều lượng thuốc không phải chỉ đơn giản dựa vào nồng độ huyết thanh vì rất nhiều bệnh nhân cần nồng độ vượt quá khoảng điều trị (nồng độ gây độc) nhưng vẫn dung nạp được và không gây độc. Nồng độ thuốc ổn định trong máu cần phải được đo sau khi bắt đầu điều trị, khi thay đổi liều, khi thêm một thuốc khác vào chế độ điều trị và khi thuốc không khống chế được cơn. Điều chỉnh liều dựa vào các xét nghiệm cận lâm sàng. Nguyên nhân chủ yếu làm cho nồng độ thuốc không đạt nồng độ điều trị mong muốn là do người bệnh không tuân thủ đúng chế độ điều trị. Chế độ điều trị càng được bệnh nhân tuân thủ nếu số lần uống thuốc trong ngày càng ít.

Nếu bệnh nhân uống thuốc không đều hoặc không uống thuốc có thể làm cho cơn tái phát hoặc gây nên trạng thái động kinh. Tất cả các thuốc chống động kinh đều có tác dụng phụ và các tác dụng phụ được nêu ở bảng 7- 2. Ít nhất là công thức máu phải được làm ở tất cả các bệnh nhân vì nguy cơ thiếu máu hoặc rối loạn tạo máu. Khi điều trị với nhiều loại thuốc thì cần nhiều xét nghiệm hơn để theo dõi. Ví dụ nếu điều trị bằng valproic acid, carbamazepin, felbamat thì cần phải kiểm tra chức năng gan định kỳ, kiểm tra công thức máu nếu điều trị bằng carbamazepin, ethosuximid, felbamat.

Bảng 7- 2. Thuốc điều trị động kinh

Thuốc	Liều thông thường người lớn	Số lần uống tối thiểu	Thời gian thuốc đạt nồng độ ổn định	Nồng độ thuốc tối ưu	Phản ứng phụ và đặc ứng
Cơn co cứng, co giật toàn thể (cơn lớn) hoặc cơn cục bộ (động kinh ổ)					
Phenytoin	200 - 400mg	1	5 - 10ngày	10 - 20µg/ml	Rung giật nhãn cầu, thất điều, loạn vận ngôn, an thần, lẫn, tăng sản lợi, rậm lông, thiếu máu hồng cầu lớn, loạn tạo máu, mẩn da, sốt, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh hạch bạch huyết, bệnh thần kinh ngoại biên, loạn vận động
Carbamazepin (dạng chậm)	600 - 1200mg	2 - 3 (2)	3 - 4ngày	4 - 8µg/ml	Rung giật nhãn cầu, loạn vận ngôn, nhìn đôi, thất điều, ngủ gà, buồn nôn, loạn tạo máu, viêm gan nhiễm độc
Valproic acid	1500 - 2000mg	3	2 - 4ngày	50 - 100µg/ml	Buồn nôn, nôn, ỉa lỏng, ngủ gà, rụng tóc, tăng cân, viêm gan nhiễm độc, giảm tiểu cầu, run
Phenobarbital	100 - 200mg	1	14 - 21ngày	10 - 40µg/ml	Ngủ gà, rung giật nhãn cầu, thất điều, mẩn da, giảm nhận thức, hiếu động.
Primidon	750 - 1500mg	3	4 - 7ngày	5 - 15µg/ml	An thần, rung giật nhãn cầu, thất điều, chóng mặt, buồn nôn, mẩn da, thiếu máu hồng cầu lớn, cáu kỉnh
Felbamat[1,2]	1200 - 3600mg	3	4 - 5 ngày	?	Chán ăn, buồn nôn, nôn, đau đầu, mất ngủ, giảm cân, chóng mặt, viêm gan nhiễm độc, thiếu máu bất sản tuỷ
Gabapentin[2]	900 - 1800mg	3	1 ngày	?	An thần, mệt mỏi, thất điều, rung giật nhãn cầu
Lamotrigin[2]	100 - 500mg	2	4- 5 ngày	?	An thần, mẩn da, rối loạn thị giác, đầy bụng, thất điều
Topiramat[2]	200 - 400mg	2	4 ngày	?	Ngủ gà, buồn nôn, đầy bụng, cáu gắt, chóng mặt, thất điều, rung giật nhãn cầu, nhìn đôi.
Tiagabin[3]	32 - 56mg	2	2 ngày	?	Ngủ gà, lo âu, chóng mặt, giảm tập trung, run, ỉa chảy
Động kinh cơn vắng (cơn nhỏ)					
Ethosuximid	100 - 1500mg	2	5 - 10ngày	40 - 100µg/ml	Nôn, buồn nôn, chán ăn, đau đầu, ngủ lim, loạng choạng, rối loạn tạo máu, lupus ban đỏ hệ thống, mày đay, ngứa
Valproic acid	1500 - 2000mg	3	2 - 4 ngày	50 - 100µg/ml	Xem ở trên
Clonazepam	0,05 - 0,2mg/kg	2	?	20 - 80ng/ml	Ngủ gà, thất điều, cáu gắt, thay đổi hành vi, làm nặng thêm cơn co cứng co giật
Cơn co giật					
Valproic acid	1500 - 2000mg	3	2 - 4 ngày	50 - 100µg/ml	Xem ở trên
Clonazepam	0,04 - 0,2mg/kg	2	?	20 - 80ng/ml	Xem ở trên

→

3. Khi nào dừng thuốc chống động kinh

Chỉ khi bệnh nhân không có cơn trong vài năm (ít nhất là 3 năm) thì mới được cắt thuốc. Đáng tiếc là không có cách nào để biết trước là cơn sẽ không xảy ra sau khi đã cắt thuốc, tuy nhiên ở những bệnh nhân ban đầu không đáp ứng điều trị, bệnh nhân động kinh có dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc có nhiều loại cơn, và ở bệnh nhân điện não vẫn chưa bình thường thì hay xảy ra cơn tái phát sau khi dừng thuốc. Phải giảm liều dần dần trong vài tuần hoặc vài tháng và phải bỏ từng thuốc một. Nếu cơn tái phát sau khi dừng thuốc thì phải dùng lại thuốc cũ. Cơn tái phát thường dễ kiểm soát hơn cơn lúc mới điều trị.

4. Điều trị bằng phẫu thuật

Bệnh nhân có cơn động kinh có thể điều trị được bằng phẫu thuật hoặc động kinh kháng thuốc có chỉ định điều trị phẫu thuật và tốt nhất là tiến hành ở các trung tâm chuyên khoa.

5. Kích thích dây thần kinh phế vị

Điều trị bằng phương pháp kích thích dây phế vị kéo dài cho bệnh nhân trưởng thành có cơn động kinh cục bộ kháng thuốc gần đây được chấp nhận ở Mỹ và đây là phương pháp điều trị thay thế ở những bệnh nhân không thích hợp cho chỉ định phẫu thuật. Cơ chế tác dụng của phương pháp điều trị này chưa rõ. Tác dụng phụ chủ yếu là khàn giọng thoáng qua trong khi kích thích.

B. Các trường hợp đặc biệt

1. Cơn động kinh duy nhất

Ở những bệnh nhân này chỉ có một cơn động kinh duy nhất, thăm khám loại trừ nguyên nhân thực thể yêu cầu điều trị đặc biệt. Dùng thuốc chống động kinh điều trị dự phòng là không cần thiết trừ khi có cơn tái phát hoặc có nguyên nhân. Nguy cơ tái phát cơn là rất thay đổi ở các loại cơn khác nhau từ 30%- 70%. Không chẩn đoán động kinh dựa vào một cơn động kinh duy nhất. Nếu cơn động kinh xảy ra trong một bệnh cảnh nhất thời, thoáng qua như thiếu oxy não cấp thì chẩn đoán động kinh là không chính xác và điều trị dự phòng kéo dài bằng thuốc chống động kinh là không cần thiết.

---

[1] Không được sử dụng là thuốc lựa chọn đầu tiên; khi dùng thuốc phải theo dõi công thức máu thường xuyên (2- 4 tuần/lần). Chỉ sử dụng ở bệnh nhân có chọn lọc do nguy cơ thiếu máu bất sản tủy và suy gan.

[2] Dùng điều trị phối hợp trong động kinh cục bộ và toàn thể hóa thứ phát.

[3] Dùng điều trị phối hợp trong động kinh cục bộ.

2. Động kinh do cai rượu

Có thể có một hoặc nhiều cơn động kinh toàn thể co cứng - co giật xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi bỏ rượu sau một thời gian uống rượu nhiều, kéo dài. Nếu cơn động kinh có dấu hiệu thần kinh khu trú thì cần phải thận trọng vì thường có bất thường cấu trúc kèm theo mà chủ yếu là do chấn thương. Điều trị bằng thuốc chống động kinh là không cần thiết vì nó thường tự khỏi. Trạng thái động kinh rất ít khi xảy ra trong động kinh do bỏ rượu và thường kiểm soát tốt bằng cách thông thường. Sẽ không xảy ra cơn tái phát nếu bệnh nhân bỏ rượu.

3. Trạng thái động kinh co cứng- co giật

Nguyên nhân thường gặp nhất gây nên trạng thái động kinh là do không tuân thủ đúng chế độ điều trị chống co giật; các nguyên nhân khác bao gồm bỏ rượu, nhiễm khuẩn nội sọ hoặc ung thư, rối loạn chuyển hóa, dùng thuốc quá liều. Tỷ lệ tử vong của trạng thái động kinh có thể lên tới 20% và trong số bệnh nhân sống sót có tỷ lệ di chứng cao về thần kinh và tâm thần. Tiên lượng của trạng thái động kinh tùy thuộc vào khoảng thời gian từ khi bắt đầu trạng thái động kinh cho tới khi điều trị có hiệu quả.

Trạng thái động kinh là một cấp cứu nội khoa. Ngay lập tức phải làm thông thoáng đường thở và tiêm tĩnh mạch dung dịch dextrose 50% (25- 50ml) vì nếu co giật do hạ đường huyết thì sẽ có đáp ứng ngay. Nếu cơn giật vẫn còn tiếp tục thì tiêm tĩnh mạch 10 mg diazepam, trong 2 phút và có thể nhắc lại liều sau 10 phút nếu cần. (Rất nhiều tác giả hay dùng lorazepam tiêm tĩnh mạch 4 mg,nhắc lại liều sau 10 phút nếu cần hơn là dùng diazepam, cách này thích hợp trong nghiên cứu). Cách này thường có tác dụng trong việc dừng cơn trong thời gian ngắn nhưng thường gây suy hô hấp.

Sau đó truyền phenytoin tĩnh mạch (18- 20 mg/kg) với tốc độ 50 mg/phút cho dù cơn giật đã đáp ứng với diazepam hoặc lorazepam; điều này giúp cho cơn được kiểm soát kéo dài. Tốt nhất là tiêm thuốc tĩnh mạch nhưng cũng có thể pha trong dung dịch muối; thuốc sẽ bị kết tủa nếu pha trong dung dịch glucose. Do khi tiêm phenytoin nhanh có thể gây loạn nhịp tim vì cần thận trọng theo dõi điện tim. Hạ huyết áp cũng là một biến chứng của phenytoin, đặc biệt nếu đã dùng diazepam. Ở Mỹ, fosphenytoin được dùng để thay thế phenytoin, thuốc này sau khi vào máu qua đường tiêm tĩnh mạch chuyển nhanh chóng và hoàn toàn thành phenytoin. Vì fosphenytoin tương đương

với phenytoin nên liều lượng của hai thuốc như nhau; fosphenytoin hầu như không gây phản ứng tại vị tri truyền, có thể truyền trong tất cả các loại dịch truyền thông thường, và có thể truyền với tốc độ nhanh hơn (150 mg/phút). Fosphenytoin đắt và chưa được chấp nhận dùng cho trẻ em.

Nếu cơn giật vẫn tiếp tục thi dùng phenobarbital truyền tĩnh mạch chậm hoặc ngắt quãng với liều 10- 20 mg/kg. Suy hô hấp và hạ huyết áp là các biến chứng thường gặp và cần đề phòng, các biến chứng này cũng xảy ra khi dùng diazepam mặc dù ít gặp hơn. Nếu thất bại thì cần gây mê toàn thân với hô hấp hỗ trợ và giãn cơ. Truyền tĩnh mạch midazolam thay cho phenobarbital có thể không chế trạng thái động kinh kháng thuốc. Liều lượng 0,2mg/kg truyền tĩnh mạch tốc độ 0,05-0,2mg/kg/giờ. Sau khi trạng thái động kinh đã được kiểm soát thì bắt đầu dùng thuốc uống để kiểm soát cơn lâu dài và tìm nguyên nhân.

4. Các trạng thái động kinh không co giật

Trạng thái động kinh cơn vắng (cơn nhỏ) và trạng thái động kinh cơn cục bộ phức hợp được đặc trưng bởi thay đổi bất thường của trạng thái tâm thần, lú lẫn, giảm đáp ứng và trạng thái tự động. Điện não đồ rất có tác dụng trong việc chẩn đoán phân biệt giữa hai thể bệnh này. Điều trị ban đầu bằng truyền tĩnh mạch diazepam thường là có tác dụng cho dù là trạng thái động kinh cơn vắng hay trạng thái động kinh cơn cục bộ phức hợp, nhưng phenytoin, phenobarbital, carbamazepin và các thuốc khác có thể cần để kiểm soát trạng thái động kinh cơn cục bộ phức hợp.

CÁC NGUYÊN NHÂN THẦN KINH CỦA NGẤT

Thuật ngữ ngất được dùng để chỉ sự mất ý thức thoáng qua do giảm tưới máu não. Đặc điểm lâm sàng và nguyên nhân của ngất được nói chi tiết ở chương 9, tập I, ở phần này chỉ nói đến nguyên nhân thần kinh của ngất.

Ngất có thể xảy ra do hạ huyết áp tư thế trong rất nhiều bệnh cảnh thần kinh khi cung phản xạ bộ phận nhận cảm áp bị phá vỡ. Cắt ngang tủy và các bệnh tủy khác (như u tủy hoặc bệnh rỗng tủy) ở trên mức tủy lưng 6 gây nên hạ huyết áp tư thế cũng như tổn thương thân não trong rỗng hành tủy và u hố sau. Hạ huyết áp tư thế thường gặp trong giang mai thần kinh và trong bệnh thần kinh do biến chứng đái tháo đường. Các bệnh rễ và dây thần kinh khác có hạ huyết áp tư thế gồm hội chứng Guillain- Barré, thoái hóa dạng

tinh bột nguyên phát, bệnh dây thần kinh do porphyrin niệu cấp, và trong các ung thư biểu mô.

Các rối loạn thoái hóa nguyên phát của hệ thần kinh trung ương có thể dẫn đến rối loạn thần kinh thực vật riêng rẽ hoặc kết hợp với các rối loạn thần kinh khác như bệnh Parkinson, tổn thương bó tháp, tổn thương neuron đường vận động dưới, tổn thương tiểu não.

RỐI LOẠN CẢM GIÁC

Rối loạn cảm giác có thể là mất cảm giác hoặc cảm giác bất thường. Từ "tê", thường được bệnh nhân dùng để chỉ mất cảm giác nhưng đôi khi từ này có ý nghĩa khác và chủ quan của người bệnh cần được phân loại. Các cảm giác tự phát bất thường được gọi chung là dị cảm và cảm giác đau hoặc khó chịu gây ra bởi các kích thích nhẹ được gọi là loạn cảm.

Các triệu chứng cảm giác có thể do bệnh lý ở bất cứ vị trí nào của đường cảm giác trung ương hoặc ngoại biên. Tính chất, vị trí, cách khởi phát, hướng lan, ranh giới cảm giác cần được xác định và phát hiện các yếu tố làm tăng nặng, giảm nhẹ của triệu chứng. Các tính chất này và các triệu chứng kèm theo khác giúp cho xác định nguyên nhân gây rối loạn cảm giác cũng như nguyên nhân gây nên các dấu hiệu thực thể khác. Các triệu chứng hoặc dấu hiệu cảm giác có thể theo vùng chi phối của các dây ngoại biên hoặc các rễ. Rối loạn cảm giác ở nửa người hoặc một chi gợi ý một tổn thương trung ương. Rối loạn cảm giác ở ngọn chi của tứ chi gợi ý bệnh đa dây thần kinh, tổn thương tủy cổ hoặc thân não hoặc một rối loạn chuyển hóa như trong hội chứng tăng thông khí khi các triệu chứng này thoáng qua. Các rối loạn cảm giác thành cơn ngắn có thể là động kinh cảm giác hoặc nhồi máu não cũng như các rối loạn chuyển hóa. Ở bệnh nhân tổn thương tủy sống có thể có ranh giới rối loạn cảm giác. Phân ly cảm giác được đặc trưng bởi mất một số loại cảm giác này còn một số loại cảm giác khác. Các triệu chứng trên có thể gặp trong tổn thương trung ương hoặc ngoại biên và cần làm sáng tỏ trong bệnh cảnh lâm sàng cụ thể của bệnh nhân.

Cảm giác khách quan bình thường ở bệnh nhân có dấu hiệu cảm giác chủ quan không có nghĩa các triệu chứng cảm giác chủ quan là không có nguyên nhân. Các dấu hiệu cảm giác chủ quan thường xuất hiện trước các triệu chứng khách quan.

YẾU CƠ VÀ LIỆT

Liệt cơ có thể lâ do bệnh lý trung ương gây tổn thương các neuron I hoặc II của đường vận động; bệnh lý ngoại biên do tổn thương rễ, đám rối, hoặc dây thần kinh ngoại biên; bệnh lý bản vận động thần kinh cơ; số lượng hoặc bệnh lý của cơ. Thăm khám lâm sàng giúp định khu tổn thương và làm giảm các chẩn đoán phân biệt.

Yếu cơ do tổn thương neuron I của đường vận động được đặc trưng bằng tổn thương khu trú một số nhóm cơ kết hợp với tăng trương lực, tăng phản xạ gân xương và có phản xạ duỗi gan bàn chân. Vị trí tổn thương của neuron I đường vận động (bó tháp) có thể được chỉ ra bằng sự có mặt của các dấu hiệu lâm sàng khác hoặc bằng vị trí của liệt. Tổn thương neuron II của đường vận động gây liệt vận động với giảm trương lực cơ, mất phản xạ gân xương, không thay đổi phản xạ gan bàn chân trừ khi chính neuron của cung phản xạ gan bàn chân tổn thương. Có thể có co cơ cục bộ. Vị trí của liệt, thay đổi cảm giác là các dấu hiệu quan trọng trong chẩn đoán phân biệt giữa tổn thương rễ, đám rối, hoặc dây. Ở bệnh nhân tổn thương vận động thần kinh cơ, liệt phân bố rời rạc, thường thay đổi, không có rối loạn cảm giác. Trong các bệnh cơ liệt thường rõ ở gốc chi, không rối loạn cảm giác, không rối loạn cơ tròn và không giảm trương lực cơ, không mất phản xạ gân xương ít nhất là cho tới giai đoạn tiến triển.

THIẾU MÁU NÃO CỤC BỘ THOẢNG QUA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Có các yếu tố nguy cơ của bệnh mạch máu.
- Có thiếu hụt thần kinh khu trú khởi phát đột ngột.
- Các triệu chứng lâm sàng hồi phục hoàn toàn trong vòng 24 giờ.

Nhận định chung

Các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua được đặc trưng bằng các thiếu hụt thần kinh khu trú do thiếu máu não tồn tại dưới 24 giờ (thường dưới 1- 2 giờ). Khoảng 30% bệnh nhân đột quỵ trong tiền sử có các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua, điều trị các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua có ý nghĩa dự phòng đột quỵ. Tỷ lệ mắc đột quỵ không liên quan đến số lượng

hoặc thời gian của các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua nhưng tỷ lệ mắc đột quỵ tăng ở bệnh nhân thiếu máu não cục bộ thoảng qua bị tăng huyết áp hoặc đái tháo đường.

Căn nguyên

Một nguyên nhân quan trọng của thiếu máu não cục bộ thoảng qua là nghẽn mạch. Rất nhiều bệnh nhân thiếu máu não cục bộ thoảng qua do cục máu đông từ tim hoặc từ động mạch lớn ngoài sọ và cục máu đông đôi khi thấy ở động mạch võng mạc. Hơn nữa hiện tượng nghẽn mạch giải thích tại sao các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua ở các vùng khác nhau trong khu vực tưới máu của một động mạch lớn. Nguyên nhân cục máu đông từ tim bao gồm bệnh thấp tim, bệnh van hai lá, loạn nhịp tim, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, u nhầy nhĩ, hoặc biến chứng nhồi máu cơ tim vách. Bệnh nhân không có vách liên nhĩ và còn lỗ liên nhĩ thì có thể để cho cục nghẽn đi từ tĩnh mạch tới được não (cục nghẽn ngược). Một mảng loét trên thành mạch lớn đến não có thể gây cục máu đông. Vòng tuần hoàn phía trước, các thay đổi xơ vữa mạch xảy ra hầu hết là ở chỗ chia đôi của động mạch cảnh đoạn ngoài sọ và các thay đổi này có thể gây ra tiếng thổi. Một số bệnh nhân thiếu máu não cục bộ thoảng qua hoặc đột quỵ có thể thấy chảy máu cấp hoặc mới ở mảng xơ vữa, điều này có thể có ý nghĩa sinh lý bệnh. Các bệnh nhân AIDS có nhiều nguy cơ thiếu máu não cục bộ thoảng qua hoặc đột quỵ.

Một số các bất thường khác ít gặp hơn của mạch máu có thể gây thiếu máu não cục bộ thoảng qua gồm loạn sản xơ cơ hay gặp ở động mạch cảnh trong đoạn ở cổ; các bệnh viêm động mạch như viêm động mạch tế bào khổng lồ, lupus ban đỏ hệ thống, viêm đa động mạch, viêm mạch u hạt, giang mai mạch máu màng não. Hạ huyết áp có thể gây giảm tưới máu não nếu một động mạch lớn đoạn ngoài sọ hẹp đáng kể nhưng đây là nguyên nhân hiếm gặp gây thiếu máu não cục bộ thoảng qua.

Các nguyên nhân huyết học gây thiếu máu não cục bộ thoảng qua gồm đa hồng cầu, bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm, và hội chứng tăng độ nhớt của máu. Thiếu máu nặng cũng có thể gây các thiếu hụt thần kinh khu trú thoáng qua ở bệnh nhân có bệnh mạch máu não tồn tại từ trước.

Hội chứng đóng xi động mạch dưới đòn

Có thể gây thiếu máu não cục bộ thoảng qua của động mạch đốt sống thân nền. Hội chứng này xuất hiện khi có hẹp hoặc tắc khu trú ở đoạn từ gốc của động mạch dưới đòn đến chỗ xuất phát của động mạch đốt sống và như vậy máu bị đánh cắp từ động mạch đốt sống. Khi nghe thấy tiếng thổi ở

hố trên đòn, mạch hai bên không đều, huyết áp tâm thu hai tay chênh nhau trên 20 mmHg thì có giá trị hướng tới chẩn đoán hội chứng đóng si động mạch dưới đòn ở bệnh nhân thiếu máu não cục bộ thoảng qua của động mạch đốt sống thân nền.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Triệu chứng lâm sàng của thiếu máu não cục bộ thoảng qua rất thay đổi ở các bệnh nhân; dù sao các triệu chứng ở một bệnh nhân cụ thể có xu hướng ổn định theo từng thể. Khởi phát bệnh đột ngột và không báo trước, hồi phục nhanh thường trong vòng vài phút.

Nếu thiếu máu não cục bộ thoảng qua thuộc khu vực tưới máu của động mạch cảnh, triệu chứng thường gặp là yếu và nặng tay chân, mặt bên đối diện có thể phối hợp hoặc riêng rẽ. Rối loạn cảm giác cũng có thể xảy ra như một biểu hiện duy nhất của thiếu máu não cục bộ thoảng qua hoặc phối hợp với thiếu hụt vận động. Có thể có giảm vận động, nói khó, hoặc mất thị lực của mắt bên đối diện với bên giảm vận động. Trong cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua, khám sẽ thấy liệt, thay đổi cảm giác, tăng phản xạ gân xương hoặc phản xạ duỗi bàn chân, nói khó hoặc phối hợp của các triệu chứng này. Khi hết cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua, thăm khám lâm sàng không phát hiện thấy các dấu hiệu thần kinh nhưng có thể nghe thấy tiếng thổi ở động mạch cảnh, tiếng tim bất thường; các triệu chứng này gợi ý nguyên nhân của thiếu máu não cục bộ thoảng qua.

Thiếu máu não cục bộ thoảng qua thuộc khu vực động mạch đốt sống thân nền có thể có triệu chứng chóng mặt, loạng choạng, nhìn đôi, khó nuốt, nhìn mờ, dị cảm quanh miệng, yếu và rối loạn cảm giác ở một bên, hai bên hoặc xen kẽ giữa các bên của cơ thể. Các triệu chứng này có thể riêng rẽ hay phối hợp. Các cơn yếu hai chân đột ngột mà không đau đầu hoặc không mất ý thức có thể xảy ra liên quan với cử động của đầu.

Tiến triển tự nhiên của các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua rất thay đổi. Một số bệnh nhân sẽ có đột quỵ thực sự sau vài cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua, trong khi đó một số khác lại có các cơn thiếu máu não cục bộ thoảng qua thường xuyên hàng tuần, hàng tháng mà không có đột quỵ. Thiếu máu não cục bộ thoảng qua có thể xảy ra thành từng cơn trong một thời gian dài, hoặc có thể hết một cách tự phát. Nhìn chung thiếu máu não

cục bộ thoảng qua của động mạch cảnh hay có đột quỵ sau đó hơn là thiếu máu não cục bộ thoảng qua của động mạch thân nền đốt sống.

B. Chẩn đoán hình ảnh

CT scan sọ sẽ loại trừ được chảy máu não nhỏ hoặc u não có biểu hiện lâm sàng giống thiếu máu não cục bộ thoảng qua. Một số thăm dò không xâm lấn như siêu âm đã được phát triển để nghiên cứu tuần hoàn não và hình ảnh mạch máu lớn đến sọ. Siêu âm doppler mạch cảnh có tác dụng phát hiện hẹp động mạch cảnh trong nhưng chụp động mạch vẫn là phương pháp quan trọng để xem xét hệ thống mạch máu não. Chụp mạch cộng hưởng từ có thể phát hiện hẹp của mạch máu lớn nhưng không nhạy bằng chụp mạch. Vì vậy nếu CT scan sọ bình thường, không có nguyên nhân cục máu đông từ tim và nếu tuổi, tình trạng chung chỉ ra rằng bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao thì nên xem xét đến việc chụp động mạch cảnh hai bên để đánh giá nhồi máu não động mạch cảnh, siêu âm giúp sàng lọc bệnh nhân cho nghiên cứu.

C. Các xét nghiệm khác

Lâm sàng và xét nghiệm cần phải đánh giá được tăng huyết áp, bệnh tim, rối loạn huyết học, tăng mỡ máu, đái tháo đường, bệnh mạch máu ngoại biên. Xét nghiệm bao gồm công thức máu, đường máu lúc đói, cholesterol máu, huyết thanh chẩn đoán giang mai, điện tim, chụp tim phổi. Siêu âm tim với thuốc cản âm nếu có nguồn gốc ở tim, cấy máu nếu nghi ngờ viêm nội tâm mạc. Theo dõi điện tâm đồ nếu nghi ngờ có rối loạn nhịp tim kịch phát, thoáng qua.

Chẩn đoán phân biệt

Động kinh cũ có thể gây vận động bất thường hoặc hiện tượng cảm giác như giật chi, dị cảm, đau nhói, hay gặp hơn là yếu hoặc mất cảm giác. Nhìn chung là các triệu chứng lan lên (hành trình) theo các chi và có thể dẫn đến cơn co cứng, co giật toàn thể.

Đau đầu kiểu đau nửa đầue cổ điển dễ được xác định bằng các triệu chứng báo trước về thị giác, tiếp sau đó là nôn, đau đầu và sợ ánh sáng nhưng các trường hợp không điển hình thì cũng khó phân biệt. Tuổi của bệnh nhân và tiền sử (bao gồm cả tiền sử gia đình) có giá trị trong các trường hợp này. Bệnh nhân đau đầu kiểu đau nửa đầue thường có tiền sử các cơn đau từ tuổi thanh niên và các thành viên khác trong gia đình cũng có đau đầu tương tự.

Các thiếu hụt thần kinh khu trú có thể xảy ra trong hạ đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường dùng insulin hoặc uống thuốc hạ đường huyết.

Điều trị

Khi chụp mạch phát hiện hẹp động mạch nặng có thể phẫu thuật (hẹp 70- 99% đường kính lòng mạch) ở bên gây ra thiếu máu não thoảng qua của động mạch cảnh và có mảng xơ vữa tương đối nhỏ ở một nơi nào đó trong hệ thống mạch máu não thì điều trị phẫu thuật (cắt bỏ huyết khối trong lòng động mạch cảnh) làm giảm nguy cơ đột quỵ do động mạch cảnh cùng bên, đặc biệt ở những bệnh nhân có các cơn thiếu máu não thoảng qua khởi phát gần nhau (< 2 tháng). Điều trị phẫu thuật không được chỉ định cho những trường hợp hẹp nhẹ (< 30%); lợi ích không rõ ràng so với hẹp nặng có xơ vữa mạch lan tỏa trong sọ. Xem chương 11, tập I để rõ thêm.

Bệnh nhân có các cơn thiếu máu thoảng qua của động mạch cảnh mà không phẫu thuật được (không chụp mạch) hoặc bệnh mạch máu lan tỏa thì cần phải điều trị nội khoa. Tương tự, những bệnh nhân có các cơn thiếu máu não thoảng qua, động mạch đốt sống thân nền được điều trị nội khoa không có chỉ định chụp mạch trừ khi có bằng chứng lâm sàng có hẹp hoặc tắc động mạch cảnh hoặc động mạch dưới đòn.

Mục đích điều trị nội khoa là phòng ngừa các cơn thiếu máu não thoảng qua tiếp theo và đột quỵ. Cần phải bỏ hút thuốc lá, các nguyên nhân từ tim gây huyết khối, tăng huyết áp, viêm động mạch, đái tháo đường, tăng mỡ máu hoặc các rối loạn huyết học cần phải được điều trị thích hợp. Nếu thuốc chống đông được chỉ định để điều trị huyết khối từ tim thì cần phải dùng sớm miễn là không có chống chỉ định. Điều trị muộn không có lợi và việc lo ngại gây chảy máu ở vùng nhồi máu là không đúng vì nguy cơ cục máu đông phát triển lên trong tuần hoàn não là lớn hơn nếu không điều trị. Điều trị được bắt đầu bằng heparin tĩnh mạch (liều khởi đầu 5000- 10000 đơn vị và liều duy trì 1000- 2000 đơn vị trong 1 giờ tùy thuộc vào thời gian thromboplastin từng phần) trong khi đó warfarin được uống hàng ngày với liều 5- 15 mg tùy thuộc vào thời gian prothrombin. Có thể dùng aspirin (ngày 325 mg) thay thế ở những bệnh nhân rung nhĩ không do thấp để giảm nguy cơ đột quỵ.

Những bệnh nhân có các mảng xơ vữa mạch ở các mạch máu ngoài sọ hoặc trong sọ thì có chỉ định dùng thuốc chống huyết khối. Điều trị phụ thuộc vào tuổi của bệnh nhân, khả năng tuân thủ uống thuốc và các dịch vụ

y tế. Một số bác sỹ sử dụng các thuốc chống đông (ví dụ dùng warfarin, dùng heparin kèm cho tới khi liều của warfarin có tác dụng) trừ khi có chống chỉ định, dùng thuốc trong vòng 3- 6 tháng trước khi giảm liều và cuối cùng điều trị thay thế bằng aspirin trong 1 năm. Dù sao cũng không có bằng chứng thuyết phục về hiệu quả của thuốc chông đông. Một số bác sỹ khác dùng aspirin ngay từ đầu.

Bằng chứng có sức thuyết phục trong điều trị bằng aspirin là tác dụng chống kết dính tiểu cầu của nó. Các tiểu cầu kết dính và kết tập vào mảng xơ vữa loét và giải phóng ra hàng loạt các chất trung gian hóa học, trong đó có thromboxan, A2. Trong một nghiên cứu chỉ ra rằng điều trị bằng aspirin làm giảm đáng kể tần số cơn thiếu máu não thoáng qua và tỷ lệ đột quỵ và nhồi máu cơ tim ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Liều hàng ngày là 325 mg; liều cao hơn có thể có tác dụng hơn nhưng lại làm tăng tác dụng phụ trên dạ dày ruột. Dipyridamol không có tác dụng và khi điều trị kết hợp với aspirin cũng không có tác dụng phòng ngừa đột quỵ hơn so với điều trị bằng aspirin. Những bệnh nhân không dung nạp aspirin thì có thể dùng ticlopidin (một thuốc có tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu khác) với liều ngày 250 mg chia 2 lần, nhưng cần theo dõi chặt chẽ biến chứng giảm bạch cầu trung tính hoặc mất bạch cầu hạt.

Trong những năm gần đây nhiều bệnh nhân có những cơn thiếu máu não thoáng qua có tổn thương hẹp ở đoạn xa của động mạch cảnh trong hoặc ở gốc của động mạch não giữa được phẫu thuật làm cầu nối động mạch trong và ngoài sọ. Dù sao đi nữa lợi ích của phương pháp điều trị phẫu thuật cần được chứng minh trong những nghiên cứu có đối chứng tiếp theo.

ĐỘT QUỴ

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Khởi phát đột ngột của các thiếu sót thần kinh
- Bệnh nhân thường có tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh van tim hoặc xơ vữa mạch.
- Các dấu hiệu thần kinh đặc biệt phản ánh vùng não bị tổn thương.

Nhận định chung

Ở Mỹ, đột quỵ vẫn là nguyên nhân đứng hàng thứ ba gây tử vong mặc dù tỷ lệ đột quỵ có giảm trong vòng 30 năm qua. Lý do chính xác gây giảm tỷ lệ

đột quỵ chưa biết rõ nhưng có lẽ ý thức về các yếu tố nguy cơ (tăng huyết áp, đái tháo đường, tăng mỡ máu, hút thuốc, bệnh tim, AIDS, lạm dụng thuốc, nghiện rượu, tiền sử gia đình có đột quỵ) và các biện pháp dự phòng, việc giám sát yếu tố nguy cơ cao làm giảm tỷ lệ đột quỵ. Bệnh nhân đã bị đột quỵ lần sau dễ bị đột quỵ nặng hơn.

Theo sinh bệnh học đột quỵ được chia thành nhồi máu (nghẽn mạch hoặc lấp mạch) và chảy máu, các tiêu chuẩn lâm sàng để chẩn đoán phân biệt hai thể này được nhấn mạnh. Dù sao trên lâm sàng cũng khó mà phân biệt hai thể này.

1. NHỒI MÁU NÃO Ổ KHUYẾT

Nhồi máu não ổ khuyết là các tổn thương nhỏ (thường < 5 mm đường kính) phân bố ở các động mạch xiên ngắn ở hạch nền, cầu não, tiểu não, cánh trước của bao trong và ít gặp hơn là ở vùng chất trắng sâu của não. Nhồi máu não ổ khuyết thường do kiểm soát tăng huyết áp kém hoặc kiểm soát đái tháo đường kém và thấy trong vài hội chứng lâm sàng bao gồm tổn thương đơn thuần vận động hoặc cảm giác bên đối diện, thất điều cùng bên với liệt nhẹ và nói khó kết hợp với vụng về tay. Các thiếu sót thần kinh có thể tiến triển trong vòng 24- 36 giờ trước khi ổn định.

Nhồi máu não ổ khuyết đôi khi có thể nhìn thấy trên CT scan là các vùng giảm tỷ trọng nhỏ, như đục lỗ nhưng ở một số bệnh nhân khác không nhìn thấy bất thường trên CT scan. Trong một số trường hợp bệnh cảnh lâm sàng của bệnh nhân gợi ý nhồi máu não ổ khuyết nhưng trên CT scan lại là nhồi máu não bán cầu nặng.

Các thiếu sót thần kinh do nhồi máu não ổ khuyết có tiên lượng hồi phục tốt với hồi phục từng phần hay hoàn toàn trong 4- 6 tuần ở rất nhiều trường hợp.

2. NHỒI MÁU NÃO

Huyết khối mạch hoặc nghẽn mạch làm tắc một mạch máu lớn gây nên nhồi máu não. Nguyên nhân của nhồi máu não là hậu quả của thiếu máu não thoảng qua (xem ở trên) và xơ vữa của các động mạch não. Các thiếu sót thần kinh phụ thuộc vào tổn thương ở mạch não và tưới máu bù. Nhồi máu não làm giải phóng các chất kích thích và các neuropeptid có thể làm cho ion calci vào trong tế bào thần kinh gây chết tế bào và tăng thiếu hụt thần kinh

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Khởi phát thường đột ngột, sau đó rất ít tiến triển trừ khi do phù não. Thăm khám lâm sàng thường là bao gồm khám tim và nghe ở vùng động mạch dưới đòn và động mạch cảnh để phát hiện tiếng thổi.

1. Tắc trong hệ thống động mạch cảnh

Tắc động mạch mắt hầu như là không có triệu chứng trong đa số các trường hợp vì hệ thống mạch nối phong phú trong nhãn cầu nhưng nghẽn mạch thoáng qua của động mạch mắt gây mù thoáng qua, mất thị giác đột ngột và ngắn ở một mắt.

Tắc phần xa của động mạch não trước tới chỗ nối với động mạch thông trước gây yếu và mất cảm giác vỏ não ở chân bên đối diện và đôi khi yếu nhẹ tay đặc biệt ở gốc. Có thể có phản xạ cầm nắm, cứng loạn trương lực ở bên đối diện và mất ý chí (thiếu tính chủ động) hoặc không phân biệt thân mình. Tiểu tiện không tự chủ là triệu chứng không phải là ít gặp đặc biệt nếu như có rối loạn hành vi tác phong và rối loạn trí nhớ. Tắc động mạch não trước một bên từ gốc cho đến chỗ nối với động mạch thông trước thì nhìn chung là được tưới bù tốt từ động mạch bên đối diện.

Tắc động mạch não giữa dẫn tới liệt nửa người, mất cảm giác bên đối diện và bán manh đồng danh (ví dụ mất thị lực ở một nửa thị trường cân đối hai bên) với hai mắt nhìn về bên tổn thương. Nếu tổn thương bán cầu ưu thế thì có thất ngôn toàn bộ. Đặc điểm lâm sàng này không thể phân biệt với tắc động mạch cảnh trong. Tắc các nhánh của động mạch cảnh trong có thể gây phù não mạnh dần đến u ám, ngủ gà và hôn mê trong trường hợp nặng. Tắc các nhánh khác nhau của động mạch não giữa dẫn tới khó diễn đạt và liệt nửa người bên đối diện và mất cảm giác của tay, mặt và đôi khi của cả chân. Tắc nhánh sau của động mạch não giữa gây ra khó nói tiếp nhận (thất ngôn Wernicke) và bán manh đồng danh. Tổn thương ở bán cầu không ưu thế thì lời nói và hiểu lời không bị ảnh hưởng nhưng có thể có tình trạng lú lẫn, vong hành mặc áo, mất định hướng không gian, thời gian.

2. Tắc động mạch thân nền đốt sống

Tắc động mạch não sau có thể gây nên hội chứng đồi thị với các triệu chứng rối loạn cảm giác nửa người bên đối diện, đau tự phát và tăng cảm giác đau. Thường có bán manh đồng danh nhẹ và thoáng qua, liệt nửa người.

Tùy thuộc vào vị trí tổn thương và tưới bù mà mức độ của các triệu chứng thay đổi và có thể có các triệu chứng khác gồm các vận động tự phát và mù đọc, Tắc động mạch chinh ở chỗ tách ra của nhánh xiên có thể dẫn tới bán manh.

Tắc ở phía tận của động mạch đốt sống, phía dưới chỗ xuất phát của động mạch tủy sống trước và động mạch tiểu não sau có thể không có triệu chứng trên lâm sàng do được tưới bù bằng động mạch đốt sống bên kia. Nếu động mạch đốt sống còn lại bị nhỏ bẩm sinh hoặc bị vữa xơ nặng thi sẽ có triệu chứng lâm sàng giống như tắc động mạch sống nền trừ khi được tưới bù từ tuần hoàn phía trước qua đa giác Willis. Khi các động mạch nhỏ cạnh giữa tách từ động mạch đốt sống bị tắc sẽ gây liệt nửa người và mất cảm giác bên đối diện và liệt các dây thần kinh sọ cùng bên ngang mức tổn thương. Tắc động mạch tiểu não sau dưới hoặc tắc động mạch đốt sống trước khi tách ra nhánh động mạch tiểu não sau dưới thì gây mất cảm giác gai đối cùng bên kể cả mặt, tổn thương dây IX, X, thất điều chân tay và hội chứng Horner.

Tắc hai động mạch sống hoặc động mạch thân nền gây nên hôn mê với đồng tử co nhỏ, liệt mềm tứ chi và mất cảm giác, tổn thương nhiều dây thần kinh sọ. Tắc một phần động mạch thân nền có thể nhìn đôi, mất thị lực, chóng mặt, nói khó, thất điều, yếu và rối loạn cảm giác một hay nhiều chi, liệt các dây sọ riêng rẽ. Ở bệnh nhân liệt nửa người do tổn thương cầu não thì hai mắt thường nhìn về bên liệt,trong khi đó những bệnh nhân tổn thương bán cầu hai mắt thường nhìn về bên lành.

Tắc bất cứ nhánh chính nào của các động mạch tiểu não đều gây ra chóng mặt, nôn, buồn nôn, rung giật nhãn cầu, thất điều ở chi cùng bên, mất cảm giác gai đối bên chi đối diện. Nếu tổn thương động mạch tiểu não trên thì cảm giác gai đối của nửa mặt bên đối diện mất; nếu tắc động mạch tiểu não trước dưới gây mất cảm giác gai đối cùng bên kể cả mặt, thường có liệt mặt và điếc tai cùng bên. Nhồi máu tiểu não rộng có thể gây hôn mê, tụt hạch nhân tiểu não và tử vong.

3. Hôn mê

Nhồi máu não dù là ở khu vực động mạch cảnh hay động mạch thân nền đốt sống cũng có thể gây hôn mê. Ví dụ nhồi máu não ở một bán cầu có thể gây phù não làm ảnh hưởng đến chức năng của bán cầu não kia hoặc của thân não và gây hôn mê. Tương tự như thế hôn mê cũng xảy ra khi nhồi máu thân não hai bên ảnh hưởng đến cấu tạo lưới và điều này cũng xảy ra khi thân não bị ép sau nhồi máu tiểu não.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X quang tim phổi có thể phát hiện tim to hoặc vôi hóa ở van tim; nếu có hình ảnh ung thư phổi thì các dấu hiệu thần kinh thường là do di căn hơn là do đột quỵ. Chụp CT scan sọ (không tiêm thuốc cản quang) là quan trọng trong việc loại trừ chảy máu não, nhưng có thể không phân biệt được nhồi máu não và u não. Chụp CT scan có giá trị hơn chụp cộng hưởng từ trong giai đoạn cấp vì chụp CT scan nhanh hơn và chảy máu não không dễ phát hiện trên cộng hưởng từ trong 48 giờ đầu. Một số bệnh nhân cần phải siêu âm Doppler mạch cảnh, cộng hưởng từ não và cộng hưởng từ mạch, chụp mạch.

C. Các xét nghiệm khác

Bao gồm công thức máu, tốc độ máu tăng, đường máu, huyết thanh chẩn đoán giang mai. Kháng thể kháng phospholipid thúc đẩy hình thành huyết khối và làm tăng tỷ lệ đột quỵ.

Tương tự như thế, tăng nồng độ cholesterol và lipid có thể làm tăng nguy cơ đột quỵ do huyết khối. Điện tim giúp phát hiện các loạn nhịp tim hoặc nhồi máu cơ tim mới mà đây là nguyên nhân của cục máu đông. Cấy máu cần được tiến hành nếu nghi ngờ viêm nội tâm mạc, siêu âm tim nếu nghi ngờ bệnh tim và theo dõi điện tâm đồ Holter nếu nghi ngờ có các cơn rối loạn nhịp tim kịch phát. Chọc dịch não tủy thường là không cần thiết nhưng có thể có tác dụng nếu chẩn đoán chưa rõ ràng; nên làm sau khi chụp CT scan.

Điều trị

Nếu các triệu chứng thần kinh tiến triển qua nhiều phút nhiều giờ thì liệu pháp heparin có thể có tác dụng trong việc hạn chế hoặc ngăn chặn các tổn thương tiến triển. Do các dấu hiệu tiến triển của nhồi máu não có thể nhầm với chảy máu não nên cần phải loại trừ chảy máu não trước khi dùng heparin bằng CT scan hoặc bằng chụp mạch.

Điều trị tiêu huyết khối bằng đường tĩnh mạch với các chất hoạt hóa tái tổng hợp plasminogen mô (0,9 mg/kg tối đa là 90mg tiêm tĩnh mạch trong 1 phút đầu 10%, số còn lại truyền tĩnh mạch trong 1 giờ) có tác dụng giảm các triệu chứng thần kinh ở những bệnh nhân có sàng lọc không có các bằng chứng của chảy máu não trên CT scan và điều trị trong 3 giờ đầu sau đột quỵ nhồi máu não, điều trị muộn hơn không được chứng minh về hiệu quả hoặc tính an toàn. Các chống chỉ định của phương pháp điều trị này là mới có chảy máu, nguy cơ chảy máu cao (ví dụ điều trị bằng chống đông) tiêm ở

vị trí không thể ép được, và huyết áp tâm thu trên 185 mmHg hoặc huyết áp tâm trương trên 110 mmHg.

Các điều trị sớm khác của đột quỵ bao gồm các biện pháp hỗ trợ chung.

Trong giai đoạn cấp có phù não mạnh làm tăng các triệu chứng tăng áp lực nội sọ, tăng các dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc hội chứng thoát vị não. Corticosteroid được dùng để giảm phù não do vận mạch. Prednisolon (tối đa 100 mg/ngày) hoặc dexamethason (16 mg/ngày) có thể được sử dụng nhưng những bằng chứng về tác dụng của corticosteroid còn đang tranh cãi. Các thuốc lợi niệu tăng thẩm thấu cũng được sử dụng để làm giảm phù não nhưng cũng có rất ít bằng chứng về tác dụng kéo dài. Các cải thiện trên lâm sàng trong điều trị bằng thuốc giãn mạch như là papaverin cũng rất hạn chế. Các biện pháp làm tăng hoặc giảm carbon dioxid máu đều không có tácdụng. Các barbiturat có tác dụng làm giảm trao đổi chất và giảm nhu cầu năng lượng của tế bào thần kinh và đã được báo cáo là có tác dụng phục hồi chức năng của tế bào thần kinh trong thực nghiệm; dù sao đi nữa tác dụng của thuốc ở người chỉ trên thực nghiệm. Nỗ lực làm hạ huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp trong giai đoạn cấp của đột quỵ là không nên vì làm mất cơ chế tự điều chỉnh của não và huyết áp thấp có thể làm cho vùng nhồi máu não nặng thêm.

Thuốc chống đông không có tác dụng ở những bệnh nhân nhồi máu não đã ổn định ngoại trừ cục máu đông có nguồn gốc từ tim. Điều trị được bắt đầu bằng heparin đồng thời với warfarin. Mục đích của điều trị là đạt được tỷ lệ quốc tế bình thường cho thời gian prothrombin là 3:4. Nếu trên phim CT scan không có dấu hiệu chảy máu và dịch não tủy trong thì dùng thuốc chống đông ngay không được chậm trễ. Một số bác sỹ đợi 2- 3 ngày trước khi điều trị chống đông chụp lại CT scan nếu không có các dấu hiệu chuyển dạng chảy máu mới dùng chống đông.

Các nghiên cứu ban đầu gợi ý các thuốc chẹn kênh calci như nimodipin (cứ 6 giờ uống 30 mg, trong 4 tuần) làm giảm các dấu hiệu thần kinh do nhồi máu não và giảm được tỷ lệ tử vong và tỷ lệ tàn tật. Chẹn glutamat, một chất dẫn truyền thần kinh có tác dụng kích thích, làm giảm sự nhạy cảm của tế bào thần kinh trung ương với nhồi máu não. Receptor của glutamat là N- methyl-D- aspartat (NMDA) gắn với các kênh có thể cho phép calci thấm qua, các nghiên cứu trên động vật đã chỉ ra rằng chất đối kháng đặc hiệu của receptor NMDA làm giảm kích thước vùng nhồi máu nặng. Vai trò của các phương pháp điều trị trên ở người đang được nghiên cứu.

Điều trị phục hồi chức năng có vai trò quan trọng ở những bệnh nhân có liệt vận động. Vận động thụ động ở giai đoạn sớm sẽ để phòng được co cứng về sau. Khi sự hợp tác tăng lên và có một vài dấu hiệu phục hồi, vận động chủ động tăng lên và phối hợp. Trong tất cả các trường hợp vận động sớm và phục hồi chức năng một cách chủ động là quan trọng. Điều trị bằng lao động có thể cải thiện được tinh thần và vận động trong khi đó điều trị bằng ngôn ngữ có tác dụng ở những bệnh nhân khó nói. Khi liệt vận động nặng và kéo dài thì dụng cụ trợ giúp như nẹp chân, dây kéo ngón cái, khung đỡ, gậy có thể giúp bệnh nhân cử động, cung cấp các trợ giúp khác hàng ngày có thể cải thiện chất lượng cuộc sống.

Tiên lượng

Tiên lượng sống sót sau nhồi máu não tốt hơn sau chảy máu não hoặc chảy máu dưới nhện. Hiệu quả điều trị trong giai đoạn cấp đòi hỏi bắt đầu điều trị trong vòng 3 giờ sau khởi phát, vì vậy tiên lượng phụ thuộc vào thời gian từ khi khởi phát đột quỵ cho đến khi đưa bệnh nhân vào viện. Mất ý thức sau nhồi máu não có nghĩa là tiên lượng xấu hơn các trường hợp khác. Sự lan rộng của nhồi máu não ảnh hưởng đến khả năng phục hồi chức năng. Bệnh nhân nhồi máu não có nguy cơ cao bị nhồi máu não lần sau và nhồi máu cơ tim.

3. CHẢY MÁU NÃO (CMN)

Chảy máu não nguyên phát ở những bệnh nhân không có các bất thường về mạch máu trên phim chụp mạch (ví dụ như dị dạng mạch) thường là do tăng HA. Cơ sở sinh bệnh học của CMN có lẽ do sự có mặt của những dị dạng mạch nhỏ của các mạch máu nhỏ đường kính 100- 300 μm ở bệnh nhân tăng HA. CMN do tăng HA thường là ở các hạch nền, các vị trí khác như cầu não, đồi thị, tiểu não và chất trắng ít gặp hơn. Chảy máu não có thể có máu vào não thất hoặc khoang dưới nhện và khi đó thường xảy ra đột ngột, không có dấu hiệu báo trước và thường xảy ra khi đang làm việc.

Ngoài tăng huyết áp, chảy máu não không do chấn thương có thể xảy ra ở những bệnh nhân có rối loạn về huyết học hoặc đông máu chảy máu (ví dụ như bệnh bạch cầu, giảm tiểu cầu, hemophilia, đông máu rải rác nội mạch) điều trị bằng thuốc chống đông, bệnh gan, bệnh bột mạch não, và u não nguyên phát hoặc thứ phát. Chảy máu dưới nhện do phình động mạch não

hoặc dị dạng thông động tĩnh mạch (xem ở dưới) có thể có máu tụ ở nhu mô não. Trong một số trường hợp chảy máu não không tìm thấy nguyên nhân.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khoảng một nửa số bệnh ở chảy máu não bán cầu ý thức bị mất hoặc bị rối loạn ngay từ đầu. Nôn rất hay gặp trong khởi phát của chảy máu não, đôi khi có đau đầu. Sau đó sẽ có các dấu hiệu thần kinh khu trú, tùy thuộc vào vị trí chảy máu. Ở bệnh nhân chảy máu não tăng huyết áp, các dấu hiệu thần kinh khu trú xuất hiện rất nhanh là liệt hoặc yếu nửa người. Rối loạn cảm giác nửa người thường có ở những bệnh nhân chảy máu não sâu. Ở bệnh nhân chảy máu thể vân có thể có mất phối hợp liếc ngang. Ở bệnh nhân chảy máu đồi thị có thể có mất phối hợp liếc ngang, liếc dọc và mất cân xứng của đồng tử hai bên.

Chảy máu tiểu não có thể khởi phát đột ngột với nôn, buồn nôn, chóng mặt, đau đầu và mất ý thức, có thể tử vong trong vòng 48 giờ. Ít gặp hơn là khởi phát từ từ từng nấc hoặc tiến triển chậm- các đặc điểm lâm sàng này gợi ý tổn thương tiểu não rộng. Ở các trường hợp này khám có thể thấy mất phối hợp liếc ngang về bên tổn thương; đồng tử co nhỏ; liệt nửa người bên đối diện; liệt mặt ngoại biên; thất điều; rối loạn hô hấp; có thể phối hợp nhiều triệu chứng trên một bệnh nhân.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) sọ não (không tiêm thuốc cản quang) là quan trọng không chỉ để chẩn đoán xác định CMN mà còn để việt vị trí và kích thước khối máu tụ. Đối với chảy máu não trong 48 giờ đầu chụp CLVT có giá trị hơn chụp cộng hưởng từ. Nếu tình trạng bệnh nhân cho phép thì có thể tiến hành chụp mạch não để phát hiện phình động mạch hoặc dị dạng thông động tĩnh mạch (xem phần dưới).

C. Các xét nghiệm khác

Xét nghiệm công thức máu, đếm số lượng tiểu cầu, thời gian máu chảy, thời gian prothrombin và thời gian thromboplastion từng phần, chức năng gan thận có thể phát hiện nguyên nhân tiềm năng của CMN. Chống chỉ định chọc dịch não tủy vì có thể gây ra hội chứng thoát vị não ở bệnh nhân có khối máu tụ lớn, và chụp cắt lớp vi tính sọ não là phương pháp rất tốt cho chẩn đoán CMN.

Điều trị

Điều trị thần kinh nhìn chung là điều trị bảo tồn và hỗ trợ cho dù ở bệnh nhân có tiên lượng nặng, có dấu hiệu thần kinh khu trú nặng nề, có các dấu hiệu chèn ép thân não. Dù sao đi nữa đối với tụ máu nông ở bề mặt trong chất trắng gây hiệu ứng khối choán chỗ, dọa tụt kẹt thì phẫu thuật có tác dụng. Ở bệnh nhân chảy máu tiểu não có chỉ định phẫu thuật cấp cứu lấy máu tụ để phòng diễn biến xấu có thể gây tử vong, và điều trị ngoại khoa thường cho kết quả tốt. Ngoài ra tùy theo nguyên nhân mà điều trị thích hợp.

4. CHẢY MÁU DƯỚI MÀNG NHỆN (CMDMN)

CMDMN chiếm 5- 10% các trường hợp đột quỵ. Nguyên nhân thường gặp của CMDMN là phình động mạch hoặc dị dạng thông động-tĩnh mạch nhưng cũng có tới 20% trường hợp CMDMN không tìm thấy nguyên nhân.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

CMDMN có bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng. Khởi phát của CMDMN là đau đầu đột ngột, dữ dội. Tiếp sau đó là nôn hoặc buồn nôn và mất ý thức hoặc rối loạn ý thức thoáng qua hoặc tiến triển nặng dẫn tới hôn mê sâu và tử vong. Nếu bệnh nhân tỉnh lại thì thường ở trong trạng thái lú lẫn hoặc vật vã, và có thể có các triệu chứng khác do thay đổi trạng thái tâm thần. Thăm khám thần kinh sẽ thấy gáy cứng và các dấu hiệu kích thích màng não khác, trừ khi bệnh nhân hôn mê sâu. Đôi khi có các dấu hiệu thần kinh khu trú, các dấu hiệu này có thể gợi ý vị trí tổn thương.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cắt lớp sọ não cần được tiến hành ngay để chẩn đoán xác định và giúp cho chẩn đoán nguyên nhân. Chụp cắt lớp sọ não có giá trị hơn chụp cộng hưởng từ vì nó cho kết quả nhanh hơn và nó cho chẩn đoán CMDMN nhạy hơn trong 24 giờ đầu. Khi không thấy bất thường trên phim chụp cắt lớp ở những bệnh nhân nghi ngờ CMDMN thì cần phải tiến hành chọc dịch não tủy trước khi loại trừ CMDMN. Chụp mạch não có thể được tiến hành để tìm nguyên nhân gây chảy máu. Không được chụp mạch ở những bệnh nhân đang trong tình trạng chưa thể phẫu thuật được. Nhìn chung cần phải

chụp động mạch cảnh và động mạch đốt sống hai bên vì thường có nhiều phình động mạch và dị dạng thông động tĩnh mạch có nhiều mạch nuôi. Chụp mạch cộng hưởng từ cũng có thể cho phép thấy các bất thường trên của mạch nhưng chụp xâm nhập có độ nhạy cao hơn.

Điều trị

Bệnh nhân ngủ gà hoặc hôn mê thì điều trị như bệnh nhân hôn mê. Bệnh nhân tỉnh phải nằm tại giường, tránh gắng sức và căng thẳng, điều trị giảm đau và nhuận tràng. Nếu có tăng huyết áp thì phải hạ huyết áp từ từ nhưng huyết áp tâm trương không nên hạ thấp dưới 100 mmHg. Phenytoin được dùng để dự phòng động kinh. Chỉ định điều trị ngoại khoa cho dị dạng thông động tĩnh mạch và phình động mạch.

5. PHÌNH ĐỘNG MẠCH NỘI SỌ

Phình động mạch hình túi (hình quả) thường ở chỗ chia đôi của động mạch và thường gặp ở người trưởng thành hơn ở trẻ em, thường có nhiều túi phình ở một bệnh nhân (20% các trường hợp) và không có triệu chứng. Có thể có thận đa nang và hẹp quai động mạch chủ. Hầu hết các phình động mạch đều ở phần trước của đa giác Willis, đặc biệt là ở động mạch thông trước và động mạch thông sau, ở chỗ chia đôi của động mạch não giữa, và ở chỗ chia đôi của động mạch cảnh trong.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các phình động mạch não có thể gây ra các dấu hiệu thần kinh khu trú do chèn ép vào các cấu trúc xung quanh. Nhưng đa số các phình động mạch não đều không có triệu chứng hoặc chỉ có các triệu chứng không đặc hiệu cho tới khi túi phình vỡ gây CMDMN. Thường có rất ít các dấu hiệu thần kinh khu trú ở bệnh nhân CMDMN nhưng khi có các dấu hiệu thần kinh khu trú này liên quan với cả khối máu tụ và với cả nhồi máu não trong khu vực tưới máu của mạch máu có phình động mạch vỡ. Liệt nửa người hoặc các dấu hiệu thần kinh khu trú khác có thể xảy ra sau 4- 14 ngày do co thắt mạch ở vùng lân cận phình động mạch vỡ. Cơ chế gây co thắt mạch chưa rõ nhưng có lẽ do nhiều yếu tố, co thắt mạch gây nên nhồi máu não và làm nặng thêm các triệu chứng tăng áp lực nội sọ. Não úng thủy bán cấp do cản trở lưu thông dịch não tủy có thể xảy ra sau 2 tuần làm cho diễn biến lâm sàng xấu đi, điều trị bằng dẫn lưu não thất.

Ở một số bệnh nhân trước khi chảy máu do vỡ phình động mạch vài giờ hoặc vài ngày có một số lượng máu rất nhỏ rò qua chỗ phình gây nên các triệu chứng "rò báo trước". Các triệu chứng này là đau đầu, đôi khi buồn nôn, gáy cứng nhưng nguyên nhân của các triệu chứng này thường không được phát hiện ra cho tới khi xảy ra chảy máu.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Nhìn chung chụp cắt lớp sọ não cũng có thể chẩn đoán xác định CMDMN nhưng đôi khi chụp cắt lớp cho hình ảnh bình thường. Chụp mạch não (mạch cảnh và mạch đốt sống hai bên) để phát hiện vị trí, kích thước tổn thương, nhiều túi phình và đôi khi thấy được hình ảnh xác định bằng chụp cắt lớp sọ não hoặc bằng chọc dịch não tủy mà trên phim chụp mạch bình thường thì cần phải tiến hành chụp mạch lại sau 2 tuần vì trên phim chụp lần đầu có thể có co thắt mạch làm bỏ qua chẩn đoán phình động mạch.

C. Các xét nghiệm khác

Dịch não tủy có máu không đông. Điện não đôi khi phát hiện được vị trí chảy máu nhưng thường là thấy bất thường lan tỏa trên bản ghi. Điện tim có thể phát hiện các rối loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim. Xét nghiệm bạch cầu ở máu ngoại biên, đường niệu cũng là các xét nghiệm thường làm.

Điều trị

Mục đích chính của điều trị là ngăn ngừa chảy máu tiến triển. Điều trị triệt để là phẫu thuật kẹp cuống túi phình. Nếu không thể phẫu thuật được, điều trị nội khoa như CMDMN trong khoảng 6 tuần và sau đó vận động dần dần. Điều trị nội mạch bằng các nhà điện quang can thiệp đôi khi được tiến hành cho các túi phình không phẫu thuật được.

Nguy cơ chảy máu tái phát cao nhất trong vài ngày đầu sau chảy máu; khoảng 20% sẽ chảy máu tái phát trong 2 tuần và 40% trong vòng 6 tháng. Đã có các thuốc để làm giảm các nguy cơ này. Điều trị bằng các thuốc chống tiêu fibrin như aminocaproic acid trong 14 ngày đầu làm giảm chảy máu tái phát nhưng lại làm tăng biến chứng nhồi máu não, vì vậy tỷ lệ tử vong và mức độ di chứng ở số bệnh nhân sống sót không thay đổi. Vì vậy phẫu thuật sớm (trong 2 ngày đầu) là rất có hiệu quả cho các trường hợp phẫu thuật được. Các thuốc chẹn kênh calci giúp làm giảm hoặc đẩy lùi co thắt mạch trong thực nghiệm. Nimodipin làm giảm tỷ lệ nhồi máu não do co thắt mạch mà không gây ra tác dụng phụ. Liều của nimodipin là cứ 4 giờ dùng 60 mg

trong vòng 21 ngày. Sau phẫu thuật túi phình, co thắt mạch triệu chứng có thể được điều trị bằng tăng thể tích nội mạch, gây ra tăng huyết áp hoặc nong mạch co thắt bằng bóng.

Với các phình động mạch chưa vỡ có triệu chứng thì thái độ điều trị thích hợp nhất là phẫu thuật, còn với các phình động mạch nhỏ không có triệu chứng phát hiện tình cờ qua chụp mạch thì chỉ phẫu thuật khi kích thước túi phình trên 5mm. Tiến triển tự nhiên của phình động mạch chưa vỡ không xác định được.

6. DỊ DẠNG THÔNG ĐỘNG TĨNH MẠCH (ARTERIO-VENOUS MALFORMATIONS-AVM)

AVM là dị tật mạch máu bẩm sinh do sự phát triển bất thường tại chỗ của đám rối mạch nguyên thủy làm cho động mạch thông với tĩnh mạch không qua hệ thống mao mạch. Kích thước của AVM rất thay đổi, có thể rất lớn được nuôi dưỡng bằng nhiều mạch máu làm tổn thương một phần não, có thể là rất nhỏ đến mức khó phát hiện trên phim chụp mạch, trên phẫu thuật hoặc trên mổ tử thi. Khoảng 10% các trường hợp AVM có phình động mạch kèm theo, trong khi có 1- 2% bệnh nhân phình động mạch có AVM kèm theo. Biểu hiện lâm sàng có thể liên quan với xuất huyết từ dị dạng hoặc từ chỗ phình hoặc do nhồi máu não. Các triệu chứng còn có thể do tổ chức não quanh AVM bị đè đẩy, chèn ép và xơ hóa do bị chèn ép và thiếu máu. Ngoài ra não úng thủy thể thông hoặc tắc và dẫn đến triệu chứng.

Bệnh cảnh lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Tổn thương trên lều

Hầu hết AVM ở trên lều thường ở trong khu vực của động mạch não giữa. Triệu chứng đầu tiên gồm chảy máu ở 30- 60% trường hợp, động kinh 20- 40%, đau đầu 5- 25% và các triệu chứng khác 10- 15% các trường hợp. Tới 70% các AVM có chảy máu vài lần trong tiến triển tự nhiên, chảy máu thường xảy ra trước 40 tuổi. Mức độ chảy máu không liên quan đến vị trí AVM hoặc giới của bệnh nhân nhưng các AVM nhỏ chảy máu nhiều hơn AVM lớn. Các AVM đã chảy máu một lần thì hầu như sẽ chảy máu lại. Chảy máu do AVM thường là ấy lệch vị trí.

Ở bệnh nhân không có biểu hiện chảy máu, phim chụp cắt lớp hoặc cộng hưởng từ sẽ phát hiện các bất thường, và cộng hưởng từ sẽ phát hiện các chảy máu cũ hoặc mới mà không có triệu chứng. Chụp mạch để biết giải phẫu chi tiết của AVM đặc biệt khi đặt ra vấn đề điều trị phẫu thuật.

C. Các xét nghiệm khác

Điện não đồ được chỉ định ở các bệnh nhân động kinh và có thể thấy sóng bất thường khu trú thành ổ hoặc ở bên bán cầu có AVM. Khi có bất thường điện não như trên cần chỉ định chụp cắt lớp sọ não.

Điều trị

Điều trị phẫu thuật để ngăn ngừa chảy máu tiến triển là hợp lý ở những bệnh nhân có AVM bị chảy máu miễn là tổn thương đó có thể mổ được và tuổi bệnh nhân hợp lý. Điều trị phẫu thuật cũng được chỉ định nếu có tăng áp lực nội sọ, suy tim mất bù, trẻ nhỏ, và để ngăn ngừa dấu hiệu thần kinh khu trú tiến triển. Ở bệnh nhân AVM chỉ có biểu hiện duy nhất bằng động kinh thì dùng thuốc chống động kinh là đủ, điều trị phẫu thuật là không cần thiết trừ khi xuất hiện thêm các triệu chứng khác.

Điều trị phẫu thuật triệt để là cắt bỏ AVM. Nếu AVM không thể phẫu thuật được do vị trí của nó thì có thể điều trị bằng làm tắc mạch; mặc dù nguy cơ chảy máu không giảm, dấu hiệu thần kinh khu trú có thể ổn định hoặc thậm chí có thể hết. Có hai kỹ thuật mới để điều trị AVM nội sọ là tiêm chất polymer làm tắc mạch qua microcatheter dẫn đường và làm tắc vĩnh viễn mạch nuôi bằng bóng gắn ở đầu catheter. Phẫu thuật định vị bằng dao gamma cũng được sử dụng để điều trị các AVM không phẫu thuật được.

7. HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH NỘI SỌ

Huyết khối tĩnh mạch nội sọ có thể xảy ra trong viêm nhiễm nội sọ hoặc vùng hàm mặt, tình trạng tăng đông, đa hồng cầu, bệnh hồng cầu hình liềm, tím do bệnh tim bẩm sinh, trong và sau sinh. Biểu hiện của bệnh là đau đầu, động kinh cục bộ hoặc toàn thể, u ám, lú lẫn, tăng áp lực nội sọ và dấu hiệu thần kinh khu trú và đôi khi có dấu hiệu kích thích màng não. Chẩn đoán xác định bằng chụp cắt lớp sọ, cộng hưởng từ sọ, cộng hưởng từ tĩnh mạch hoặc chụp mạch.

Điều trị gồm thuốc chống động kinh nếu có động kinh và chống phù não (ví dụ dexamethason 4 mg ngày 4 lần) để làm giảm áp lực nội sọ. Thuốc chống đông bằng heparin tĩnh mạch làm giảm tỷ lệ tử vong và tàn tật.

8. CÁC BỆNH MẠCH MÁU TỦY

Nhồi máu tủy

Nhồi máu tủy là bệnh hiếm gặp. Bệnh chỉ xảy ra trong khu vực của động mạch tủy trước tưới máu cho 2% trước của tủy vì động mạch tủy trước có rất ít mạch nuôi. Nhồi máu tủy thường do gián đoạn dòng chảy của một hoặc nhiều mạch nuôi, ví dụ như bóc tách động mạch chủ, chụp động mạch chủ, viêm đa động mạch, hạ huyết áp nặng, sau phẫu thuật động mạch chủ ngực. Ngược lại nhồi máu tủy ở khu vực của động mạch tủy sau rất ít gặp vì ở khu vực này vòng nối rất phong phú.

Ở vùng tủy cổ, động mạch tủy trước có tương đối nhiều mạch nuôi, vì vậy nhồi máu tủy hầu hết xảy ra ở vùng đuôi ngựa. Biểu hiện lâm sàng là liệt hai chân đột ngột, liệt mềm sau vài ngày hoặc vài tuần chuyển thành liệt cứng. Thường có phân ly cảm giác, giảm cảm giác đau, nóng lạnh, còn cảm giác âm thoa và tư thế, vị trí điều trị là điều trị triệu chứng.

Chảy máu ngoài màng cứng và dưới màng cứng

Chảy máu tủy ngoài màng cứng và dưới màng cứng gây ra đau lưng đột ngột, dữ dội do chèn ép tủy cấp, cần phải chụp tủy cấp và mổ cấp cứu lấy máu tụ. Bệnh có thể xảy ra ở những bệnh nhân rối loạn đông máu chảy máu, hoặc những bệnh nhân dùng thuốc chống đông, đôi khi xảy ra sau chấn thương hoặc sau chọc dịch não tủy. Chảy máu ngoài màng cứng cũng có thể liên quan với dị dạng mạch hoặc khối u.

Dị dạng thông động tĩnh mạch ở tủy

AVM ở tủy là tổn thương bẩm sinh có thể gây chảy máu dưới màng nhện tủy hoặc bệnh rễ tủy. Do hầu hết các dị dạng này nằm ở tủy ngực vì vậy gây nên rối loạn vận động và cảm giác ở hai chân và rối loạn cơ tròn. Đau ở chân hoặc ở lưng thường là dữ dội. Khám sẽ phát hiện liệt vận động ở hai chân kiểu trung ương, ngoại biên hoặc hỗn hợp; rối loạn cảm giác thường có và lan tỏa, mặc dù đôi khi thấy rối loạn cảm giác theo vùng chi phối của rễ. AVM ở cổ gây ra các triệu chứng ở tay. Chụp cộng hưởng từ tủy có thể không phát hiện được AVM tủy, dù kết quả bình thường cũng không loại trừ chẩn đoán. Nhìn chung, chẩn đoán được gợi ý khi chụp tủy (bệnh nhân nằm sấp và nằm ngửa) thấy các vệt căng ngoằn ngoèo do mạch máu giãn rộng trên phim. Chụp mạch tủy chọn lọc cho chẩn đoán xác định. Hầu hết các tổn thương nằm ngoài tủy và ở phía sau tủy (nằm cả trong và ngoài màng cứng)

và có thể được điều trị dễ dàng bằng thắt mạch nuôi và cắt bỏ mạch ngoằn ngoèo bất thường hoặc làm tắc mạch. Điều trị muộn có thể làm tăng di chứng không hồi phục và có thể tử vong do chảy máu dưới nhện tủy tái phát.

CÁC TỔN THƯƠNG CHOÁN CHỖ NỘI SỌ VÀ TỦY

1. U NÃO NGUYÊN PHÁT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Rối loạn chức năng của não khu trú hoặc lan tỏa
- Tăng áp lực nội sọ ở một số bệnh nhân
- Các bằng chứng về tổn thương choán chỗ trên điện quang thần kinh.

Nhận định chung

Một nửa số bệnh nhân u não nguyên phát là u tế bào thần kinh đệm (bảng 7-3), số còn lại là u màng não, u tuyến yên, u xơ thần kinh và các u khác. Một số loại u, đặc biệt là u xơ thần kinh, u nguyên bào mạch, u nguyên bào võng mạc có yếu tố gia đình và có liên quan đến u sọ hầu. U não có thể gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng có một vài loại u tế bào thần kinh đệm có thể hay gặp ở một vài lứa tuổi nhất định.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng

U não có thể gây ra các rối loạn chức năng não và các dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ. Cuối cùng u não có thể gây thay đổi tính cách, trí tuệ, cảm xúc và gây động kinh, đau đầu, buồn nôn, mệt mỏi. Nếu áp lực nội sọ tăng cao thì nhu mô não có thể thoát vị vào nơi có áp lực thấp hơn. Hội chứng hay gặp nhất là thoát vị móc hải mã hồi thái dương qua khe Bichat gây ép vào dây III, não giữa và động mạch não sau. Dấu hiệu sớm nhất của hội chứng này là giãn đồng tử cùng bên, sau đó là ngủ gà, hôn mê, ngừng thở. Một hội chứng thoát vị quan trọng nữa là thoát vị hạch nhân tiểu não qua lỗ chẩm ép vào thành não gây khó thở, suy tuần hoàn và tử vong. Các hội chứng thoát vị khác ít gặp hơn và trên lâm sàng cũng ít quan trọng hơn.

Dấu hiệu thần kinh khu trú trong u não tùy thuộc vào vị trí của khối u.

1. U não thùy trán

U não thùy trán thường gây ra sa sút trí tuệ dần dần, chậm chạp, thay đổi tính cách và có phản xạ cầm nắm bên đối diện.

Có thể có thất ngôn diễn đạt nếu u ở phía sau của thùy trán dưới bên trái. Mất khứu giác có thể xảy ra nếu có sự đè ép vào dây khứu giác. Tổn thương cạnh trung tâm có thể gây động kinh cục bộ vận động hoặc thiếu sót tháp bên đối diện.

2. U não thùy thái dương

U não vùng móc hải mã có thể gây động kinh biểu hiện bằng ảo khứu, ảo vị và các hiện tượng vận động như liếm môi hoặc cắn môi, đôi khi có rối loạn thức tỉnh nhưng không có mất ý thức thực sự. U não thùy thái dương cũng có thể gây mất nhân cách, thay đổi cảm xúc, rối loạn hành vi tác phong, cảm giác xa lạ hoặc quen thuộc, thấy mình nhỏ bé hoặc khổng lồ, khuyết thị trường (một phần tư trên) và ảo thính. Tổn thương bên trái có thể gây mất ngôn ngữ và khó nói tiếp nhận, trong khi đó tổn thương bên phải gây rối loạn nhận thức âm nhạc và giai điệu.

3. U não thùy đỉnh

U não ở vị trí này gây nên rối loạn cảm giác bên đối diện, động kinh cảm giác, mất hoặc giảm cảm giác, có thể có nhiều triệu chứng trên ở một bệnh nhân. Mất cảm giác kiểu vỏ não, tư thế vị trí, phân biệt đồ vật bằng xúc giác như vậy sự cảm nhận hình dáng, kích thước, trọng lượng và bề mặt của đồ vật bị rối loạn. Bệnh nhân không nhận biết được đồ vật đặt ở tay. Tổn thương lan rộng ở thùy đỉnh có thể gây ra tăng cảm giác đau và đau tự phát bên đối diện (hội chứng đồi thị). Tổn thương tia thị có thể gây khuyết thị trường đồng danh bên đối diện, đôi khi là góc manh phần tư dưới. Tổn thương hồi nếp cong trái gây hội chứng Gerstmann (gồm các triệu chứng mất đọc, mất vẽ, mất làm tính, mất phân biệt phải trái, mất phân biệt ngón tay) trong khi đó tổn thương hồi dưới viền trái gây mất dùng động tác giác quan. Mất nhận thức bệnh tật (phủ nhận, thờ ơ đối với chi liệt) gặp ở bệnh nhân tổn thương bán cầu không ưu thế (bán cầu phải). Mất dùng động tác cấu trúc hoặc mất dùng động tác mặc quần áo cũng gặp trong tổn thương bán cầu phải.

4. U não thùy chẩm

U thùy chẩm gây bán manh đồng danh bên đối diện hoặc khuyết thị trường từng phần. Tổn thương bên trái hoặc cả hai bên có thể gây mất phân biệt thị giác cả về đồ vật và màu sắc, trong khi đó tổn thương kích thích ở mỗi bên có thể gây ảo thị không định hình. Tổn thương thùy chẩm hai bên gây mù vỏ, còn phản xạ đồng tử với ánh sáng, bệnh nhân không nhận biết được triệu chứng. Có thể mất cảm nhận mầu, mất nhận thức mặt (không nhận được mặt người quen) và hội chứng Balint (mất khả năng liếc mắt về một điểm cụ thể trong không gian mặc dù vẫn còn khả năng đưa mắt tự phát và phản xạ). Sự phủ nhận mù hoặc khuyết thị trường tạo nên hội chứng Anton.

5. U thân não và tiểu não

U thân não gây liệt các dây thần kinh sọ, thất điều, mất phối hợp, rung giật nhãn cầu, và các dấu hiệu bó tháp và rối loạn cảm giác ở các chi ở một hoặc hai bên. Khối u khu trú ở thân não như u tế bào thần kinh đệm gây tăng áp lực nội sọ muộn. U tiểu não gây thất điều nếu u thùy giun và nếu u ở bán cầu tiểu não gây thất điều động trạng cùng bên (mất phối hợp, giảm trương lực cơ).

6. Các dấu hiệu khu trú sai

U não có thể gây nên các dấu hiệu khu trú sai do đè ép hoặc xâm lấn làm cho định khu sai trên lâm sàng. Các dấu hiệu khu trú sai bao gồm liệt dây III hoặc liệt dây VI và phản xạ duỗi bàn chân hai bên do các hội chứng thoát vị gây nên, phản xạ duỗi bàn chán cùng bên với u não do u ép cuống não cùng bên vào lều não.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cắt lớp sọ não hoặc cộng hưởng từ với thuốc đối quang từ gadolinium có thể phát hiện được tổn thương cũng như vị trí, hình dạng và kích thước của khối u; sự biến dạng của cấu trúc giải phẫu bình thường; mức độ phù não và hiệu ứng choán chỗ. Chụp cắt lớp sọ não ít có giá trị trong phát hiện các u hố sau nhưng cộng hưởng từ rất có giá trị trong phát hiện u ở vị trí này. Tính chất ngấm thuốc cản quang của u màng não có giá trị chẩn đoán, ví dụ như u ở vị trí điển hình (cạnh đường dọc giữa và vùng khe Sylvius, rãnh khứu, mào xương bướm, củ yên) khối u xuất hiện đồng nhất, tăng tỷ trọng trên phim chụp cắt lớp không tiêm thuốc cản quang và sau tiêm thuốc thì ngấm thuốc không đồng nhất.

Bảng 7-3. U não nguyên phát

Khối u	Triệu chứng lâm sàng	Điều trị và tiên lượng
U thần kinh đệm	Các triệu chứng không đặc hiệu và tăng áp lực nội sọ. Khi u phát triển có dấu hiệu thần kinh khu trú	Tiến triển nhanh, tiên lượng xấu. Rất khó phẫu thuật cắt bỏ hết khối u, đáp ứng kém với điều trị tia xạ.
U tế bào sao	Biểu hiện tương tự u thần kinh đệm nhưng tiến triển dài hơn, thường là vài năm. U tế bào sao tiểu não, đặc biệt ở trẻ em có thể lành tính hơn.	Tiên lượng rất thay đổi. Vào thời gian chẩn đoán rất khó cắt bỏ hết khối u; thường không đáp ứng với điều trị tia xạ. U tế bào sao tiểu não có thể cắt bỏ hết khối u.
U nguyên tuỷ bào	Đa số gặp ở trẻ em. U thường phát triển từ não thất IV gây tăng áp lực nội sọ cùng với các dấu hiệu của thân não và tiểu não. Có thể lan ra khoang dưới nhện.	Điều trị gồm điều trị phẫu thuật kết hợp với tia xạ và hoá chất.
U ống nội tuỷ và não thất	U tế bào thần kinh đệm phát triển từ màng não thất, đặc biệt não thất IV gây nên các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ sớm. U cũng phát triển từ ống nội tuỷ.	U không đáp ứng với hoá chất và tốt nhất là điều trị phẫu thuật nếu có thể.
U thần kinh đệm ít nhánh	Phát triển chậm. Ở người lớn u thường phát triển từ bán cầu tiểu não. Có thể nhìn thấy vết vôi hoá trên phim chụp sọ thường.	Điều trị phẫu thuật thường có kết quả
U thần kinh đệm thân não	Thường gặp ở trẻ nhỏ với liệt các dây thần kinh sọ và sau đó là dấu hiệu tháp ở chi. Các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ xảy ra muộn.	Khối u không thể phẫu thuật: điều trị bằng tia xạ và dẫn lưu não thất nếu có tăng áp lực nội sọ.
U nguyên bào mạch máu tiểu não	Biểu hiện bằng mất thăng bằng, thất điều ở thân mình và chi, và các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ. Đôi khi có tính chất gia đình. Có thể kết hợp với tổn thương mạch máu võng mạc và tuỷ sống, đa hồng cầu, u thận.	Điều trị bằng phẫu thuật.
U tuyến tùng	Biểu hiện bằng các triệu chứng tăng áp lực nội sọ, đôi khi kết hợp tổn thương nhìn lên (hội chứng Parinaud) và các dấu hiệu khác của tổn thương não giữa.	Phẫu thuật dẫn lưu não thất sau đó là cắt bỏ khối u; chỉ định điều trị tia xạ nếu là u ác tính. Tiên lượng tuỳ thuộc vào mô bệnh học và sự lan rộng của khối u.
U sọ hầu	Nguồn gốc từ phần còn lại của túi Rathke trên yên bướm, ép vào chèo thị. Gặp ở mọi lứa tuổi nhưng thường ở trẻ em với rối loạn nội tiết và khuyết thị trường thái dương hai bên.	Điều trị bằng phẫu thuật nhưng cắt bỏ toàn bộ khối u là rất khó.
U dây VIII	Điếc một bên là dấu hiệu đầu tiên thường gặp nhất. Các triệu chứng về sau có thể là ù tai, đau đầu, chóng mặt, liệt mặt và các dấu hiệu của các bó dẫn truyền. (Có thể có tính chất gia đình và u dây VIII hai bên trong u xơ thần kinh). Xét nghiệm nhậy nhất là MRI và điện thế kích thích thính giác thân não.	Điều trị bằng cắt bỏ qua mê đạo, qua mở sọ, hoặc phối hợp. Tiên lượng tốt.
U màng não	Nguồn gốc từ màng cứng hoặc màng nhện; gây đè ép nhiều hơn là xâm lấn vào tổ chức thần kinh. U to nhanh. Kích thước u thay đổi rất nhanh. Triệu chứng rất thay đổi tuỳ theo vị trí u-ví dụ lồi mắt một bên (rìa xương bướm); mất khứu giác và ép vào dây thị (khe thị). Khối u thường lành tính và dễ phát hiện bằng chụp cắt lớp; có thể thấy hình vôi hóa và mòn xương trên phim sọ thường.	Điều trị bằng phẫu thuật. U có thể tái phát nếu cắt bỏ không hết.
U lympho nguyên phát	Gặp ở bệnh nhân AIDS và các tình trạng suy giảm miễn dịch khác. Biểu hiện bằng dấu hiệu khu trú hoặc rối loạn nhận thức hoặc rối loạn ý thức. Đôi khi không thể phân biệt được với nhiễm Toxoplasma não.	Điều trị bằng tia xạ toàn bộ não; điều trị hoá chất có thể có vai trò hỗ trợ. Tiên lượng tuỳ thuộc vào số lượng tế bào CD4 lúc chẩn đoán bệnh

Chụp mạch có thể thấy mạch máu bị kéo căng hoặc bị đẩy lệch khỏi vị trí bình thường do khối u và hình ảnh mạch trong u. Nếu thấy hình ảnh choán chỗ vô mạch thì có thể là hình ảnh của khối u không điển hình, tụ máu, khối áp xe, hoặc tổn thương choán chỗ khác. Ở bệnh nhân có nồng độ hormon bình thường và có khối choán chỗ ở hố yên thì cần thiết phải chụp mạch để chẩn đoán phân biệt u tuyến yên và phình động mạch.

C. Các xét nghiệm khác

Điện não đồ cung cấp thêm thông tin về rối loạn chức năng não khu trú hoặc lan tỏa do khối u. Chọc dịch não tủy ít khi cần thiết do giá trị chẩn đoán ít và nguy cơ gây thoát vị.

Điều trị

Điều trị tùy thuộc vào loại u, vị trí khối u (bảng 7- 3) và tình trạng của bệnh nhân. Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u là có thể nếu khối u ở ngoài trục (ví dụ như u màng não, u dây VIII), nếu khối u ở vị trí không thể đến được hoặc vị trí quan trọng thì rất khó phẫu thuật (ví dụ như u nguyên bào mạch máu tiểu não); phẫu thuật cũng cho phép khẳng định lại chẩn đoán và có tác dụng giảm áp lực nội sọ và giảm triệu chứng thậm chí khối u không được cắt bỏ hoàn toàn. Triệu chứng lâm sàng có khi một phần do não úng thủy tắc, khi đó phẫu thuật dẫn lưu não thất rất có hiệu quả. Ở bệnh nhân u tế bào thần kinh đệm ác tính điều trị phóng xạ trước mổ làm tăng tỷ lệ sống sót, nếu kết hợp điều trị hóa chất cho hiệu quả cao hơn. Chỉ định điều trị tia xạ cho bệnh nhân u não nguyên phát khác tùy thuộc loại u, vị trí và khả năng phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn u. Điều trị bằng corticoid làm giảm phù não và thường dùng trước khi phẫu thuật. Thoát vị não được điều trị bằng truyền dexamethason (10- 20 mg, sau đó cứ 6 giờ 4 mg) và truyền mannitol (dung dịch 20%, liều lượng 1,5 g/kg truyền trong 30 phút). Thuốc chống động kinh cũng được chỉ định theo tiêu chuẩn (bảng 7- 2).

2. U NỘI SỌ DI CĂN

U não di căn

Biểu hiện u não di căn giống như các u não khác, ví dụ như tăng áp lực nội sọ, rối loạn chức năng não khu trú hoặc lan tỏa. Ở những bệnh nhân chỉ có biểu hiện tổn thương ở não bằng chứng di căn chỉ được phát hiện khi xét

nghiệm mô bệnh học. Ở một số bệnh nhân khác có biểu hiện di căn nhiều nơi hoặc di căn não xuất hiện trong quá trình điều trị u nguyên phát.

Nguồn gốc thường gặp nhất của di căn nội sọ là ung thư biểu mô tuyến ở phổi một số ung thư nguyên phát khác là ung thư vú, thận và tiêu hóa. Hầu hết các ung thư di căn não đều ở trên lều. Các xét nghiệm và điện quang trong chẩn đoán u não di căn như ở u não nguyên phát, bao gồm chụp cắt lớp và cộng hưởng từ có và không tiêm thuốc cản quang. Chọc dịch não tủy chỉ cần thiết ở bệnh nhân nghi ngờ viêm màng não do di căn (xem ở dưới). Ở những bệnh nhân u não di căn mà không xác định được nguồn gốc thì phải thăm khám các bộ phận thường mắc ung thư. Ở phụ nữ chụp vú được chỉ định; ở nam giới dưới 50 tuổi nên tìm kiếm ung thư tinh hoàn vì cả hai đều có liên quan trong điều trị.

Ở bệnh nhân chỉ có biểu hiện di căn não thì có thể mổ cắt bỏ tổn thương và sau đó điều trị bằng tia xạ; hoặc điều trị tia xạ mà không mổ. Ở bệnh nhân nhiều di căn hoặc di căn nhiều bộ phận thì tiên lượng rất xấu và điều trị chỉ là giảm đau.

Di căn màng não tủy

(Viêm màng não tủy do ung thư)

Ung thư gây di căn màng não tủy thường là ung thư tuyến vú, u lympho, bệnh bạch cầu. Di căn màng não tủy gây ra nhiều dấu hiệu thần kinh khu trú, có thể do thâm nhiễm vào dây sọ, dây tủy sống hoặc thâm nhiễm vào não hoặc tủy, não úng thủy tắc.

Chọc dịch não tủy cho phép chẩn đoán xác định. Kết quả xét nghiệm dịch não tủy có thể là tăng áp lực, tăng lympho bào, tăng protein, giảm glucose. Soi nhuộm tế bào có thể thấy tế bào ác tính; nếu không thấy tế bào ác tính thì cần chọc lại dịch não tủy ít nhất hai lần để xét nghiệm kỹ hơn.

Chụp cắt lớp sọ não có thể thấy ngấm thuốc ở bể đáy hoặc não úng thủy mà không có tổn thương choán chỗ. Chụp cộng hưởng từ có tiêm thuốc đối quang thấy các ổ ngấm thuốc ở màng não tủy. Chụp tủy cản quang có thể thấy lắng đọng ở các rễ thần kinh.

Điều trị tia xạ ở vùng có triệu chứng kết hợp với điều trị methotrexat. Tiên lượng xa rất xấu- chỉ khoảng 10% bệnh nhân sống qua một năm.

3. TỔN THƯƠNG CHOÁN CHỖ NỘI SỌ Ở BỆNH NHÂN AIDS

Ở bệnh nhân AIDS thường có u lympho nguyên phát ở não, gây nên rối loạn nhận thức hoặc ý thức, rối loạn cảm giác hoặc vận động, thất ngôn, động kinh và bệnh lý dây thần kinh sọ. Nhiễm toxoplasma cũng hay gặp ở bệnh nhân AIDS và bệnh cảnh lâm sàng cũng tương tự trên. Cả chụp cắt lớp và chụp cộng hưởng từ đều không phân biệt được hai bệnh này và huyết thanh chẩn đoán nhiễm toxoplasma là không chắc chắn ở bệnh nhân AIDS. Tùy theo tình trạng bệnh nhân điều trị thử bằng sulfadiazin (100mg/kg/ngày, tối đa 8g/ngày chia 4 lần) và pyrimethamin (75mg/ngày, trong 3 ngày, sau đó 25mg/ngày) trong 3 tuần, sau đó chụp lại cắt lớp hoặc cộng hưởng từ, và nếu tổn thương có giảm đi thì tiếp tục điều trị nhiễm toxoplasma. Nếu tổn thương không giảm thì cần sinh thiết não. U lympho nguyên phát ở não được điều trị bằng tia xạ toàn não.

Viêm màng não do cryptococcus là một nhiễm trùng cơ hội hay gặp ở bệnh nhân AIDS. Bệnh cảnh lâm sàng có thể tương tự như nhiễm toxoplasma não hoặc u lympho não nhưng chụp cắt lớp sọ thường là bình thường. Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm dịch não tủy, dương tính với nhuộm India ở 75- 80% và dương tính với kháng nguyên cryptococcus ở 90% các trường hợp. Điều trị bằng amphotericin B, đôi khi kết hợp với flucytosin, như đề cập ở bảng 19- 1.

4. U TỦY NGUYÊN PHÁT VÀ DI CĂN

Khoảng 10% u tủy là trong tủy. U tế bào kênh ống nội tủy là loại thường gặp nhất của u trong tủy; số còn lại là các loại khác của u tế bào thần kinh đệm. Các u ngoài tủy có thể ở trong hoặc ngoài màng cứng. Trong số u ngoài tủy nguyên phát thì u xơ thần kinh và u màng tủy là hay gặp và là lành tính và có thể ở trong hoặc ngoài màng cứng.

Các di căn ác tính, u lympho, u tủy thường là ngoài màng cứng; di căn tủy thường là ung thư nguyên phát ở tuyến tiền liệt, tuyến vú, phổi và thận.

Các u tủy có thể làm rối loạn chức năng tủy do đè ép trực tiếp, do làm tắc mạch gây nhồi máu thứ phát, và trong trường hợp u trong tủy thì do thâm nhiễm lan tỏa.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng thường tiến triển âm ỉ. Đau thường phù hợp với tổn thương ngoài màng cứng; đau tăng khi ho hoặc gắng sức; có thể đau lan theo rễ, hoặc tại một vị trí ở lưng, hoặc có thể lan xuống chi; và có thể có rối loạn vận động hoặc rối loạn cảm giác kèm theo, đặc biệt là ở chân. Khi có rối loạn cơ trôn thì thường có liệt hai chân. Đau thường xuất hiện trước các triệu chứng đặc hiệu của di căn ngoài màng cứng. Thăm khám có thể phát hiện vị trí nhạy cảm đau ở cột sống. Đôi khi ở ngang mức tổn thương có thể thấy liệt vận động ngoại biên và thay đổi cảm giác da (hoặc cả hai), trong khi đó dưới mức tổn thương sẽ thấy liệt vận động trung ương và rối loạn cảm giác.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cột sống thường có thể là bình thường nhưng cũng có thể thấy bất thường của di căn. Chụp cắt lớp tủy và cộng hưởng từ tủy để chẩn đoán xác định u tủy và vị trí chèn ép tủy. Khi có khối u ở nơi nào đó trong cơ thể, xuất hiện đau lưng và có bất thường trên phim chụp cột sống thường hoặc có các triệu chứng của chèn ép tủy thì có chỉ định chụp cắt lớp hoặc cộng hưởng từ tủy. Một số nhà lâm sàng sẽ tiến hành chụp tủy nếu ở bệnh nhân ung thư mới xuất hiện thêm đau lưng. Nếu có tắc hoàn toàn trên chụp tủy cản quang thì sẽ tiến hành chụp tủy qua chọc dưới chẩm để xác định giới hạn trên của chỗ tắc và phát hiện chỗ tắc cao hơn ở tủy.

C. Xét nghiệm khác

Lấy dịch não tủy khi chụp tủy thường thấy dịch não tủy vàng và nồng độ protein tăng cao, tế bào và nồng độ glucose trong giới hạn bình thường.

Điều trị

U trong tủy được điều trị bằng mổ giải phóng chèn ép tủy và cắt bỏ khối u (nếu có thể) và bằng tia xạ. Tiên lượng phụ thuộc vào u loại nào và mức độ chèn ép tủy trước mổ. Điều trị di căn ngoài màng cứng là dùng tia xạ bất kể tế bào loại gì. Dexamethason cũng được dùng với liều cao (25 mg, ngày 4 lần trong 3 ngày, sau đó giảm liều dần tùy theo đáp ứng) làm giảm phù tủy và giảm đau. Điều trị phẫu thuật giải phóng chèn ép được chỉ định cho bệnh nhân không đáp ứng với tia xạ hoặc đã được điều trị tia xạ trước đây và cho các trường hợp chẩn đoán chưa chắc chắn. Tiên lượng xa là rất xấu nhưng điều trị tia xạ ít nhất cũng làm chậm được sự tiến triển các triệu chứng.

5. ÁP XE NÃO

Biểu hiện của áp xe não như là khối choán chỗ nội sọ và hình thành như là hậu quả của các bệnh tai, mũi và có thể là biến chứng của nhiễm khuẩn tại một cơ quan nào đó trong cơ thể, hoặc có thể là nhiễm khuẩn do chấn thương, phẫu thuật sọ. Căn nguyên thường là liên cầu, tụ cầu và vi khuẩn kỵ khí, ít gặp áp xe não do nhiều loại vi khuẩn. Đau đầu, u ám, thờ ơ, lú lẫn, động kinh là các triệu chứng sớm của áp xe não, sau đó là các dấu hiệu tăng áp lực nội sọ và dấu hiệu thần kinh khu trú. Có thể có rất ít hoặc không có dấu hiệu nhiễm khuẩn.

Chụp cắt lớp sọ não sẽ thấy vùng ngấm thuốc cản quang ở xung quanh và ở giữa là vùng giảm tỷ trọng. Hình ảnh tương tự cũng có thể thấy ở bệnh nhân u não di căn. Chụp cộng hưởng từ có thể cho phép phát hiện sớm hơn các ổ viêm não hoặc áp xe não. Chụp mạch thường thấy tổn thương choán chỗ vô mạch đẩy lệch vị trí bình thường của mạch máu, nhưng chụp mạch không cho biết bản chất tổn thương.

Điều trị bao gồm dùng kháng sinh tĩnh mạch kết hợp với mổ áp xe (dẫn lưu hoặc cắt bỏ khối áp xe) nếu cần thiết để làm giảm hiệu ứng choán chỗ hoặc đôi khi để chẩn đoán xác định. Khi ổ áp xe nhỏ dưới 2 cm thường điều trị bằng nội khoa. Sử dụng kháng sinh phổ rộng nếu chưa biết căn nguyên gây bệnh. Người lớn phác đồ điều trị thông thường là penicillin G (2 triệu đơn vị, 2 giờ một lần truyền tĩnh mạch) kết hợp với chloramphenicol (1- 2g truyền tĩnh mạch, 6 giờ một lần) hoặc metronidazol (750 mg truyền tĩnh mạch 6 giờ một lần) hoặc cả hai. Nafcillin được thêm vào nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn tụ cầu vàng. Dexamethason (4- 25 mg) ngày 4 lần, tùy theo mức độ nặng, sau đó giảm liều dần và tùy theo đáp ứng) có thể làm giảm phù não.

BIẾN CHỨNG THẦN KINH KHÔNG DO DI CĂN CỦA BỆNH ÁC TÍNH

Có thể có nhiều các biến chứng thần kinh không do di căn của bệnh ác tính gồm:

(1) Bệnh não chuyển hóa do rối loạn điện giải, nhiễm khuẩn, dùng thuốc quá liều, hoặc do suy chức năng của một số cơ quan duy trì chức năng sống được biểu hiện bằng các triệu chứng u ám, ngủ lịm, bồn chồn, mất ngủ, kích động, sững sờ, lú lẫn hoặc hôn mê. Thay đổi tâm thần thường kết hợp với run, giữ nguyên dáng, giật cơ. Điện não thấy sóng chậm lan tỏa. Cần tiến hành các xét nghiệm để tìm nguyên nhân của bệnh não và điều trị thích hợp

(2) Suy giảm miễn dịch do bệnh ác tính hoặc do điều trị bệnh ác tính (ví dụ điều trị hóa chất) thúc đẩy dẫn đến áp xe não, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, viêm màng não nhiễm herpes zoster, và các bệnh nhiễm trùng cơ hội khác. Hơn nữa rò dịch não tủy xảy ra trong một số khối u làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Chụp cắt lớp sọ não giúp phát hiện sớm áp xe não nhưng ung thư di căn não cũng có hình ảnh tương tự. Xét nghiệm dịch não tủy là xét nghiệm có giá trị trong chẩn đoán viêm màng não nhưng lại không giúp cho chẩn đoán áp xe não. Điều trị cần phải đặc hiệu căn nguyên nhiễm khuẩn.

(3) Rối loạn mạch máu não gây ra biến chứng thần kinh ở bệnh nhân ung thư hệ thống bao gồm viêm nội tâm mạc huyết khối không do nhiễm khuẩn và huyết khối nhiễm khuẩn. Chảy máu não, chảy máu dưới nhện, chảy máu dưới màng cứng có thể xảy ra ở bệnh nhân bệnh bạch cầu tủy bào và cũng có thể gặp trong u di căn đặc biệt là u hắc sắc tố ác tính. Chảy máu dưới màng cứng tủy đôi khi cũng xảy ra sau chọc dịch não tủy ở bệnh nhân giảm tiểu cầu.

Đông máu rải rác nội mạch xảy ra ở hầu hết các bệnh nhân bệnh bạch cầu tiền tủy bào và một số bệnh nhân ung thư tuyến và được đặc trưng bằng bệnh não dao động, thường có động kinh, bệnh thường tiến triển tới hôn mê và tử vong. Có thể có một số dấu hiệu thần kinh kèm theo.

Huyết khối xoang tĩnh mạch biểu hiện bằng đau đầu và co giật xảy ra ở bệnh nhân bệnh bạch cầu hoặc u lympho. Thăm khám thấy có phù gai thị, và các dấu hiệu thần kinh khu trú hoặc lan tỏa. Thuốc kháng động kinh, thuốc chống đông và các thuốc làm giảm áp lực nội sọ có thể có tác dụng.

(4) Thoái hóa tiểu não cận ung thư thường hay xảy ra trong ung thư biểu mô phổi. Các triệu chứng thoái hóa tiểu não có thể xuất hiện trước các triệu chứng ung thư vài tháng hoặc lâu hơn. Trường hợp điển hình sẽ gây nên hội chứng tiểu não toàn bộ với biểu hiện nói khó, rung giật nhãn cầu, và thất điều thân mình và chi. Thoái hóa tiểu não cận ung thư có lẽ là do cơ chế tự miễn, điều trị bệnh là điều trị ung thư.

(5) Bệnh não, đặc trưng bằng rối loạn trí nhớ gần, rối loạn khí sắc, ảo giác, động kinh xảy ra ở một số bệnh nhân carcinoma. Thường có bất thường dịch não tủy. Điện não có biểu hiện sóng chậm lan tỏa, đặc biệt vùng thái dương dưới giữa. Không có điều trị đặc hiệu.

(6) Bệnh ác tính có thể có bệnh lý đa dây thần kinh rối loạn cảm giác và vận động, ít khi có rối loạn cảm giác đơn thuần (ví dụ viêm rễ hạch lưng) hoặc rối loạn thần kinh thực vật. Bệnh dây thần kinh vận động bán cấp có thể thấy trong u lympho.

(7) Hội chứng nhược cơ hoặc viêm da cơ có thể gặp ở bệnh nhân carcinoma (chương 18 tập I). Hội chứng nhược cơ có thể do tự miễn và lâm sàng của hội chứng nhược cơ này khác với bệnh nhược cơ.

GIẢ U NÃO (tăng áp lực nội sọ lành tính)

Các triệu chứng của giả u não gồm đau đầu, nhìn đôi và có các rối loạn thị giác khác do phù gai thị và tổn thương dây VI. Thăm khám sẽ thấy có phù gai thị và đôi khi điểm mù rộng ra, nhưng thị lực của bệnh nhân vẫn bình thường. Các xét nghiệm không thấy có tổn thương choán chỗ nội sọ nhưng trên phim chụp cắt lớp sọ não thấy não thất nhỏ hoặc bình thường. Chọc dịch não tủy sẽ thấy có biểu hiện tăng áp lực nội sọ nhưng kết quả xét nghiệm sinh hóa tế bào bình thường.

Có rất nhiều nguyên nhân gây giả u não. Huyết khối của xoang tĩnh mạch ngang, một biến chứng không do nhiễm khuẩn của viêm tai giữa hoặc viêm xương chũm mạn tính là một nguyên nhân, và huyết khối của xoang tĩnh mạch dọc cũng có bệnh cảnh lâm sàng tương tự. Chụp cộng hưởng từ tĩnh mạch giúp cho chẩn đoán. Các nguyên nhân khác bao gồm bệnh phổi mạn tính, rối loạn nội tiết như suy giáp hoặc bệnh Adison, ngộ độc vitamin A, dùng tetracyclin, dùng thuốc tránh thai đường uống.

Ngừng corticoid sau thời gian điều trị kéo dài cũng có thể là nguyên nhân. Dù sao trong rất nhiều trường hợp không tìm thấy nguyên nhân cụ thể và bệnh tự hết sau vài tháng.

Giả u não không điều trị sẽ dẫn đến teo gai thị thứ phát và gây mù vĩnh viễn. Chọc dịch não tuỷ nhiều lần để hạ thấp áp lực nội sọ bằng cách lấy bớt dịch não tủy có hiệu quả nhưng điều trị bằng dùng thuốc cũng là cần thiết. Acetazolamid (250 mg, ngày uống 3 lần) có tác dụng làm giảm sự hình thành dịch não tủy và có thể được dùng để điều trị ban đầu. Corticoid uống (ví dụ prednisolon ngày 60- 80 mg) cũng có thể là cần thiết. Đối với bệnh nhân béo phì nên giảm cân. Theo dõi điều trị bằng kiểm tra thị lực, thị trường, soi đáy mắt và áp lực của dịch não tủy.

Nếu điều trị nội khoa không làm giảm áp lực nội sọ thì phẫu thuật dẫn lưu thắt lưng màng bụng hoặc dẫn lưu khác, hoặc phẫu thuật mở bao dây thị giác để bảo tồn thị lực. Bên cạnh các biện pháp điều trị ở trên cần phải điều trị nguyên nhân của giả u não nếu có. Như vậy nếu có rối loạn nội tiết thì phải điều trị bằng hormon. Ngừng tetracyclin, thuốc tránh thai đường uống, hoặc vitamin A thì sẽ giải quyết được bệnh do các tác nhân này. Nếu do ngừng corticoid thì nên dùng lại thuốc và sau đó giảm liều dần dần.

MỘT SỐ BỆNH THẦN KINH DA

Bệnh não xơ củ

Bệnh não xơ củ có thể xảy ra lẻ tẻ hoặc trong gia đình, bằng di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Trong một số trường hợp gen gây bệnh nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 9. Sinh bệnh học còn chưa rõ. Biểu hiện thần kinh bằng động kinh và chậm phát triển tâm thần vận động từ nhỏ. Các bất thường trên da, u tuyến bã biểu hiện rõ từ 5 đến 10 tuổi và các trường hợp điển hình có các cục mầu đỏ trên mặt (má, nếp mũi, môi, cánh mũi và cằm), đôi khi cả ở trán và cổ. Các tổn thương da điển hình khác là u xơ dưới móng, đôm da Sagrin (hoại tử da do xơ dưới biểu bì, thường ở thành mình) và các đốm nhạt mầu hình lá. Các tổn thương kèm theo gồm tổn thương và u võng mạc, u cơ vân lành tính của tim, nang phổi, u lành tính ở các tạng, nang xương.

Bệnh tiến triển chậm và dẫn đến rối loạn tâm thần nặng hơn. Không có điều trị đặc hiệu nhưng thuốc chống co giật có thể có tác dụng trong các trường hợp động kinh.

U xơ thần kinh

Bệnh u xơ thần kinh có thể xảy ra lẻ tẻ hoặc trong gia đình do di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Có hai thể: typ 1 (bệnh Recklinghausen) đặc trưng bằng nhiều chấm tăng sắc tố trên da và u xơ thần kinh, typ2 là u dây thần kinh số VIII thường có các u nội sọ hoặc u trong tủy khác kèm theo. Trong trường hợp bệnh xảy ra trong gia đình, gen gây bệnh của typ 1 nằm trên nhiễm sắc thể 17, của typ 2 nằm trên nhiễm sắc thể 22.

Biểu hiện thần kinh là triệu chứng của khối u, có thể biểu hiện u xơ thần kinh nhiều chỗ và các dây tủy, dây sọ có thể bị tổn thương, đặc biệt dây VIII. Thăm khám thấy có các nốt di động ở đầu dây thần kinh bề mặt da. Trong một số trường hợp có thể thấy tăng sản của mô dưới da (u thần kinh dạng đám rối) đôi khi có bất thường xương. Các tổn thương trên da kèm theo gồm tàn nhang ở nách và các đốm đậm mầu (đốm mầu cà phê). Thoái hoá ác tính u xơ thần kinh đôi khi có thể xảy ra và dẫn đến sarcom ngoại biên. U màng não, u thần kinh đệm (đặc biệt u thần kinh đệm dây thị giác), nang ở xương, u tế bào ưa crom, vẹo cột sống và não úng thủy cũng có thể xảy ra.

Các biến dạng do bệnh gây nên có thể được điều trị bằng phẫu thuật chỉnh hình. U trong ống sống, u nội sọ và các khối u dây thần kinh ngoại biên cần được điều trị bằng phẫu thuật nếu các khối u này gây nên triệu chứng.

Hội chứng Sturge- Weber

Hội chứng Sturge- Weber là u mạch bẩm sinh ở da nửa trên của mặt thường là một bên. U mạch còn có thể ở màng não tủy và màng mạch. Bệnh ngang nhau ở hai giới và thường xảy ra lẻ tẻ. U mạch ở da mặt đôi khi lan lên đầu và cổ và gây biến dạng mặt nhẹ, đặc biệt nếu có sự quá phát của mô liên kết. Động kinh cục bộ hoặc toàn thể là biểu hiện thần kinh thường gặp và có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi. Bên đối diện tổn thương có thể có bán manh đồng danh, liệt nửa người, rối loạn cảm giác nửa người, tăng nhãn áp cùng bên và trí tuệ dưới mức bình thương. Chụp X quang sọ sau 2 tuổi thường thấy vết vôi hóa hình hồi não đặc biệt ở vùng đỉnh chẩm do lắng đọng chất khoáng ở u mạch nội sọ. Mục đích điều trị là khống chế cơn động kinh. Điều trị về mắt cũng cần quan tâm trong u màng mạch và tăng nhãn áp.

CÁC RỐI LOẠN VẬN ĐỘNG

1. RUN LÀNH TÍNH VÔ CĂN (RUN GIA ĐÌNH)

Nguyên nhân của run lành tính vô căn chưa được biết rõ nhưng đôi khi được di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Run có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi và run tăng khi có sang chấn cảm xúc. Run thường ở 1 hoặc 2 bàn tay, đầu hoặc tay và đầu, trong khi đó chân ít khi run. Thăm khám không thấy có bất thường nào khác. Uống một lượng rượu nhỏ thường thấy run tăng trong thời gian ngắn không rõ cơ chế.

Mặc dù run ngày càng rõ và gây các trở ngại nhẹ nhưng điều trị thường là không cần thiết. Đôi khi run ảnh hưởng đến các kỹ năng thông thường và ảnh hưởng đến chữ viết lời nói, đôi khi cũng bị ảnh hưởng nếu các cơ thanh quản bị run. Trong các trường hợp trên điều trị bằng propranolol có thể có tác dụng nhưng sẽ phải điều trị kéo dài với liều hàng ngày 60- 240 mg. Điều trị ngắt quãng đôi khi có tác dụng ở những bệnh nhân run chỉ xuất hiện trong hoàn cảnh đặc biệt. Primidon có thể có tác dụng khi mà propranolol không có tác dụng nhưng bệnh nhân run vô căn thường rất nhạy cảm với propranolol. Các thuốc này được bắt đầu điều trị với liều hàng ngày 50 mg, sau đó cứ 2 tuần tăng lên 50 mg tùy theo đáp ứng trên lâm sàng, liều duy trì 125 mg ngày 3 lần thường có tác dụng. Những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị trên đôi khi đáp ứng với alprazolam (tối đa ngày 3 mg chia nhỏ liều).

Run gây trở ngại không đáp ứng với điều trị thuốc thì có thể điều trị bằng phẫu thuật cắt đồi thị bên đối diện. Kích thích đồi thị một bên với tần số cao là một điều trị thay thế có hiệu quả tương đương, tác dụng phụ thường là nhẹ và thoáng qua. Cắt đồi thị hai bên có tỷ lệ biến chứng cao trong khi đó kích thích đồi thị hai bên nguy cơ biến chứng thấp hơn.

2. HỘI CHỨNG PARKINSON

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Giảm trí tuệ
- Bất cứ sự phối hợp nào của run, cứng, vận động chậm và thay đổi tư thế tiến triển.
- Tăng tiết nhờn ở da.

Nhận định chung

Hội chứng Parkinson là rối loạn vận động tương đối hay gặp ở mọi dân tộc và ngang nhau ở hai giới. Bệnh Parkinson nguyên phát (liệt rung) là hay gặp nhất, thường khởi phát ở tuổi 45- 65.

Căn nguyên

Hội chứng Parkinson hiếm khi xảy ra có tính chất gia đình. Hội chứng Parkinson sau viêm não càng hiếm gặp hơn. Tình trạng phơi nhiễm với một số chất độc (như bụi mangan, carbon disulfid) và ngộ độc CO nặng có thể gây hội chứng Parkinson. Hội chứng Parkinson điển hình xuất hiện ở những người dùng 1- methyl-4-phenyl-1,2,5,6- tetrahydropyridin (MPTP) với mục đích giải trí. Hợp chất này khi vào cơ thể bị thủy phân thành chất độc thần kinh phá hủy chọn lọc các tế bào thần kinh của hệ tiết dopamin ở liềm đen. Hội chứng Parkinson có hồi phục có thể xuất hiện ở những bệnh nhân dùng thuốc an thần kinh (xem chương 25) reserpin hoặc metoclopramid. Chỉ một số ít bệnh nhân hội chứng Parkinson nửa người có tổn thương choán chỗ.

Hội chứng Parkinson nguyên phát, thiếu hụt dopamin do thoái hoá hệ thống tiết dopamin ở nhân đỏ liềm đen dẫn tới mất cân bằng giữa dopamin và acetylcholin là một chất dẫn truyền thần kinh bình thường có ở thể vân. Điều trị là điều chỉnh sự mất cân bằng đó bằng cách giảm tác động của acetylcholin bằng các thuốc kháng acetylcholin hoặc dùng levodopa là một tiền chất của dopamin.

Biểu hiện lâm sàng

Run, cứng, vận động chậm và giữ nguyên dáng là các đặc điểm chính của Parkinson, các đặc điểm trên có thể phối hợp. Có thể có sa sút trí tuệ nhẹ. Run khoảng 4- 6 chu kỳ trong một giây dễ nhận ra tăng khi nghỉ và xúc động, giảm khi hoạt động. Run có thể biểuhiện ở một chi hoặc một bên người trước khi biểu hiện ở tất cả các chi hàng tháng hoặc hàng năm. Ở một số bệnh nhân không có biểu hiện run.

Cứng (tăng lực cản đối với vận động thụ động) được thể hiện bằng dáng khom lưng ở nhiều bệnh nhân, nhưng triệu chứng gây nên sự bất lực nhiều nhất của hội chứng Parkinson là vận động chậm chạp biểu hiện là các động tác chủ động chậm chạp và làm giảm các động tác tự động như vung vẩy tay khi đi lại. Nhưng cũng thật là lạ vì vận động chủ động có thể trở lại linh hoạt rất nhanh vào lúc thật cần thiết (ví dụ như bệnh nhân có thể nghiêng người để tránh các phương tiện vận tải đang lao đến).

Chẩn đoán thường rất đơn giản khi hội chứng đã đầy đủ triệu chứng. Bệnh nhân có vẻ mặt đờ đẫn, các rãnh mũi mắt rộng, nháy mắt nhiều, mặt vô cảm. Thường có tăng tiết nhờn ở mặt và đầu. Thường có giật nhẹ mi mắt, có thể có run ở miệng, môi, gõ gõ lên sống mũi (khoảng 2 lần trong 1 giây) thấy nháy mắt liên tục (dấu hiệu Myerson). Các dấu hiệu khác có thể thấy bao gồm chảy dãi có lẽ do nuốt kém; giọng nói nhẹ, thay đổi âm; run khi nghỉ và cứng có thể thấy ở một hay tất cả các chi; các vận động chủ động chậm; chữ viết nhỏ. Không có yếu cơ, thay đổi phản xạ gân xương hoặc phản xạ gan bàn chân. Bệnh nhân đứng lên và bắt đầu đi khó khăn, dáng đi với những bước nhỏ kéo lê và mất động tác vung tay phối hợp khi đi; có thể khó quay, khó dừng lại và có xu hướng ngã.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt có thể đặt ra trong các trường hợp nhẹ, đặc biệt khi không có run hoặc run ít; ví dụ khi giảm vận động nhẹ hoặc run ít ở người già. Trầm cảm với vẻ mặt vô cảm, giảm vận động chủ động có thể khó phân biệt với hội chứng Parkinson nhẹ, đặc biệt khi trầm cảm và Parkinson tồn tại; trong một số trường hợp điều trị thử bằng thuốc chống trầm cảm là cần thiết. Tiền sử gia đình có run mà không có các dấu hiệu thần kinh khác thì phải chẩn đoán phân biệt hội chứng Parkinson. Bệnh Wilson có thể được phân biệt bằng tuổi khởi phát sớm, các bất thường khác của vận động, vòng

Kayser- Fleischer; và nồng độ đồng trong mô tăng, viêm gan mạn. Bệnh Huntington với biểu hiện cứng và giảm động có thể bị nhầm với hội chứng Parkinson trừ khi có tiền sử gia đình và sa sút trí tuệ kèm theo. Trong hội chứng Stry- Drager có các đặc điểm lâm sàng của hội chứng Parkinson kết hợp với các dấu hiệu thần kinh thực vật (hạ huyết áp tư thế, giảm tiết mồ hôi, rối loạn cơ tròn, liệt dương...) và nhiều dấu hiệu thần kinh (dấu hiệu bó tháp, liệt ngoại biên, dấu hiệu tiểu não). Trong liệt trên nhân tiến triển, giảm động và cứng kết hợp với các rối loạn vận nhãn trên nhân khác, liệt giả hành tủy, và loạn trương lực trục, bệnh Creutzfelt- Jakob có thể có các đặc điểm của hội chứng Parkinson kèm theo nhưng thường có sa sút trí tuệ, rung giật cơ, thất điều và các dấu hiệu bó tháp và biến đổi điện não đồ thường là đặc trưng. Trong thoái hóa hạch nền vỏ não có hội chứng Parkinson phối hợp với các dấu hiệu loạn chức năng vỏ não (ví dụ vong hành, giảm cảm giác, sa sút trí tuệ, thất ngôn).

Điều trị

A.Điều trị nội khoa

Điều trị thuốc là không cần thiết trong giai đoạn sớm, nhưng tiến triển và các biện pháp điều trị nên thảo luận với bệnh nhân.

1. Amantadin

Ở bệnh nhân nhẹ hoạt động không khó khăn thì amantadin có thể có tác dụng. Thuốc này cải thiện tất cả các triệu chứng của hội chứng Parkinson nhưng cơ chế tác dụng chưa rõ, tác dụng phụ gồm bồn chồn, lú lẫn, trầm cảm, mẩn da, phù, buồn nôn, táo bón, chán ăn, hạ huyết áp tư thế và rối loạn nhịp tim. Tuy vậy các tác dụng phụ trên ít gặp với liều phòng thông thường (100 mg, ngày 2 lần).

2. Các thuốc kháng tiết cholin

Các thuốc kháng tiết cholin có tác dụng làm giảm triệu chứng run và cứng hơn là giảm triệu chứng vận động chậm. Bắt đầu điều trị bằng liều thấp (bảng 7- 4) và tăng dần liều cho tới khi có tác dụng hoặc khi xuất hiện tác dụng phụ không thể tăng liều tiếp. Nếu điều trị không có kết quả thì giảm dần liều và sau đó điều trị bằng thuốc khác trong nhóm.

Bảng 7- 4. Một số thuốc kháng tiết cholin điều trị Parkinson [1]

Thuốc	Liều thông thường hàng ngày (mg)
Benztropin mesylat (Cogentin)	1-6
Biperiden (Akineton)	2-12
Chlophenoxamin (Phenoxen)	150-400
Cycrimin (Pagitan)	5-20
Orphenadrin (Disipal, Norflex)	150-400
Procyclidin (Kemadrin)	7,5-30
Trihexyphenidyl (Artan)	6-20

[1] Được phép trích có sửa đổi với sự cho phép của Aminoff. Dược lý học điều trị Parkinson và các rối loạn vận động khác. Trong basis & clinical pharmacology. 6 th ed. Katzung BG (editor). Appleton & Lange. 1994.

Tác dụng phụ thường gặp gồm khô miệng, buồn nôn, táo bón, đánh trống ngực, loạn nhịp tim, tiểu khó, lú lẫn, kích động, buồn nôn, u ám, giãn đồng tử, tăng nhãn áp, rối loạn điều tiết.

Các thuốc kháng cholinergic chống chỉ định ở bệnh nhân phì đại tuyến tiền liệt, glôcôm góc đóng, tắc ống tiêu hóa và thuốc dung nạp kém ở người già.

3. Levodopa

Khi vào cơ thể levodopa được chuyển thành dopamin, thuốc có tác dụng cải thiện tất cả các triệu chứng chính của hội chứng Parkinson kể cả vận động chậm, nhưng thuốc không làm ngừng sự tiến triển của bệnh. Tác dụng phụ sớm nhất của levodopa là buồn nôn, nôn, hạ huyết áp và rối loạn nhịp tim cũng có thể xảy ra. Rối loạn vận động, bồn chồn, lú lẫn và thay đổi cách cư xử sẽ gặp trong quá trình điều trị và càng về sau càng hay gặp hơn. Các rối loạn vận động do levodopa có thể là múa giật, múa vờn, loạn trương lực, run, Tic, và rung giật cơ. Một biến chứng muộn nữa là hiện tượng "on off", trong đó các triệu chứng của hội chứng Parkinson nặng lên đột ngột nhưng thoáng qua xảy ra không thể biết trước. Trong giai đoạn "off" sự nặng lên của triệu chứng vận động chậm được chỉ ra là có liên quan đến sự giảm thấp của nồng độ thuốc trong huyết thanh ở một số trường hợp. Trong giai đoạn "on" thường có các rối loạn vận động nhưng vận động chậm giảm đi.

Carbidopa là thuốc ức chế men phân hủy levodopa thành dopamin, carbidopa không qua hàng rào máu não. Khi levodopa được dùng phối hợp với carbidopa sẽ làm giảm sự phân hủy levodopa ở ngoài não. Điều này giúp cho việc giảm liều lượng levodopa nhưng vẫn đạt được tác dụng điều trị và làm giảm được tác dụng phụ gây buồn nôn, nôn, hạ huyết áp và nhịp tim không đều. Sự phối hợp này không ngăn ngừa được hiện tượng "on- off" và các tác dụng phụ khác (các rối loạn vận động hoặc biến chứng tâm thần) có thể tăng lên.

Sinemet là thuốc có trên thị trường chứa carbidopa và levodopa theo tỷ lệ nhất định (1: 10 hoặc 1: 4) được sử dụng rộng rãi. Thuốc được bắt đầu điều trị với liều thấp- ví dụ: 1 viên sinemet 25/100 (25 mg carbidopa và 100 mg levodopa) ngày 3 lần, và tăng liều dần tùy theo đáp ứng trên lâm sàng. Sinemet CR là dạng phóng thích chậm (chứa 25 hoặc 50mg carbidopa và 100 hoặc 200 mg levodopa). Dạng thuốc này đôi khi giúp cho đáp ứng lâm sàng ổn định và giảm số lần uống trong ngày. Đáp ứng lâm sàng cũng ổn định hơn khi ăn chế độ ăn protein tối thiểu và lượng protein này nên ăn vào bữa cuối cùng trong ngày.

Tác dụng phụ gây rối loạn vận động và rối loạn hành vi của levodopa liên quan đến liều lượng thuốc nhưng sự giảm liều có thể làm giảm tác dụng điều trị.

Levodopa chống chỉ định ở bệnh nhân rối loạn tâm thần, glocom góc đóng. Không được uống phối hợp với thuốc ức chế monoamin oxidase A hoặc không được uống levodopa trong vòng 2 tuần kể từ khi dừng monoamin oxidase A, vì nguy cơ gây tăng huyết áp, thận trọng khi dùng levodopa ở bệnh nhân nghi ngờ có u hắc tố hoặc loét dạ dày.

4. Các thuốc đồng vận dopamin

Các thuốc đồng vận dopamin tác dụng trực tiếp lên các receptor dopamin làm giảm nguy cơ tác dụng không ổn định và động tác bất thường khi điều trị levodopa kéo dài. Các thuốc này trước kia được sử dụng ở các bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị levodopa và các bệnh nhân có hiện tượng "on- off". Hiện nay thuốc được sử dụng trước khi dùng levodopa hoặc trong khi đang dùng sinemet 25/100 liều thấp (carbidopa 25 g và levodopa 100 mg), ngày 3 lần, mỗi lần 1 viên, khi bắt đầu điều trị; giữ nguyên liều sinemet, tăng dần liều của thuốc đồng vận. Hai thuốc đồng vận được sử dụng rộng rãi là bromocriptin và pergolid, đây là dẫn chất ergot có tác dụng ngang nhau. Liều ban đầu của bromocriptin là 1,25 mg ngày 2 lần, liều này được tăng lên khoảng 2,5 mg sau 2 tuần cho tới khi có tác dụng điều trị hoặc khi có tác dụng phụ. Liều duy trì hàng ngày từ 10- 30 mg. Pergolid được bắt đầu điều

trị như bromocriptin với liều thấp (ngày 0,05 mg) và tăng liều dần tùy thuộc vào đáp ứng và sự dung nạp thuốc.

Tác dụng phụ gồm chán ăn, buồn nôn, nôn, táo bón, hạ huyết áp tư thế, co mạch đầu chi, rối loạn nhịp tim, rối loạn vận động và rối loạn tâm thần, đau đầu, sung huyết mũi, đau đỏ đầu chi, và thâm nhiễm phổi.

Pergolid và bromocriptin chống chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn tâm thần hoặc nhồi máu cơ tim mới và không nên dùng ở bệnh nhân có bệnh mạch máu ngoại biên hoặc loét dạ dày do nguy cơ chảy máu dạ dày.

Pramipexol và ropinirol là 2 thuốc đồng vận dopamin mới gần đây đã được sử dụng ở Mỹ. Thuốc có tác dụng chọn lọc hơn, ít tác dụng phụ hơn và có thể có tác dụng kéo dài hơn và hiệu quả điều trị tốt hơn các dẫn xuất của ergot cũ. Thuốc có tác dụng cả ở giai đoạn sớm và cả ở giai đoạn tiến triển của bệnh Parkinson. Thuốc được dùng với liều tăng dần. Pramipexol được bắt đầu dùng với liều 0,125 mg ngày 3 lần và gấp đôi liều sau 1 tuần và lại gấp đôi liều lần nữa sau tuần tiếp theo; và sau đó cứ 1 tuần liều hàng ngày được tăng lên khoảng 0,75 mg tùy theo sự đáp ứng và dung nạp thuốc. Đa số các bệnh cần liều từ 0,5- 1,5 mg ngày 3 lần. Ropirinol được bắt đầu điều trị với liều 0,25 mg, ngày ba lần, và sau đó hàng tuần tăng tổng liều thêm 0,75 mg trong 4 tuần sau đó là 1,5 mg. Đa số bệnh nhân cần liều từ 2- 8 mg để đạt tác dụng điều trị. Tác dụng phụ gồm mệt mỏi, ngủ gà, buồn nôn, phù ngoại biên, rối loạn vận động, lú lẫn, và hạ huyết áp tư thế.

5. Selegillin

Là thuốc ức chế men monoamin oxidase B đôi khi được sử dụng phối hợp với levodopa trong điều trị Parkinson. Bằng sự ức chế chuyển hóa dopamin, selegilin cải thiện hiện tượng tác dụng không ổn định hoặc kém tác dụng của levodopa. Nhìn chung hiệu quả điều trị của thuốc còn kém. Thuốc được dùng với liều chuẩn 5 mg vào bữa ăn sáng và 5 mg vào bữa ăn trưa. Thuốc có thể làm tăng tác dụng phụ của levodopa. Các các lý do để tin rằng selegilin hạn chế sự tiến triển của Parkinson. Tuy nhiên các nghiên cứu chưa chứng minh được kết luận trên nhưng điều này vẫn là điều đáng quan tâm ở bệnh nhân trẻ và bệnh nhân bị bệnh nhẹ.

6. Clozapin

Các triệu chứng lú lẫn và tâm thần có thể do dùng thuốc, thường đáp ứng với clozapin, một dẫn chất của dibenzodiazepin gây một số tác dụng phụ ngoại tháp, không làm mất tác dụng của các thuốc dopamin. Với liều thấp thuốc làm giảm rối loạn vận động do dùng thuốc.

B. Các biện pháp điều trị chung

Vật lý liệu pháp hoặc liệu pháp ngôn ngữ có tác dụng ở nhiều bệnh nhân, chất lượng cuộc sống có thể được cải thiện bằng cách cung cấp các trợ giúp đơn giản như lan can hoặc tay vịn đặt ở vị trí thuận lợi trong nhà, bộ đồ ăn cán to, thảm cao su không trượt và các dụng cụ khuyếch đại lời nói.

C. Phương pháp phẫu thuật

Phẫu thuật cắt bỏ đồi thị hoặc cắt bỏ nhân đậu có thể có tác dụng ở các bệnh nhân không đáp ứng với điều trị nội khoa hoặc có các tác dụng phụ do thuốc điều trị Parkinson, đặc biệt ở bệnh nhân không có bằng chứng bệnh mạch máu lan tỏa hoặc giảm nhận thức, phẫu thuật nên tiến hành ở một bên vì bệnh có thể tăng lên rất nhiều sau phẫu thuật hai bên. Phẫu thuật cấy tủy thượng thận hoặc mô liềm đen bào thai vào nhân đuôi gần đây cho thấy có tác dụng ở một số bệnh nhân, nhưng các nghiên cứu khác không đủ dẫn chứng cho khẳng định trên hoặc chỉ có một số tác dụng nhất định và phương pháp này đang còn được đánh giá.

D. Kích thích não

Kích thích đồi thị với tần số cao có tác dụng giảm triệu chứng run khi nghỉ của bệnh Parkinson, và nghiên cứu điều tra trên một số lượng nhỏ bệnh nhân cho thấy kích thích kéo dài các nhân vùng dưới đồi hoặc nhân bèo nhạt giữa 2 bên có thể làm giảm tất cả các triệu chứng chính của bệnh. Kích thích não bằng điện có tác dụng đẩy lùi tiến triển của bệnh và não tổn thương rất ít hoặc không tổn thương và lợi ích của phương pháp này đang được khám phá ở một số trung tâm.

3. BỆNH HUNTINGTON

Những yếu tố quan trọng trong chẩn đoán

- Khởi phát và tiến triển từ từ của múa giật và sa sút trí tuệ
- Có tiền sử gia đình
- Gen gây bệnh nằm ở nhiễm sắc thể số 4.

Nhận định chung

Bệnh Huntington được đặc trưng bằng múa giật và sa sút trí tuệ. Bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, và bệnh gặp ở khắp thế giới, mọi chủng tộc, tỷ lệ mắc bệnh khoảng 5 cho 100.000 người, gen gây bệnh nằm ở nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 4. Ở vị trí 4p 16.3 có sự lặp lại của mã bộ ba nucleotid CAG.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh thường khởi phát ở tuổi 30- 50. Bệnh tiến triển tăng dần và thường tử vong sau 15- 20 năm. Triệu chứng đầu tiên có thể là vận động bất thường hoặc thay đổi trí tuệ, nhưng cuối cùng thì cả hai triệu chứng đều xuất hiện. Thay đổi tâm thần sớm nhất thường là hành vi, biểu hiện bằng kích động, ủ rũ, hành vi chống đối xã hội hoặc rối loạn tâm thần, nhưng cuối cùng là tình trạng sa sút trí tuệ. Rối loạn vận động ban đầu và có thể chỉ là sự bồn chồn không yên sau cùng là vận động dạng múa giật và rối loạn trương lực tư thế. Cứng và bất động đôi khi xảy ra cùng với sa sút trí tuệ, đặc biệt là ở các trường hợp bệnh khởi phát từ trẻ. Chụp cắt lớp sọ não thấy có hình ảnh teo não và teo nhân đuôi. Chụp cộng hưởng từ và chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) thấy giảm nồng độ glucose ở nhân đuôi.

Múa giật xảy ra ở bệnh nhân không có tiền sử gia đình về múa vờn múa giật thì có lẽ không phải là bệnh Huntington ít ra cho tới khi các nguyên nhân khác được loại trừ trên lâm sàng và bằng xét nghiệm. Ở bệnh nhân trẻ, múa giật Sydenham xảy ra sau nhiễm liên cầu nhóm A. Nếu bệnh nhân chỉ có biểu hiện sa sút trí tuệ tiến triển thì không phải phân biệt Huntington với các nguyên nhân sa sút trí tuệ khác trừ khi có tiền sử gia đình hoặc có rối loạn vận động xuất hiện.

Điều trị

Không có điều trị đặc hiệu cho bệnh Huntington, tiến triển của bệnh là không thể ngăn chặn được và điều trị chỉ là điều trị triệu chứng. Các thay đổi sinh hóa gợi ý sự giảm hoạt động tương đối của các neuron chứa gammaaminobutyric acid (GABA) và acetylcholin hoặc tăng hoạt động tương đối của các neuron hệ dopaminergic. Điều trị bằng các thuốc chẹn receptor dopamin như phenothiazin hoặc haloperidol có thể giảm các rối loạn vận động và rối loạn hành vi. Điều trị bằng haloperidol được bắt đầu với liều 1mg, ngày 1 hoặc 2 lần, sau đó tăng liều sau 3 hoặc 4 ngày tùy theo đáp ứng. Tetrabenazin là thuốc làm giảm các monoamin ở trung ương được dùng rộng rãi ở Châu Âu nhưng ít dùng ở Mỹ. Reserpin là thuốc tác dụng tương tự tetrabenazin; liều dùng hàng ngày tăng dần đến 2- 5 mg tùy theo đáp ứng. Các rối loạn hành vi có thể đáp ứng với clozapin. Nỗ lực bù sự thiếu tương đối của GABA bằng kích thích hoạt động của GABA ở trung ương hoặc bù sự giảm hoạt động tương đối của hệ tiết cholin bằng cách dùng cholin chlorid là

không có tác dụng. Nồng độ somatostatin (một peptid thần kinh) cao ở một số vùng trong não ở bệnh nhân Huntington đã được phát hiện gần đây và đáp ứng điều trị với cysteamin (ức chế chọn lọc somatostatin ở não) đang được nghiên cứu.

Con đẻ của bệnh nhân Huntington nên được kiểm tra di truyền; kiểm tra di truyền cho phép phát hiện bệnh trước khi xuất hiện triệu chứng và chẩn đoán xác định bệnh.

4. XOẮN VẶN TRƯƠNG LỰC TỰ PHÁT

Những yếu tố quan trọng trong chẩn đoán

- Các tư thế và vận động loạn trương lực
- Tiền sử đẻ và phát triển bình thường, không có dấu hiệu thần kinh nào khác.
- Các xét nghiệm (gồm cả chụp cắt lớp vi tính) không phát hiện ra nguyên nhân loạn trương lực.

Nhận định chung

Xoắn vặn trương lực tự phát có thể xảy ra lẻ tẻ hoặc có tính chất di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường hoặc di truyền lặn trên nhiễm sắc thể giới tính X. Trong di truyền trội gen gây bệnh nằm ở vị trí 99q34 (được đặt tên là DYT1); trong kiểu di truyền liên kết nhiễm sắc thể X, gen gây bệnh nằm ở nhánh dài; còn trong kiểu di truyền lặn vị trí gen gây bệnh chưa biết. Các triệu chứng có thể xuất hiện từ nhỏ hoặc muộn hơn và tồn tại suốt đời.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh được đặc trưng bởi sự xuất hiện các cử động và tư thế bất thường ở bệnh nhân có tiền sử sinh đẻ và phát triển bình thường, không liên quan gì đến tiền sử bệnh tật cũ, và không có dấu hiệu thần kinh nào khác. Các xét nghiệm (bao gồm cả chụp cắt lớp sọ) không tìm thấy nguyên nhân của vận động bất thường. Các cử động loạn trương lực của đầu và cổ có thể là vẹo cổ, co thắt mí, mặt nhăn, hoặc khó há miệng ngậm miệng. Các chi cũng có thể có cử động bất thường nhưng có tư thế đặc trưng. Tuổi khởi phát của bệnh ảnh hưởng đến cả biểu hiện lâm sàng và cả tiên lượng. Nếu bệnh khởi phát từ nhỏ thì thường có tiền sử gia đình và triệu chứng thường là xuất hiện ở

chân và có thể tiến triển tới tan tật do rối loạn trương lực toàn thân. Ngược lại, nếu bệnh khởi phát muộn thì thường không có tiền sử gia đình và các triệu chứng đầu tiên thường ở tay. Ít khi xảy ra tan tật mặc dù rối loạn trương lực cơ toàn thân cuối cùng có thể xảy ra ở một số bệnh nhân. Nếu tính chung tất cả thì khoảng 1/3 số bệnh nhân trở thành tan tật phải nằm trên giường trong khi đó 1/3 số bệnh nhân khác chỉ bị ảnh hưởng nhẹ.

Trước khi chẩn đoán xoắn vặn loạn trương lực nguyên phát cần thiết phải loại trừ các nguyên nhân khác gây rối loạn trương lực. Ví dụ như ngạt chu sinh, chấn thương khi sinh và vàng da nhân não là các nguyên nhân thường gặp gây rối loạn trương lực nhưng các vận động bất thường thường xuất hiện trước 5 tuổi và biểu hiện phát triển bất thường xuất hiện sớm và tiến sử đồng kính là thường có. Thêm vào đó thăm khám sẽ thấy chậm phát triển tâm thần hoặc các dấu hiệu bó tháp bên cạnh rối loạn vận động. Loạn trương lực tư thế cũng có thể gặp trong bệnh Wilson, bệnh Huntington hoặc hội chứng Parkinson, cũng như di chứng của bệnh viêm não ngủ lìm hoặc dùng thuốc an thần kinh và trong một số rối loạn khác. Trong các trường hợp này chẩn đoán dựa vào tiền sử và các biểu hiện lâm sàng kèm theo.

Điều trị

Xoắn vặn loạn trương lực nguyên phát thường đáp ứng kém với thuốc điều trị levodopa, diazepam, baclofen, carbamazepin, amantadin hoặc thuốc kháng tiết cholin liều cao đôi khi có tác dụng; nếu không, điều trị thử bằng phenothizin hoặc haloperidol có thể có tác dụng. Liều lượng của thuốc tùy theo mỗi cá nhân, tuỳ thuộc vào đáp ứng và sự dung nạp thuốc. Thuốc haloperidol, phenothiazin ở liều điều trị thường gây ra các triệu chứng của Parkinson. Phẫu thuật định vị cắt đồi thị có thể có tác dụng ở bệnh nhân loạn trương lực ưu thế một bên đặc biệt khi loạn trương lực ở các chi.

5. LOẠN TRƯƠNG LỰC XOẮN VẶN KHU TRÚ

Một số biểu hiện của loạn trương lực trong loạn trương lực xoắn vặn nguyên phát cũng có thể xảy ra như một hiện tượng riêng rẽ. Chúng được coi như là loạn trương lực khu trú mà hoặc là xảy ra như là dạng không điển hình của xoắn vặn loạn trương lực nguyên phát ở những bệnh nhân không có tiền sử gia đình hoặc là biểu hiện khu trú của dạng khởi phát muộn không có tiền sử gia đình. Thuốc điều trị nhìn chung không cho kết quả mong muốn. Điều trị thử bằng các thuốc sử dụng trong điều trị xoắn vặn

trương lực nguyên phát là nên làm và dù sao cũng có một số bệnh nhân có một vài đáp ứng. Bên cạnh đó với những loạn trương lực khu trú như co thắt mí mắt hoặc vẹo cổ, tiêm độc tố botulinum A tại chỗ vào cơ co có thể có kết quả trong vài tuần hoặc vài tháng và có thể tiêm nhắc lại khi cần.

Cả co thắt mí mắt và loạn trương lực miệng - xương hàm dưới có thể xảy ra như là một loạn trương lực khu trú riêng biệt. Co thắt mi mắt được đặc trưng bằng khó nhắm mí mắt. Loạn trương lực miệng - xương hàm dưới biểu hiện bằng sự co thụ động của các cơ quanh miệng gây ra sự há miệng hoặc ngậm miệng thụ động, lưỡi thè ra hoặc thụt vào và co cơ bám da cổ.

Vẹo cổ do co cơ thường xảy ra ở độ tuổi từ 25- 50 tuổi, đặc trưng bằng xu hướng sái cổ về một phía. Vẹo cổ lúc đầu xuất hiện từng lúc,về sau cổ bị giữ yên ở một bên. Giảm bệnh tự phát có thể ở năm đầu tiên hoặc lâu hơn. Mặt khác rối loạn này thường kéo dài suốt đời. Cắt chọn lọc các dây thần kinh tủy phụ và các rễ của dây tủy cổ ở vị tri cao đôi khi có tác dụng nếu điều trị nội khoa thất bại. Tiêm độc tố botulinum A tại chỗ có tác dụng ở đa số các trường hợp.

Co cứng khi viết được đặc trưng bằng loạn trương lực tư thế của tay khi bàn tay được sử dụng để viết và đôi khi để làm các việc khác như chơi piano, sử dụng tua vít hoặc sử dụng dao nĩa ăn. Điều trị bằng thuốc thường không có kết quả, và tốt nhất là bệnh nhân nên tập sử dụng tay kia để làm các việc đòi hỏi sự khéo léo. Tiêm độc tố botulium A có tác dụng ở một số trường hợp.

6. GIẬT RUNG CƠ

Giật cơ đôi khi có thể xảy ra ở tất cả mọi người, đặc biệt là khi đi vào giấc ngủ. Giật cơ toàn thân hoặc nhiều ổ thường gặp ở bệnh nhân động kinh nguyên phát và đặc biệt nổi bật ở các trường hợp rối loạn di truyền đặc trưng bằng động kinh và suy giảm trí tuệ tiến triển, như bệnh rối loạn dự trữ lipid. Nó cũng là một đặc điểm của các bệnh thoái hóa hiếm gặp, đáng chú ý là hội chứng Ramsay Hunt, và cũng thường có trong bệnh viêm não xơ hóa bán cấp và bệnh Creutzfeldt - Jakob. Giật cơ toàn thể cũng có thể xảy ra trong bệnh não tăng urê huyết và các bệnh não chuyển hóa khác, do dùng levodopa, xảy ra trong cai rượu hoặc cai thuốc, hoặc sau tổn thương não do thiếu oxy. Giật cơ theo tiết đoạn là biểu hiện hiếm gặp của tổn thương tủy khu trú. Nó cũng có thể là biểu hiện lâm sàng của động kinh cục bộ liên tục, đây là kịch phát động kinh ổ từ vỏ não cảm giác vận động bán cầu bên đối diện, đôi khi do nguyên nhân tổn thương cấu trúc. Điện não đồ thường có

tác dụng sàng lọc động kinh, chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ có thể phát hiện nguyên nhân tổn thương.

Giật cơ có thể đáp ứng với một số thuốc chống động kinh, đặc biệt là acid valproic hoặc một số thuốc nhóm benzodiazepin, đặc biệt là clonazepam (bảng 7- 2). Piracetam (liều tới 16.8 g ngày) cũng có thể có tác dụng. Giật cơ sau tổn thương não do thiếu oxy thường đáp ứng với oxitriptan (5-hydroxytryptophan), thuốc được dùng với liều tăng dần, tới liều 1- 1,5 mg hàng ngày. Ở bệnh nhân giật cơ theo tiết đoạn, tổn thương khu trú cần phải được phát hiện và điều trị thích hợp.

7. BỆNH WILSON

Trong rối loạn chuyển hóa này tư thế và cử động bất thường xảy ra kèm hoặc không kèm các dấu hiệu bất thường của gan. Xem ở chương 3 .

8. CÁC VẬN ĐỘNG BẤT THƯỜNG DO THUỐC

Phenothiazin và butyrophenon có thể gây ra hàng loạt các động tác bất thường như hội chứng Parkinson, nằm ngồi không yên (ví dụ bồn chồn vận động), loạn trương lực cấp, múa giật, và loạn vận động muộn. Các biến chứng này được nói đến ở chương 8. Múa giật có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng levodopa, bromocriptin, lithium, amphetamin hoặc uống thuốc tránh thai, và múa giật sẽ hết khi ngừng thuốc. Tương tự, rối loạn trương lực có thể xuất hiện do dùng levodopa, bromocriptin, lithium, metoclopramid hoặc carbamazepin; và hội chứng Parkinson có thể do reserpin, tetrabenazin, metoclopramid. Run tư thế có thể xảy ra với rất nhiều thuốc như epinerphrin, isoproterenol, theophylin, caffein, lithium, hormon tuyến giáp, thuốc chống trầm cảm ba vòng và valproic acid.

9. HỘI CHỨNG GILLES DE LA TOURETTE

Những yếu tố quan trọng trong chẩn đoán

- Máy giật đa dạng (tic hay cô tật) vận động và tiếng nói
- Các triệu chứng xuất hiện trước 21 tuổi
- Các cô tật xảy ra thường xuyên ít nhất trong 1 năm
- Các cô tật rất thay đổi về số lượng, tần số và tiến triển theo thời gian.

Biểu hiện lâm sàng

Cố tật vận động là triệu chứng đầu tiên gặp trong 80% các trường hợp và đa số là ở mặt, 20% còn lại triệu chứng đầu tiên là cố tật lời nói; tất cả các bệnh nhân này cuối cùng đều có cố tật vận động và lời nói phối hợp. Các cố tật này đầu tiên thấy từ nhỏ khoảng từ 2 đến 15 tuổi. Cố tật vận động đặc biệt hay xảy ra ở mặt, đầu và vai (như là khịt mũi, liếm mép, cau mày, nhún vai, gật đầu). Các cố tật tiếng nói thường gặp là tiếng khìn khịt, tiếng sủa, kêu xì xì, hắng giọng, ho khúng, đôi khi cũng là từ tục tĩu (nói tục), đôi khi là nhắc lại lời (nhắc lại từ của người khác), lặp lại động tác (bắt chước động tác của người khác), và lắp lời. Có khi các cố tật tự làm đau mình như cắn móng tay, nhổ tóc, hoặc cắn môi, lưỡi. Các cố tật này thường là mạn tính, nhưng có thể bị gián đoạn. Hành vi ám ảnh cưỡng chế thường có và có thể có tính chất bệnh lý hơn là các cố tật.

Thăm khám không thấy bất thường nào khác ngoài các cố tật. Bên cạnh đó có thể có rối loạn hành vi, rối loạn tâm thần do xấu hổ về mặt xã hội và thẩm mỹ. Điện não đồ có thể có bất thường nhẹ, không đặc hiệu, không liên quan đến chẩn đoán.

Bệnh thường được chẩn đoán muộn sau nhiều năm khi cố tật biểu hiện như rối loạn tâm thần hoặc rối loạn vận động. Như vậy bệnh nhân thường trải qua những điều trị không cần thiết trước khi được chẩn đoán. Cần phải chẩn đoán phân biệt với các vận động bất thường khác giống cố tật không có dấu hiệu thần kinh ở trẻ nhỏ. Bệnh Wilson có thể tương tự hội chứng Gilles de la Tourette cần phải chẩn đoán phân biệt.

Điều trị

Điều trị là điều trị triệu chứng và có thể cần phải kéo dài vô hạn định. Haloperidol là thuốc thường được chọn. Bắt đầu điều trị bằng liều thấp (0,25 mg), sau đó tăng dần liều (khoảng 0,25 mg cứ 4- 5 ngày) cho tới khi có hiệu quả tối đa với tác dụng phụ ít nhất hoặc khi có tác dụng phụ không thể tăng liều nữa. Tổng liều hàng ngày từ 2- 8 mg nhưng liều cao hơn đôi khi là cần thiết. Điều trị bằng clonazepam (liều lượng tùy thuộc vào đáp ứng và dung nạp) hoặc clonidin (liều 2- 5 µg/kg/ngày) có thể có tác dụng và nên xem xét để bắt đầu điều trị bằng một trong các thuốc này để tránh tác dụng phụ gây các triệu chứng ngoại tháp do điều trị haloperiđol kéo dài. Phenothiazin như là fluphenazin (2- 15 mg/ngày) cũng được sử dụng nhưng ở những bệnh nhân không đáp ứng điều trị với haloperidol cũng không đáp ứng với thuốc này.

Pimozid là thuốc uống chẹn dopamin tương tự haloperidol có thể có tác dụng ở những bệnh nhân không dung nạp và không có đáp ứng với haloperidol. Bắt đầu điều trị với liều 1 mg/ngày và cứ 10 ngày tăng 1- 2 mg. Liều trung bình từ 7- 16 mg/ngày.

Điều trị bằng risperidon, thuốc chẹn kênh calci, tetrabenazen, clomipramid cũng có kết quả

SA SÚT TRÍ TUỆ

Sa sút trí tuệ là phức hợp triệu chứng rối loạn chức năng trí tuệ toàn bộ và tiến triển, gây ra vấn đề lớn cho y tế, xã hội và kinh tế do người già tăng trong dân số. Bệnh được nói ở chương 3, tập I và chỉ có một vấn đề cần nhấn mạnh ở đây là cần phải phát hiện sớm các sa sút trí tuệ mà nguyên nhân của nó có thể điều trị được và sa sút trí tuệ có thể hồi phục như là trong não úng thủy áp lực bình thường, khối choán chỗ nội sọ, bệnh mạch máu, suy giáp thiếu thiamin hoặc vitamin B12, bệnh Wilson, suy gan hoặc suy thận, giang mai, thần kinh, viêm màng não mạn tính.

XƠ CỨNG RẢI RÁC TỪNG ĐÁM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu chứng thần kinh xuất hiện thành từng đợt
- Bệnh thường khởi phát trước 55 tuổi
- Triệu chứng lâm sàng không thể giải thích được bằng tổn thương ở một vị trí
- Nhiều ổ tổn thương được nhìn rõ nhất trên phim cộng hưởng từ.

Nhận định chung

Xơ cứng rải rác từng đám có lẽ do cơ chế tự miễn, gặp tỷ lệ cao ở người trẻ tuổi. Các nghiên cứu dịch tễ học chỉ ra rằng xơ cứng rải rác từng đám gặp nhiều ở các nước Đông Âu. Không có quần thể dân cư nào ở vĩ độ giữa 40° Bắc đến 40° Nam có nguy cơ cao đối với bệnh. Các yếu tố gen, chế độ ăn, khí hậu không gây nên sự khác nhau trên. Dù sao đi nữa cũng có những nghi ngờ về gen gây bệnh dựa trên các nghiên cứu ở những người sinh đôi, các trường hợp mắc bệnh trong gia đình, và nhóm kháng nguyên HLA đặc hiệu

(HLA- DR2). Bệnh học, các ổ tổn thương mất myelin thường ở cạnh não thất với phản ứng của tế bào thần kinh đệm ở chất trắng của não, tủy và dây thị.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Biểu hiện đầu tiên thường gặp là yếu, tê bì, đau nhói hoặc khó chịu ở một chi liệt; cứng chi dưới; viêm thần kinh hậu nhãn cầu; nhìn đôi; mất thăng bằng hoặc rối loạn cơ tròn như tiểu tiện không kìm được hoặc đái khó. Các triệu chứng thường hết sau vài ngày hoặc vài tuần mặc dù thăm khám thường phát hiện một ít các triệu chứng còn lại.

Ở hầu hết các bệnh nhân thường có khoảng thời gian hàng tháng hoặc hàng năm sau đợt xuất hiện triệu chứng đầu tiên trước khi xuất hiện các triệu chứng mới hoặc các triệu chứng cũ xuất hiện trở lại. Cuối cùng sự tái phát và các triệu chứng không hết hoàn toàn làm tăng tàn tật lên như liệt, co cứng, thất điều ở chi, giảm thị lực, và rối loạn tiểu tiện. Thăm khám lâm sàng ở giai đoạn này thường thấy teo gai thị, rung giật nhãn cầu, nói khó, và các dấu hiệu của bó tháp, cảm giác, tiểu não hoặc ở các chi.

Hiếm gặp hơn là các triệu chứng tiến triển tăng dần từ khi khởi phát và dẫn tới tàn tật vào giai đoạn tương đối sớm. Không thể chẩn đoán xác định được bệnh trừ khi bệnh cảnh lâm sàng chỉ ra tổn thương nhiều phần của hệ thần kinh trung ương vào các thời gian khác nhau.

Một số yếu tố (ví dụ nhiễm khuẩn, chấn thương) có thể là yếu tố thuận lợi cho bệnh tái phát. Bệnh cũng thường tái phát sau đẻ 2- 3 tháng có lẽ do tăng nhu cầu năng lượng và sang chấn sau đẻ.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cộng hưởng từ não hoặc tủy cổ rất có ích trong việc xác định các ổ tổn thương. Chụp cắt lớp vi tính ít giá trị hơn.

Ở những bệnh nhân mà chỉ có biểu hiện bệnh lý ở tủy và không có các bằng chứng lâm sàng xét nghiệm của bệnh ở các phần khác, chụp tủy cản quang hoặc cộng hưởng từ có thể là cần thiết để loại trừ các tổn thương bẩm sinh hay mắc phải có thể điều trị được bằng phẫu thuật. Vùng lỗ chẩm đốt đội cần phải được xem xét để loại trừ bệnh Arnold-Chiari là bệnh trong đó một phần tiểunão và phần thấp của thân não chui vào ống sống của vùng cổ gây ra các triệu chứng tháp và tiểu não lẫn lộn ở các chi.

C. Các xét nghiệm khác

Chẩn đoán xác định bệnh không thể chỉ dựa vào xét nghiệm. Nếu có các bằng chứng lâm sàng chỉ là tổn thương ở một phần của hệ thần kinh trung ương thì chẩn đoán xơ cứng rải rác là không chính xác trừ khi có bằng chứng tổn thương ở các phần khác mà không có biểu hiện lâm sàng. Điện thế kích thích thị giác, thính giác, cảm giác hoặc hỗn hợp của dây thần kinh ngoại biên được sử dụng để phát hiện các tổn thương đường thị giác, thính giác thân não và đường cảm giác mà không có biểu hiện trên lâm sàng. Các rối loạn khác cũng có thể được đặc trưng bằng các ổ bất thường trên điện sinh lý.

Có thể có tăng nhẹ tế bào lympho hoặc tăng nhẹ nồng độ protein trong dịch não tủy, đặc biệt là ngay sau đợt cấp. Tăng IgG trong dịch não tủy và chỉ có vệt IgG trên điện di thấy ở nhiều bệnh nhân. Biểu hiện vệt IgG trên điện di như trên là không đặc hiệu, thấy ở các bệnh viêm nhiễm, bệnh mạch máu, khối u của hệ thần kinh.

Điều trị

Ít nhất là cũng có sự hồi phục một phần của các triệu chứng ở đợt cấp, nhưng một đợt tái phát khác có thể xảy ra không biết trước và như vậy không có ý nghĩa trong sự ngăn ngừa tiến triển của bệnh. Kết quả cuối cùng là sẽ có một số tàn tật nhưng cũng có khoảng một nửa số bệnh nhân không có tàn tật nặng trong 10 năm sau khi bệnh khởi phát. Sự hồi phục của đợt tái phát cấp có thể được thúc đẩy nhanh bằng corticosteroid nhưng mức độ hồi phục không thay đổi. Liều cao (ví dụ prednisolon 60- 80 mg) có thể được dùng hàng ngày, trong vòng 1 tuần, sau đó giảm dần trong 2 hoặc 3 tuần. Methylprednisolon 1 g truyền tĩnh mạch trong 3 ngày thường được dùng trước khi điều trị theo phác đồ trên. Điều trị steroid kéo dài không ngăn chặn được cơn tái phát. Ở bệnh nhân có cơn tái phát- thoái lui, điều trị bằng beta interferon hoặc tiêm dưới da hàng ngày bằng copolymer 1 làm giảm được các triệu chứng nặng. Một vài nghiên cứu gần đây đã cho rằng dùng các thuốc ức chế miễn dịch mạnh ngăn chặn được sự tiến triển của bệnh. Bằng chứng về hiệu quả chưa rõ, dù sao cần phải có các thử nghiệm lâm sàng. Có rất ít bằng chứng về thay huyết tương làm tăng ức chế miễn dịch trong bệnh xơ cứng rải rác và vai trò của phương pháp này trong các thể lâm sàng khác của bệnh chưa rõ. Điều trị tình trạng co cứng (xem dưới) và rối loạn bàng quang do thần kinh có thể là cần thiết trong các trường hợp bệnh tiến triển. Tránh gắng sức và bệnh nhân cần nghỉ ngơi trong giai đoạn cấp

THIẾU VITAMIN E

Thiếu vitamin E có thể gây ra một số rối loạn tương tự thất điều Friedreich (xem ở dưới). Có thoái hóa tủy tiểu não, đặc biệt là ở cột sau của tủy gây thất điều ở chi, mất cảm giác, mất phản xạ gân xương, nói lắp, và trong một số trường hợp có thoái hóa sắc tố võng mạc. Thiếu vitamin E có thể xảy ra như là hậu quả của kém hấp thu hoặc bệnh di truyền. Điều trị bằng alpha- tocopheryl acetat (như Aquasol E viên hoặc giọt) như đã nói ở chương 12.

CO CỨNG CƠ

Thuật ngữ co cứng thường được dùng để chỉ liệt trung ương nhưng chính xác hơn là sự tăng kháng lực với các vận động thụ động và thường có các dấu hiệu của tổn thương bó tháp. Co cứng cơ thường là biến chứng của đột quỵ, chấn thương não hoặc tủy, bệnh não chu sinh, và xơ cứng rải rác từng đám. Lý liệu pháp với chương trình kéo căng thích hợp là quan trọng trong thời gian phục hồi chức năng sau tổn thương neuron vận động trung ương và điều trị tiếp theo ở bệnh nhân; mục đích là ngăn chặn sự co rút của cơ và khớp, có lẽ là điều chỉnh sự co cứng.

Điều trị thuốc cũng quan trọng nhưng điều trị cũng có thể làm tăng triệu chứng liệt vận động vì sự tăng trương lực cơ duỗi có tác dụng hỗ trợ cho chi liệt ở các bệnh nhân. Dantrolence làm yếu cơ co cứng do ảnh hưởng đến vai trò của calci. Tránh dùng thuốc này ở những bệnh nhân có chức năng hô hấp kém hoặc bệnh cơ tim nặng. Liều điều trị khởi đầu là 25 mg ngày 1 lần, sau đó cứ 3 ngày tăng liều lên 25 mg tùy theo sự dung nạp thuốc, tối đa là 100 mg ngày 4 lần. Tác dụng phụ là ỉa chảy, buồn nôn, yếu chi, rối loạn chức năng gan (có thể gây tử vong, đặc biệt ở phụ nữ trên 35 tuổi), u ám, chóng mặt, và ảo giác.

Baclofen là thuốc có tác dụng điều trị các co cứng có nguồn gốc tủy và đau do co cứng cơ gấp (hoặc cơ duỗi). Liều tối đa 80 mg/ngày; liều bắt đầu điều trị là 5 mg hoặc 10 mg, ngày 2 lần. Các tác dụng phụ gồm rối loạn dạ dày ruột, mệt nhọc, mệt mỏi, an thần, bồn chồn, lú lẫn, và ảo giác. Diazepam có thể cải thiện tình trạng co cứng do tác dụng lên neuron trung gian ở tủy và có lẽ tác dụng lên cả các trung tâm trên tủy, nhưng liều điều trị thường dung nạp kém và khác nhau ở từng cá nhân. Tizanidin, thuốc đồng vận α_2

tiết adrenalin cũng có hiệu quả như các thuốc ở trên, nhưng có lẽ dung nạp tốt hơn. Liều hàng ngày tăng dần, thường là tới 8 mg, ngày 3 lần. Tác dụng phụ là an thần, mệt mỏi, hạ huyết áp, và khô miệng.

Phong bế điểm vận động bằng tiêm vào trong bao phenol vào cơ được sử dụng để làm giảm co cứng chọn lọc ở một vài cơ quan quan trọng và có thể phục hồi chức năng ở bệnh nhân bệnh tủy một phần. Tiêm độc tố botulinum vào trong cơ có thể có tác dụng. Tiêm vào trong bao phenol hoặc cồn tuyệt đối có thể có tác dụng ở các trường hợp nặng nhưng tác dụng chọn lọc lớn hơn có thể đạt được nếu phong bế rễ hoặc dây thần kinh ngoại biên. Phương pháp này không được tiến hành cho tới khi hội chứng co cứng cơ biểu hiện đầy đủ, ví dụ sau khoảng 1 năm hoặc hơn, và chỉ khi điều trị thuốc kéo dài không có tác dụng hoặc bệnh nhân có nguy cơ đáng kể.

Một số loại phẫu thuật, ví dụ như cắt gân khép hoặc gân gót, có thể có tác dụng. Phẫu thuật cắt dây thần kinh cũng có thể làm cho bệnh nhân cử động dễ hơn. Ví dụ cắt dây bịt có tác dụng ở bệnh nhân có cơ khép gây ảnh hưởng đi vệ sinh và dáng đi. Phẫu thuật cắt rễ sau của dây thần kinh tủy sống làm giảm co cứng cơ nhưng tác dụng này có thể ngắn, trong khi đó cắt rễ trước có thể làm yếu vĩnh viễn cơ mà nó chi phối.

Co cứng cơ có thể nặng hơn do loét tì đè, nhiễm khuẩn tiết niệu và nhiễm khuẩn khác và các kích thích nhận cảm đau.

BỆNH TỦY Ở BỆNH NHÂN AIDS

Ở những bệnh nhân AIDS có thể có bệnh tủy không bào bán cấp hoặc mạn gây liệt hai chân hoặc liệt tứ chi, rối loạn cơ tròn và rối loạn cảm giác. Điều trị phối hợp các thuốc để ức chế nguyên nhân nhiễm khuẩn hệ thống. Viêm tủy hoặc viêm rễ tủy cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân AIDS do nhiễm virus cơ hội. Khi u lympho ở ngoài màng cứng gây ra bệnh tủy do chèn ép, đau và ấn cột sống đau là thường thấy và chụp tủy cản quang hoặc cộng hưởng từ phát hiện tổn thương. Điều trị bằng corticosteroid, tia xạ và hóa chất. Viêm màng não u lympho ở bệnh nhân AIDS có các đặc điểm như đã mô tả ở trên.

BỆNH TỦY DO VIRUS GÂY BỆNH BẠCH CẦU LYMPHO T Ở NGƯỜI

Virus gây bệnh bạch cầu lympho T ở người (Human T cell leukemia virus-1- HTLV-1) là retrovirus gây bệnh ở người, lây qua sữa mẹ, hoạt động tình dục, truyền máu, và qua kim tiêm. Hầu hết các bệnh nhân không có triệu chứng nhưng sau giai đoạn tiềm tàng (có thể là vài năm) sẽ xuất hiện bệnh tủy ở một số trường hợp. Chụp cộng hưởng từ, điện sinh lý, và xét nghiệm dịch não tủy tương tự như xơ cứng rải rác từng đám, nhưng kháng thể HTLV-1 có ở trong huyết thanh và dịch não tủy. Không có điều trị đặc hiệu.

THOÁI HÓA TỦY BÁN CẤP PHỐI HỢP

Thoái hóa tủy bán cấp phối hợp có thể xảy ra do thiếu vitamin B_{12} cũng như là trong thiếu máu ác tính. Bệnh được đặc trưng bằng bệnh tủy với biểu hiện nổi bật là các dấu hiệu tháp và cột sau của tủy đôi khi kết hợp với bệnh nhiều dây thần kinh, thay đổi tâm thần hoặc bệnh dây thần kinh thị giác. Thiếu máu hồng cầu lớn cũng có thể xảy ra nhưng không song song với các rối loạn thần kinh, thiếu máu hồng cầu lớn sẽ mất đi nếu bổ sung acid folic. Bệnh được điều trị bằng vitamin B_{12}. Thiếu máu ác tính được điều trị theo phác đồ100mgcyanocobalamin tiêm bắp hàng ngày, trong 1 tuần sau đó, mỗi tuần 1 mũi, trong 1 tháng và sau đó mỗi tháng tiêm 1 lần trong suốt đời.

BỆNH NÃO WERNICKE

Bệnh não Wernicke được đặc trưng bằng lú lẫn, thất điều, rung giật nhãn cầu dẫn đến liệt mắt (liệt cơ thẳng ngoài, liệt phối hợp liếc ngang); bệnh thần kinh ngoại biên cũng có thể có. Bệnh do thiếu thiamin và ở Mỹ bệnh thường xảy ra ở những người nghiện rượu. Bệnh cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân AIDS. Trong các trường hợp nghi ngờ, truyền tĩnh mạch thiamin (50 mg) sau đó tiêm bắp hàng ngày cho tới khi chế độ ăn đầy đủ. Truyền tĩnh mạch glucose trước khi dùng thiamin làm xuất hiện hội chứng và các triệu chứng nặng lên. Chẩn đoán xác định bệnh bằng đáp ứng với điều trị, điều trị không được chậm trễ trong khi các xét nghiệm được tiến hành.

TRẠNG THÁI SỮNG SỜ VÀ HÔN MÊ

Bệnh nhân trong trạng thái sững sờ là không đáp ứng trừ khi có các kích

thích mạnh nhiều lần, trong khi đó bệnh nhân hôn mê là bệnh nhân không thể đánh thức được và không thể đáp ứng với các sự kiện bên ngoài hoặc nhu cầu bên trong mặc dù có thể còn vận động phản xạ và tư thế phản xạ.

Hôn mê là một biến chứng của các bệnh của hệ thần kinh trung ương như động kinh, hạ nhiệt độ, rối loạn chuyển hóa, hoặc tổn thương cấu trúc gây rối loạn chức năng của hai bán cầu đại não hoặc rối loạn hệ thống lưới thân não. Tổn thương choán chỗ ở một bán cầu não có thể gây hôn mê do ép vào thân não.

Các phương pháp đánh giá và cấp cứu

Việc chẩn đoán ở bệnh nhân hôn mê cần phải tiến hành đồng thời với điều trị. Điều trị hỗ trợ hô hấp và huyết áp được đặt lên hàng đầu; ở bệnh nhân hạ thân nhiệt tất cả các dấu hiệu sống có thể không có, ở những bệnh nhân này cần phải được ủ ấm trước khi đánh giá tiên lượng.

Bệnh nhân có thể được đặt nằm nghiêng với cổ thẳng, bỏ răng giả và hút dịch dạ dày; nếu cần thiết, đặt nội khí quản đường miệng để duy trì đường thở. Lấy máu để xét nghiệm đường, điện giải, khí máu, chức năng gan thận, độc chất. Truyền tĩnh mạch dextrose 50% (25g), naloxon (0,4- 1,2 mg) và thiamin (50 mg).

Sau đó khai thác các chi tiết sâu hơn từ tiền sử của bệnh nhân, các hoàn cảnh xung quanh lúc khởi phát hôn mê, và thời gian tiến triển của các triệu chứng sau cùng. Hôn mê đột ngột gợi ý đến chảy máu dưới nhện, đột quỵ thân não, chảy máu não; trong khi đó hôn mê khởi phát chậm là tiến triển xảy ra trong các tổn thương cấu trúc khác và tổn thương choán chỗ. Nguyên nhân chuyển hóa thì trước khi hôn mê thường có tình trạng ngộ độc hoặc mê sảng kích động. Thăm khám cần chú ý đến đáp ứng với kích thích đau, đồng tử và phản xạ đồng tử với ánh sáng, vị trí của mắt và đáp ứng cử động của mắt khi quay đầu thụ động và với kích thích nước lạnh, và kiểu thở.

A. Đáp ứng với kích thích đau

Co chi chủ động khi kích thích đau nói lên đường cảm giác đi và đường vận động đến chi bị kích thích vẫn còn nguyên chức năng. Mất đáp ứng một bên mặc dù kích thích cả hai bên có thể nói lên tổn thương thân não, tổn thương do bó tháp hai bên, hoặc không đáp ứng tâm thần. Đáp ứng không phù hợp có thể có. Tư thế mất vỏ có thể xảy ra với tổn thương bao trong và cuống não, tư thế mất não xảy ra trong rối loạn chức năng hoặc tổn thương hủy hoại não

giữa và cầu não, và tư thế mất não ở tay kèm chân mềm nhẽo gặp ở bệnh nhân tổn thương thân não rộng xuống tới cầu não ngang mức chỗ dây V.

B. Thăm khám mắt

1. Đồng tử

Tổn thương vùng dưới đồi gây nên hội chứng Horner ở một bên, trong khi đó tổn thương não trung gian hai bên hoặc tổn thương phá hủy cầu não thì đồng tử co nhỏ nhưng còn phản xạ ánh sáng. Giãn đồng tử một bên, mất phản xạ ánh sáng hoặc phản xạ ánh sáng kém gặp khi dây III bị chèn ép như trong thoát vị móc hồi hải mã. Đồng tử hai bên nhỏ hơn bình thường, còn phản xạ ánh sáng gặp trong các bệnh não rối loạn chuyển hóa; đồng tử có thể giãn và mất phản xạ ánh sáng gặp trong quá liều atropin, scopolamin hoặc glutethimin và đồng tử co nhỏ (nhưng còn phản xạ ánh sáng) gặp trong quá liều opiat. Đồng tử giãn trong vài giờ sau ngừng hô hấp tuần hoàn là dấu hiệu tiên lượng nặng.

2. Các cử động của mắt

Hai mắt lệch về một phía gợi ý đến tổn thương bán cầu cùng bên hoặc tổn thương cầu não bên đối diện. Tổn thương não giữa gây hai mắt lệch xuống dưới. Hai mắt lệch ra ngoài ở bệnh nhân hôn mê nói lên tổn thương cấu trúc ở thân não trừ khi có lác trước đấy.

Đáp ứng vận nhãn đối với quay đầu thụ động và kích thích nhiệt liên quan với nhau và cung cấp thông tin bổ sung. Đáp ứng của mắt khi xoay đầu nhanh từ phía này sang phía kia hoặc khi gấp cổ và ưỡn cổ nhanh ở người có ý thức bình thường với mắt mở thì không gây ra hiện tượng lệch mắt về phía đối diện (phản xạ mắt của đầu búp bê). Trừ khi nhìn cố định chủ ý của bệnh nhân hoặc bệnh lý thùy trán hai bên. Ở bệnh nhân hôn mê nông do ức chế vỏ não sẽ có phản xạ mắt búp bê. Ở bệnh nhân tổn thương thân não, phản xạ mắt não bị mất hoặc rối loạn tùy theo vị trí tổn thương.

Phản xạ mắt tiền đình được đánh giá bằng kích thích nhiệt bằng cách dùng nước đá. Ở người bình thường rung giật nhãn cầu sẽ xuất hiện sau 2-3 phút, với pha chậm về phía tai bị kích thích. Ở bệnh nhân hôn mê không bị tổn thương thân não, rung giật nhãn cầu bị mất pha nhanh như vậy mắt sẽ lệch về phía tai bị kích thích trong 2- 3 phút trước khi trở về vị trí ban đầu. Ở bệnh nhân hôn mê do rối loạn chuyển hóa, phản xạ mắt não và phản xạ mắt tiền đình vẫn còn, ít nhất là ở giai đoạn đầu.

C. Kiểu thở

Các bệnh lý gây hôn mê có thể gây rối loạn hô hấp. Thở Cheyne- Stokes có thể xảy ra trong bệnh lý của hai bên bán cầu, bệnh lý của não trung gian hoặc trong rối loạn chuyển hóa. Tăng thông khí do thần kinh trung ương gặp trong tổn thương mái thân não; thở vào dài (ngừng thở ở cuối thì hít vào) gợi ý đến tổn thương ở cầu não; thở mất điều hòa (mất hoàn toàn cơ chế điều hòa với các nhịp thở sâu và nông xen kẽ) gặp trong tổn thương cầu não thấp và hành tủy.

1. TRẠNG THÁI SỮNG SỜ VÀ HÔN MÊ DO TỔN THƯƠNG CẤU TRÚC

Các tổn thương choán chỗ trên lều có xu hướng tác động đến chức năng não theo thứ tự. Đầu tiên là các dấu hiệu rối loạn chức năng của một bán cầu não như liệt nửa người. Khi hôn mê tiến triển và hôn mê sâu, chức năng não bị rối loạn tăng dần gây nên sự tiến triển của các dấu hiệu thần kinh có thể đoán trước gợi ý tổn thương hủy hoại tiến triển.

Như vậy, khi một tổn thương trên lều bắt đầu gây tổn thương não trung gian, bệnh nhân trở nên u ám và sau đó là sững sờ và cuối cùng là hôn mê. Có thể có nhịp thở Cheyne-Stockes; đồng tử co nhỏ nhưng còn phản xạ ánh sáng; có phản xạ mắt búp bê khi quay đầu từ bên này sang bên kia. Một số trường hợp phản xạ mắt nhìn lên khi cúi, ngửa đầu nhanh bị rối loạn; mắt nhìn về phía tiền đình bơm nước lạnh. Và lúc đầu còn phản xạ với kích thích đau về sau thì chỉ có tư thế mất vỏ. Khi bệnh nhân tiếp tục tiến triển thì não giữa bị tổn thương. Rối loạn chức năng vận động tiến triển từ tư thế mất vỏ sang tư thế mất não hai bên khi kích thích đau; nhịp thở Cheyne- Stockes dần dần được thay thế bằng tăng thông khí do thần kinh trung ương; đồng tử kích thước trung bình nhưng mất phản xạ ánh sáng, phản xạ mắt não và phản xạ mắt tiền đình bị rối loạn hoặc mất. Khi cầu não và sau đó là hành tủy bị tổn thương thì đồng tử vẫn mất phản xạ ánh sáng; phản xạ mắt tiền đình không có; thở nhanh nông; và kích thích đau chỉ có thể gây phản xạ gấp ở chân. Cuối cùng, nhịp thở mất điều hòa và ngừng thở, đồng tử sau đó thường giãn rất rộng. Ngược lại, tổn thương dưới lều (như ở thân não) có thể gây rối loạn ý thức sớm đôi khi đột ngột mà không có quá trình tiến triển của các dấu hiệu thần kinh. Các tổn thương chèn ép của thân não, đặc biệt chảy máu tiểu não, trên lâm sàng không thể phân biệt được với các tổn

thương trong nhu mô của thân não. Khi nghi ngờ có tổn thương cấu trúc bằng các dấu hiệu định khu gợi ý, thì trong các trường hợp này nên tiến hành chụp cắt lớp sọ não trước khi chọc dịch não tủy hoặc thay thế cho chọc dịch não tủy để tránh nguy cơ thoát vị não. Điều trị tùy theo nguyên nhân tổn thương và tùy từng rối loạn cụ thể.

2. TRẠNG THÁI SỮNG SỜ VÀ HÔN MÊ DO RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA

Bệnh nhân hôn mê do nguyên nhân chuyển hóa nhìn chung các dấu hiệu rất lẻ tẻ, lan tỏa, và các triệu chứng thần kinh đối xứng không thể giải thích được bằng mất chức năng ở bất cứ tầng nào hoặc theo kiểu kế tiếp ở não, mặc dù các dấu hiệu khu trú hoặc ở một bên có thể xảy ra trong hạ đường huyết. Hơn nữa, phản xạ của đồng tử thường là vẫn còn, trong khi đó các chức năng khác của thân não thường bị tổn thương nặng nề. Bệnh nhân hôn mê do viêm màng não, viêm não hoặc chảy máu dưới nhện cũng biểu hiện rất ít các dấu hiệu thần kinh khu trú và dấu hiệu kích thích màng não rất kín đáo ở bệnh nhân hôn mê. Xét nghiệm dịch não tủy ở những bệnh nhân này là yêu tố cơ bản để chẩn đoán xác định.

Bệnh nhân hôn mê do nhồi máu não và thiếu oxy não nếu mất phản xạ đồng tử với ánh sáng ở lần khám đầu tiên thì đây là dấu hiệu chỉ ra rằng bệnh nhân có rất ít cơ hội tỉnh lại; ngược lại bệnh nhân còn phản xạ đồng tử với ánh sáng, có cử động mắt tự phát (nhãn cầu lang thang, lệch mắt) và đáp ứng duỗi, gấp hoặc co rút lại với kích thích đau ở giai đoạn sớm nói lên tiên lượng tương đối tốt.

Điều trị bệnh não do chuyển hóa là điều trị nguyên nhân và được nêu lên ở các chương khác nhau. Nếu nguyên nhân của hôn mê không rõ thì tất cả các thuốc trừ thuốc thiết yếu có thể phải ngừng nếu các thuốc này ảnh hưởng đến trạng thái tâm thần.

3. CHẾT NÃO

Định nghĩa chết não còn đang tranh cãi, và tiêu chuẩn chẩn đoán được nhiều tổ chức chuyên nghiệp khác nhau đưa ra. Để xác định chết não, thì ở bệnh nhân hôn mê không thể phục hồi phải mất tất cả các phản xạ thân não gồm đồng tử, giác mạc, mắt - tiền đình, mắt - não, miệng - họng, và phản xạ hô hấp, và tình trạng này phải kéo dài trong ít nhất 6 giờ.

Vận động phản xạ tủy không loại trừ chẩn đoán chết não nhưng biểu hiện cơn động kinh hoặc tư thế mất não hoặc mất vỏ không phù hợp với chết não. Đánh giá ngừng thở (có hoặc không có hoạt động hô hấp tự phát ở $PaCO_2$ ít nhất là 60 mmHg) giúp cho việc quyết định liệu bệnh nhân còn khả năng hoạt động hô hấp hay không.

Hôn mê có thể hồi phục gây giả chết não có thể thấy trong hạ thân nhiệt (nhiệt độ cơ thể < 32°C) và khi dùng quá liều thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương, và cần phải loại trừ các tình trạng này. Có một số xét nghiệm có thể giúp cho chẩn đoán chết não nhưng không đặc hiệu. Điện não thể hiện là đường đẳng điện rất có giá trị trong khẳng định chẩn đoán chết não, theo khuyến cáo của Hiệp hội điện não Mỹ. Xác định không có tuần hoàn não bằng chụp mạch não có tiêm tĩnh mạch chất đồng vị phóng xạ hoặc tiêm thuốc cản quang khi chụp 4 mạch não.

4. TRẠNG THÁI TỒN TẠI THỰC VẬT

Bệnh nhân bị tổn thương bán cầu não hai bên nặng có thể có một vài dấu hiệu cải thiện hơn từ tình trạng hôn mê ban đầu, như vậy sau một khoảng thời gian bệnh nhân có vẻ như là tỉnh hơn nhưng lại nằm bất động và không có bằng chứng hoạt động của ý thức hoặc tâm thần cao hơn. Trạng thái tồn tại thực vật này được ám chỉ đến trong nhiều tình trạng như là làm bất động, chứng mất ý trí, hoặc hôn mê chập chờn. Hầu hết bệnh nhân ở trạng thái thực vật sẽ tử vong trong vài tháng hoặc vài năm nhưng có một số bệnh nhân ý thức hồi phục được một phần và một số rất ít bệnh nhân ý thức hồi phục đủ để giao tiếp hoặc thậm chí sống tự lập.

5. HỘI CHỨNG GIAM HÃM

Tổn thương phá hủy cấu trúc cấp (như là nhồi máu, chảy máu, mất myelin, viêm não) liên quan đến phần bụng cầu não có thể dẫn đến không nói, liệt nhẹ tứ chi nhưng bệnh nhân vẫn có thể chớp mắt, nhìn hữu ý theo hướng lên trên xuống dưới và còn phản xạ ánh sáng của đồng tử. Một bệnh nhân như thế có thể lẫn với hôn mê. Thầy thuốc cần phải nhận ra rằng những bệnh nhân với hội chứng giam hãm thức tỉnh hoàn toàn với các yếu tố xung quanh. Tiên lượng của hội chứng này rất khác nhau, nhưng có một số trường hợp bệnh nhân tỉnh trở lại và một số có cuộc sống tự lập mặc dù hội chứng giam hãm kéo dài 2 hoặc 3 năm.

CHẤN THƯƠNG ĐẦU

Chấn thương là nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong ở người trẻ, và chấn thương đầu chiếm một nửa trong số các chấn thương gây tử vong. Tiên lượng sau chấn thương đầu phụ thuộc vào vị trí và mức độ tổn thương não. Tình trạng ý thức giúp cho tiên lượng vì mất ý thức trên một hoặc hai phút nói lên tiên lượng nặng nề hơn các dấu hiệu khác. Tương tự, mức độ suy sụp và mất trí nhớ sau chấn thương chỉ ra một chấn thương nặng và có tiên lượng xấu. Không có vỡ xương sọ cũng không loại trừ khả năng chấn thương nặng của đầu. Khi thăm khám cần phải đánh giá mức độ ý thức và phạm vi của rối loạn thần não.

Chú ý: bệnh nhân mất ý thức trên 2 phút sau chấn thương đầu cần phải đưa vào viện để theo dõi, những bệnh nhân có dấu hiệu khu trú, ngủ lịm, hoặc vỡ xương sọ cũng phải đưa vào viện theo dõi. Nếu không đưa vào viện những người có trách nhiệm trong gia đình cần được hướng dẫn một cách cẩn thận về sự cần thiết và cách kiểm tra người bệnh thường xuyên (hàng giờ) và hỗ trợ y tế nếu cần.

Chụp sọ thường và chụp cắt lớp sọ có thể thấy vỡ xương. Do chấn thương đốt sống có thể xảy ra trong chấn thương đầu nên cần chụp đốt sống cổ (đặc biệt tư thế nghiêng) ở bệnh nhân hôn mê, và ở bệnh nhân đau dữ dội vùng cổ hoặc có các dấu hiệu thần kinh có thể do ép tủy. Chụp cắt lớp sọ não có vai trò quan trọng trong chẩn đoán chảy máu não và có thể thấy phù não và di lệch đường giữa.

Chấn thương sọ não

Chấn thương sọ não và biện pháp điều trị được tóm tắt ở bảng 7- 5. Tăng áp lực nội sọ có thể do tắc nghẽn thông khí, vị trí bất thường của cổ, động kinh, hạ natri máu, hoặc phù não, một khối máu tụ nội sọ cần phẫu thuật lấy máu tụ cũng có thể gây tăng áp lực nội sọ. Các phương pháp khác để làm giảm áp lực nội sọ gồm tăng thông khí, truyền mannitol, tiêm furosemid tĩnh mạch; corticosteroid không có tác dụng trong trường hợp này.

Rách da đầu và vỡ xương sọ

Rách da đầu và lún sọ hoặc lún do vỡ xương sọ cần điều trị ngoại khoa thích hợp. Vỡ xương sọ đơn thuần không cần điều trị đặc hiệu. Dấu hiệu lâm sàng của vỡ nền sọ gồm tím quanh hốc mắt (dấu hiệu đeo kính râm), chảy máu ở ống tai ngoài (dấu hiệu Battle), và chảy dịch não tủy (được xác định bằng nồng độ glucose) ở tai hoặc mũi. Liệt các dây thần kinh sọ, đặc biệt là dây I, II, III, IV, V, VII và dây VIII. Có thể tổn thương một hay nhiều dây.

Nếu rò dịch não tủy thì điều trị bảo tồn bằng nâng cao đầu, hạn chế dịch vào cơ thể, và dùng acetazolamid (250 mg ngày 4 lần) thường có tác dụng; nếu vẫn tiếp tục rò sau vài ngày thì có thể dẫn lưu dịch não tủy ở thắt lưng. Dùng kháng sinh nếu có nhiễm khuẩn, dựa vào cấy và kháng sinh đồ, chỉ có một số ít các trường hợp là cần phải khâu màng cứng bị rách do rò dịch kéo dài hoặc viêm màng não tái phát.

Bảng 7-5. Các di chứng của não trong chấn thương sọ

Di chứng	Đặc điểm lâm sàng	Bệnh học
Chấn động não	Mất ý thức thoáng qua với nhịp tim chậm, hạ huyết áp và ngừng hô hấp trong vài giây, không nhớ trong và sau chấn thương. Thường có dấu hiệu thần kinh thoáng qua.	Có vết thâm tím ở bên chấn thương (chấn thương trực tiếp) hoặc bên đối diện (chấn thương gián tiếp)
Đụng giập não	Mất ý thức lâu hơn chấn động não. Có thể dẫn tới tử vong hoặc di chứng thần kinh nặng nề	Đụng giập não, phù não, chảy máu não và hoại tử não. Có thể chảy máu dưới nhện.
Chảy máu ngoài đường cứng cấp	Đau đầu, lú lẫn, ngủ gà, động kinh và các dấu hiệu khu trú xuất hiện sau vài giờ và dẫn tới hôn mê, suy hô hấp và tử vong trừ khi được điều trị bằng phẫu thuật lấy máu tụ	Xé rách động mạch màng não, tĩnh mạch, các xoang gây tụ máu nhìn thấy trên phim chụp cắt lớp não.
Chảy máu dưới màng cứng cấp	Tương tự chảy máu ngoài màng cứng nhưng thời gian từ khi chấn thương đến khi xuất hiện triệu chứng lâu hơn. Điều trị bằng phẫu thuật lấy máu tụ	Máu tụ do đứt các tĩnh mạch từ vỏ não tới xoang dọc hoặc từ não bị giập, khối máu tụ nhìn thấy trên phim chụp cắt lớp não.
Chảy máu não	Nhìn chung là xuất hiện ngay sau khi chấn thương. Đặc điểm lâm sàng tương tự chảy máu não do tăng huyết áp. Phẫu thuật lấy máu tụ đôi khi có hiệu quả.	Khối máu tụ nhìn thấy trên phim chụp cắt lớp não.

Các biến chứng muộn của chấn thương đầu

Mối liên quan của chảy máu mạn tính dưới màng cứng với chấn thương đầu thường là không rõ. Ở rất nhiều người già không có tiền sử chấn thương, nhưng ở các trường hợp khác một chấn thương đầu thường là không nặng lắm xảy ra trước khi có các triệu chứng của tụ máu mạn tính dưới màng

cứng vài tuần. Biểu hiện lâm sàng thường là thay đổi ý thức như là chậm chạp, ngủ gà, đau đầu, lú lẫn, rối loạn trí nhớ, thay đổi nhân cách, hoặc thậm chí là sa sút trí tuệ. Dấu hiệu thần kinh khu trú như liệt nửa người, hoặc rối loạn cảm giác nửa người cũng có thể có nhưng ít gặp hơn. Chụp cắt lớp sọ có ý nghĩa quan trọng cho việc phát hiện máu tụ. Điều trị bằng mổ lấy máu tụ để ngăn ngừa chèn ép não và thoát vị não. Não úng thủy áp lực bình thường có thể xảy ra sau chấn thương đầu cũng như chảy máu dưới nhện, hoặc viêm não màng não.

Các biến chứng muộn khác của chấn thương đầu gồm động kinh sau chấn thương và đau đầu sau chấn thương.

CHẤN THƯƠNG TỦY

Tổn thương tủy có thể do sái cổ, chấn thương nặng thường do gẫy đốt sống, trật đốt sống gây ép tủy hoặc làm gập góc tủy vùng cột sống cổ, cột sống lưng thấp và vùng cột sống thắt lưng cao. Hạ huyết áp sau chấn thương cũng có thể gây nhồi máu tủy.

Tổn thương cắt ngang tủy gây liệt mềm và mất cảm giác bên dưới mức tổn thương. Mất phản xạ gân xương và bí tiểu tiện, đại tiện. Phản xạ gân xương có trở lại sau vài ngày hoặc vài tuần gây liệt cứng tứ chi hoặc hai chi dưới với tăng phản xạ gân xương và có phản xạ duỗi bàn chân, nhưng cũng có thể liệt mềm (liệt ngoại biên) tùy theo đoạn tủy nào bị tổn thương. Chức năng của bàng quang và ruột cũng có thể hồi phục một phần cho phép bệnh nhân có thể đi tiểu và đại tiện được từng lúc. Khi liệt co cứng tăng, tư thế co cứng hoặc duỗi cứng của chân trở nên khó chịu, đặc biệt khi bệnh nhân bị loét hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu. Liệt hai chi dưới duỗi cứng hoặc co cứng có thể là hậu quả cuối cùng. Chấn thương với mức độ nhẹ hơn, bệnh nhân có thể đi lại được nhưng yếu nhẹ chi, rối loạn cảm giác ở ngọn chi, có thể rối loạn cơ tròn, hay gặp là tiểu không kìm được và tiểu ngắt quãng. Đặc biệt hơn tổn thương tủy một bên gây liệt vận động kèm rối loạn cảm giác âm thoa cùng bên, bên đối diện mất cảm giác đau nóng lạnh ở dưới mức tổn thương (hội chứng Brown- Séquard). Hội chứng tủy trung ương có thể có liệt ngoại biên, mất cảm giác đau, nóng, lạnh, còn duy trì chức năng của cột tủy sau. Tổn thương theo vùng chi phối của rễ có thể thấy ở ngang mức tổn thương hoặc nếu tổn thương vùng đuôi ngựa có thể thấy rối loạn chức năng của các rễ thắt lưng cùng.

Điều trị chấn thương tủy bao gồm bất động và nếu có chèn ép tủy thì phẫu thuật cung đốt sống giải phóng chèn ép và sau đó kết hợp xương làm kín cung đốt sống. Điều trị sớm bằng corticosteroid liều cao (ví dụ methylprednisolon, 30 mg/kg truyền tĩnh mạch nhanh, sau đó tiếp tục với liều 5,4 mg/kg/giờ, trong 23 giờ) cho thấy có tác dụng phục hồi các chức năng thần kinh nếu điều trị sớm trong vòng 8 giờ sau chấn thương. Điều trị bằng G_M1 gangliosid trong 3- 4 tuần đang được nghiên cứu và cho thấy có tác dụng. Chỉnh lại vị trí giải phẫu của tủy bằng kéo và một số phương pháp chỉnh hình khác cũng là quan trọng.

Chăm sóc các di chứng thần kinh như liệt hai chi dưới, liệt tứ chi, và chăm sóc da, bàng quang, ruột.

RỖNG TỦY

Sự phá hủy cấu trúc hoặc thoái hóa chất xám và chất trắng cạnh kênh nội tủy của tủy có dẫn đến sự tạo thành hốc và tập trung dịch trong tủy sống. Cơ chế bệnh sinh chính xác chưa rõ nhưng nhiều trường hợp liên quan với dị dạng Arnold- Chiari, trong đó có sự di chuyển của hạch nhân tiểu não, hành tủy và não thất IV vào ống sống, đôi khi phối hợp với thoát vị màng tủy- tủy sống. Trong các trường hợp này có thể chỉ biểu hiện giãn kênh nội tủy phối hợp với hốc tủy sống. Các trường hợp khác nguyên nhân tạo hốc tủy không được rõ ràng.

Bệnh cảnh lâm sàng đặc trưng gồm teo cơ từng đoạn, mất phản xạ và mất cảm giác đau, nóng lạnh phân bố theo kiểu áo choàng do sự phá hủy các sợi bắt chéo phía trước kênh nội tủy. Thường có gù vẹo cột sống vùng ngực. Trong tiến triển, đường dẫn truyền vận động và cảm giác hay bị tổn thương do đó xuất hiện thiếu sót tháp và cảm giác ở chi dưới. Sự lan rộng lên của hốc (rỗng hành tủy) gây nên rối loạn chức năng của thân não vùng thấp dẫn đến liệt hành tủy, rung giật nhãn cầu và giảm cảm giác ở một hoặc hai bên mặt.

Rỗng tủy, hốc tủy cũng có thể liên quan với u nội tủy hoặc sau chấn thương tủy nặng và hốc tủy này không thông với kênh nội tủy.

Những bệnh nhân dị dạng Arnold- Chiari thường thấy bất thường về xương trên phim X quang sọ và cột sống cổ. Phim chụp cắt lớp vi tính thấy sự di lệch phần cuối của não thất IV. Cộng hưởng từ hoặc chụp tủy cản quang có thể xác định được dị dạng. Sự phình ra khu trú của tủy thấy trên phim chụp tủy cản quang hoặc cộng hưởng từ ở những bệnh nhân có hốc tủy liên quan đến tiền sử chấn thương hoặc ung thư nội tủy.

Điều trị dị dạng Arnold- Chiari phối hợp với rỗng tủy bằng phẫu thuật mở sọ vùng dưới chẩm và cắt bỏ lá đốt sống cổ trên với mục đích giải phóng sự chèn ép của dị dạng ở lỗ chẩm. Nên dẫn lưu hốc tủy và trong trường hợp cần thiết có thể tạo chỗ thoát ra cho não thất IV. Trong trường hợp liên quan với u nội tủy thì điều trị bằng phẫu thuật nhưng có thể điều trị bằng tia xạ nếu không lấy hết khối u. Rỗng tủy sau chấn thương cũng điều trị bằng phẫu thuật nếu các thiếu sót thần kinh tăng lên hoặc đau không chịu được.

CÁC BỆNH NEURON VẬN ĐỘNG

Nhóm bệnh lý này đặc trưng bằng sự yếu của các cơ được chi phối mà không có sự thay đổi cảm giác. Các rối loạn gặp ở trẻ em như bệnh Werdnig-Hoffman và hội chứng Kugelberg Welander sẽ không được đề cập ở đây.

Bệnh lý neuron vận động ở người lớn thường bắt đầu ở lứa tuổi từ 30- 60. Có sự thoái hóa của các tế bào sừng trước tủy sống, nhân vận động của các dây thần kinh sọ thấp, đường dẫn truyền vỏ não tủy sống và vỏ não hành tủy. Bệnh thường xảy ra đơn lẻ nhưng cũng có trường hợp có tính chất gia đình.

Phân loại

Có 5 loại khác nhau dựa vào đặc điểm lâm sàng.

A. Liệt hành tủy tiến triển

Tổn thương hành tủy nổi bật do các quá trình bệnh tác động đầu tiên vào các nhân vận động của các dây thần kinh sọ.

B. Liệt giả hành tủy

Các dấu hiệu tổn thương hành tủy nổi bật nhưng do tổn thương bó vỏ não hành tủy hai bên và như vậy gây rối loạn chức năng của neuron vận động trung ương.

C. Teo cơ tiến triển do tủy

Được đặc trưng bằng tổn thương neuron vận động ngoại biên ở chi do thoái hóa tế bào sừng trước của tủy.

D. Xơ cứng cột bên nguyên phát

Chỉ tổn thương nguyên neuron vận động trung ương ở chi.

E. Xơ cứng cột bên teo cơ

Tổn thương hỗn hợp neuron vận động trung ương và ngoại biên ở chi. Rối loạn này đôi khi có trong sa sút trí tuệ và hội chứng Parkinson.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khó nhai, nuốt, ho, thở và nói khó xảy ra trong tổn thương hành tủy. Trong liệt hành tủy tiến triển, lưỡi gà sa xuống, giảm phản xạ nôn, ứ đọng nước bọt ở họng, ho, lưỡi yếu có nhiều nếp nhăn. Trong liệt giả hành tủy, lưỡi nhỏ và co làm cho không thể đưa nhanh lưỡi sang hai bên. Chi bị ảnh hưởng đặc trưng bằng các rối loạn vận động (yếu, cứng, cơ nhẽo, co cơ cục bộ) phản ánh rối loạn neuron vận động trung ương hoặc ngoại biên. Không có rối loạn cảm giác khách quan mặc dù bệnh nhân có thể có cảm giác kiến bò. Cơ tròn nhìn chung không rối loạn.

Bệnh tiến triển và thường tử vong trong vòng 3- 5 năm; chết thường do viêm phổi. Bệnh nhân có tổn thương hành tủy thường có tiên lượng rất xấu.

B. Xét nghiệm

Điện cơ có thể chỉ ra các thay đổi gián đoạn từng phần mạn tính của dây thần kinh, với hoạt động bất thường tự phát khi cơ ở trạng thái nghỉ và giảm số lượng các đơn vị hoạt động khi có vận động hữu ý. Ở bệnh nhân nghi ngờ teo cơ do tủy hoặc xơ cứng cột bên teo cơ không nên chẩn đoán xác định khi không tìm thấy các thay đổi như trên ở ít nhất ba ngọn chi. Tốc độ dẫn truyền vận động thường là bình thường nhưng có thể giảm nhẹ, và dẫn truyền cảm giác cũng bình thường. Sinh thiết cơ nhẽo thấy có sự đứt đoạn của dây thần kinh trên kiểm tra mô học. Nồng độ creatinin kinase có thể tăng nhẹ nhưng không bao giờ tăng cao như ở một số bệnh cơ loạn dưỡng. Dịch não tủy bình thường.

Một dạng xơ cứng cột bên teo cơ gia đình do di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường liên quan đến đột biến ở gen lưỡng đột biến đồng- kẽm superoxydase ở cánh tay dài của nhiễm sắc thể 21. Bệnh hành tủy liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính X do có sự lặp lại của mã bộ ba ở gen tổng hợp receptor androgen và có tiên lượng lành tính hơn so với các dạng bệnh lý neuron vận động khác. Gần đây có các báo cáo về teo cơ do tủy ở trẻ vị thành niên do thiếu hụt hexosaminidase với các bất thường trên sinh thiết trực tràng và giảm hexosaminidase A ở huyết thanh và bạch cầu. Các hội chứng thuần tủy vận động tương tự bệnh neuron vận động cũng có thể xảy ra trong bệnh gamma đơn dòng hoặc các bệnh thần kinh vận động đa ổ với tắc nghẽn dẫn truyền. Bệnh thần kinh vận động cũng có thể gặp trong bệnh Hodgkin và tiên lượng tương đối lành tính.

Điều trị

Riluzol thuốc làm giảm sự giải phóng glutamat tiền synap có thể làm chậm quá trình tiến triển của bệnh xơ cứng cột bên teo cơ. Có điều trị không đặc hiệu khác trừ ở bệnh nhân bệnh gamma điều trị thay huyết tương và thuốc ức chế miễn dịch có thể có tác dụng. Các thử nghiệm điều trị với các yếu tố dinh dưỡng thần kinh làm chậm quá trình tiến triển của bệnh đang trong quá trình nghiên cứu. Điều trị triệu chứng và các điều trị hỗ trợ gồm dùng các thuốc kháng cholinergic (như trihexyphenidyl, amitryptylin, hoặc atropin) nếu chảy nước dãi, dùng nẹp hoặc nạng giúp cho việc đi lại, lý liệu pháp để ngăn chặn sự co rút. Co cứng có thể giảm khi dùng baclofen hoặc diazepam. Chế độ ăn loãng hoặc dùng ống thông đặt qua mũi vào dạ dày là cần thiết nếu khó nuốt nặng nề. Phẫu thuật mở dạ dày hoặc cắt cơ sụn nhẫn gấp đôi khi phải thực hiện ở các trường hợp tổn thương hành tủy nổi bật và nặng, và phẫu thuật mở khí quản có thể là cần thiết nếu các cơ hô hấp bị tác động nặng; ở giai đoạn cuối của bệnh mục đích của điều trị là giữ cho bệnh nhân ở mức dễ chịu có thể.

BỆNH LÝ THẦN KINH NGOẠI BIÊN

Các bệnh lý thần kinh ngoại biên có thể được phân loại dựa vào cấu trúc bị tổn thương đầu tiên. Đặc điểm bệnh học nổi bật có thể là thoái hoá sợi trục (bệnh sợi trục) hoặc mất myelin từng ổ hoặc từng đoạn. Sự phân biệt có thể dựa vào sinh lý học thần kinh.

Tốc độ dẫn truyền cảm giác và vận động có thể được đo ở từng đoạn của dây thần kinh ngoại biên. Trong bệnh lý sợi trục tốc độ dẫn truyền bình thường hoặc giảm nhẹ và điện cơ kim cho thấy các bằng chứng về sự đứt đoạn của dây thần kinh ở cơ tổn thương. Trong bệnh lý mất myelin, tốc độ dẫn truyền bị giảm đáng kể ở các sợi bị tổn thương và trong trường hợp nặng hơn dẫn truyền có thể bị nghẽn hoàn toàn, không có dấu hiệu của đứt đoạn dây thần kinh kèm theo trên điện cơ.

Các dây thần kinh có thể bị tổn thương hoặc bị ép do các cấu trúc giải phẫu xung quanh trên dọc đường đi ở bất cứ điểm nào. *Bệnh đơn dây thần kinh* thường gặp của loại này được nói đến ở dưới đây. Bệnh đơn dây thần kinh gây rối loạn cảm giác hoặc vận động hoặc hỗn hợp ở vùng chi phối của dây đó. Bệnh cảnh lâm sàng tương tự gặp trong u dây thần kinh ngoại biên, nhưng u dây thần kinh rất hiếm gặp trừ ở bệnh nhân bị bệnh Recklinghausen.

Bệnh đơn dây nhiều ổ tạo nên các ổ bệnh lý lẻ tẻ như trong bệnh lý mạch máu (như đái tháo đường, viêm động mạch), trong thâm nhiễm (như bệnh phong, bệnh sarcoid), tổn thương đám rối hoặc bệnh tự miễn (ví dụ bệnh đám rối thần kinh cánh tay). Bệnh nhiều dây thần kinh gây ra triệu chứng đối xứng cảm giác, vận động hoặc hỗn hợp, thường ưu thế ngọn chi; bao gồm các bệnh lý di truyền, chuyển hóa, và ngộ độc; viêm đa dây thần kinh nguyên phát (hội chứng Guillain- Barré); và các bệnh lý thần kinh ngoại biên xảy ra như một biến chứng không phải di căn của các bệnh ác tính. Sự tổn thương của các sợi vận động gây ra liệt mềm mà biểu hiện ưu thế ngọn chi; tổn thương các sợi cảm giác gây rối loạn cảm giác. Phản xạ gân xương có thể giảm hoặc mất. Dị cảm, đau, căng cơ có thể gặp.

1. BỆNH ĐA DÂY THẦN KINH VÀ VIÊM ĐƠN DÂY THẦN KINH NHIỀU Ổ

Nguyên nhân của bệnh đa dây thần kinh hoặc viêm đơn dây thần kinh nhiều ổ được gợi ý bằng tiền sử, kiểu khởi phát và biểu hiện lâm sàng nổi bật. Các xét nghiệm cận lâm sàng bao gồm công thức máu, tốc độ máu lắng, điện di protein, nồng độ urê máu, điện giải đồ máu, chức năng gan và chức năng tuyến giáp, yếu tố dạng thấp và kháng thể kháng nhân, HBsAg, huyết thanh chẩn đoán giang mai, nồng độ glucose máu, nồng độ kim loại nặng trong nước tiểu, kiểm tra dịch não tủy và chụp X quang tim phổi. Các xét nghiệm trên cần được tiến hành có chọn lọc dựa vào triệu chứng lâm sàng. Đo tốc độ dẫn truyền của dây thần kinh là quan trọng trong việc xác định nguồn gốc thần kinh ngoại biên của triệu chứng và có ý nghĩa theo dõi những thay đổi trên lâm sàng cũng như tiến triển của bệnh (như bệnh sợi trục hoặc mất myelin). Sinh thiết thần kinh da có thể giúp chẩn đoán xác định (ví dụ như viêm đa động mạch, bệnh thoái hóa dạng tinh bột). Khoảng một nửa các trường hợp không tìm thấy nguyên nhân cụ thể; trong số này dưới một nửa là di truyền gia đình.

Điều trị là điều trị nguyên nhân nếu nguyên nhân có thể điều trị được và được nói đến ở dưới đây trong từng bệnh cụ thể. Lý liệu pháp có tác dụng ngăn chặn sự co cứng và nẹp giữ có thể duy trì chủ yếu ở tư thế chức năng. Các chi mất cảm giác cần phải được bảo vệ tránh tổn thương. Để tránh bị bỏng, bệnh nhân cần phải kiểm tra nước và các vật nóng bằng vùng da có cảm giác bình thường, đo nhiệt độ của nước bằng nhiệt kế, rửa bằng nước lạnh hoặc đặt nhiệt độ thấp hơn cho bình tắm nóng lạnh. Cần phải kiểm tra giầy thường xuyên trong ngày để phòng có cát sỏi hoặc dị vật trong giầy gây tổn thương bàn chân.

Bệnh nhân bị bệnh đa dây thần kinh hoặc viêm đơn dây thần kinh nhiều ổ, dây thần kinh dễ bị tổn thương thêm ở các điểm tì đè, do vậy cần tránh thói quen chống khuỷu tay, ngồi bắt chéo hai chân.

Đau thần kinh đôi khi gây khó chịu và có thể đáp ứng với thuốc giảm đau thông thường như aspirin. Thuốc gây ngủ hoặc thuốc gây ngủ mạnh có thể là cần thiết cho các trường hợp đau nhiều hoặc đau do các kích thích rất nhẹ, nhưng việc sử dụng các thuốc này nên tránh càng lâu càng tốt. Việc sử dụng giá đỡ để giảm sự tiếp xúc với ga trải giường có thể có tác dụng. Nhiều bệnh nhân có các cơn đau nhói như dao đâm có thể đáp ứng với phenytoin, carbamazepin hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Các triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật thường cũng gây khó chịu.

Hạ huyết áp tư thế thường giảm đi khi mang tất chun giãn cao cổ và đêm ngủ ở tư thế nửa nằm nửa ngồi. Fludrocortison làm giảm hiện tượng hạ huyết áp tư thế, nhưng liều cao đến 1 mg/ngày, đôi khi là cần thiết ở bệnh nhân đái tháo đường và có thể gây tăng huyết áp khi nằm. Midodrin là thuốc chẹn alpha, đôi khi có tác dụng. Liệt dương và ỉa chảy khó điều trị, bàng quang nhẽo do thần kinh có thể có tác dụng với các thuốc kích thích thần kinh phó giao cảm như bethanechol chlorid, 10- 50 mg, ngày 3 hoặc 4 lần.

Các bệnh thần kinh di truyền

A. Bệnh Charcot- Marie- Tooth

Bệnh Charcot- Marie- Tooth có nhiều đặc điểm dễ nhận thấy. Bệnh thường là di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường nhưng cũng có trường hợp xảy ra lẻ tẻ, di truyền lặn hoặc di truyền trên nhiễm sắc thể X. Gen gây bệnh thường nằm ở cánh tay ngắn của nhiễm sắc thể số 17 và hiếm hơn là nằm trên nhiễm sắc thể số 1 hoặc nhiễm sắc thể X. Biểu hiện lâm sàng có thể là dị dạng chân hoặc rối loạn dáng đi từ nhỏ hoặc ở tuổi trưởng thành. Bệnh tiến triển chậm đưa đến đặc điểm của bệnh đa dây thần kinh với biểu hiện yếu và teo ngọn chi thường ở chân, đa số mất cảm giác ngọn chi, giảm hoặc mất phản xạ gân xương. Run thường thấy ở một số trường hợp. Thăm khám thấy có sự mất myelin và tái tạo myelin ở từng đoạn của dây thần kinh ngoại biên, tăng khẩu kính ngang của bó thần kinh, tăng sinh tế bào Schwann. Giảm tốc độ dẫn truyền vận động và cảm giác trên điện cơ (bệnh thần kinh vận động và cảm giác di truyền typ 1 (Hereditary motor and sensory neropathy - HM SN).

Trong các trường hợp khác (HMSN typ 2) tốc độ dẫn truyền vận động bình thường hoặc giảm nhẹ, hoạt động của dây cảm giác bị mất và có các dấu hiệu tổn thương đứt đoạn từng phần mạn tính của dây thần kinh trên điện cơ của cơ tổn thương. Thay đổi bệnh học nổi bật là mất sợi trục hơn là mất myelin từng đoạn.

Một rối loạn tương tự ở bệnh nhân teo cơ ngọn chi tiến triển do tủy nhưng không mất cảm giác; trên nghiên cứu điện sinh lý thấy tốc độ dẫn truyền vận động bình thường hoặc giảm nhẹ, điện thế hoạt động của dây thần kinh bình thường.

B. Bệnh Dejerine- Sottas (HMSN typ 3)

Hầu hết các trường hợp xảy ra lẻ tẻ hoặc di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Trong trường hợp di truyền lặn, bệnh khởi phát ở tuổi vị thành niên hoặc trẻ nhỏ đưa đến bệnh cảnh của bệnh đa dây thần kinh vận động và cảm giác tiến triển với biểu hiện yếu, thất điều, mất cảm giác và giảm hoặc mất phản xạ gân xương. Các dây thần kinh ngoại biên có thể to lên sờ thấy được và được đặc trưng bằng mất myelin từng đoạn, tăng sinh tế bào Schwann và bao myelin mỏng đi. Điện cơ thấy tốc độ dẫn truyền chậm và điện thế hoạt động của dây cảm giác không ghi được.

C. Thất điều Friedreich

Nhìn chung bệnh biểu hiện ở trẻ nhỏ hoặc giai đoạn sớm của tuổi trưởng thành, bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, gen đột biến là gen X25 trên nhiễm sắc thể 9q13-q21.1. Dáng đi mất điều hòa, tay vụng về và các dấu hiệu tiểu não khác xuất hiện cùng với yếu hai chân và phản xạ duỗi gan bàn chân.

Tổn thương các sợi cảm giác của dây thần kinh ngoại biên gây rối loạn cảm giác ở hai chi dưới và giảm phản xạ gân xương. Lõm bàn chân hai bên. Mất tế bào ở rễ hạch sau và thoái hóa các sợi cảm giác ngoại biên. Hệ thần kinh trung ương có thay đổi rõ rệt ở cột sau và cột bên của tủy. Trên điện cơ thấy tốc độ dẫn truyền vận động bình thường hoặc giảm nhẹ nhưng điện thế hoạt động cảm giác giảm hoặc mất.

D. Bệnh Refsum (HMSN typ 4)

Đây là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường gây rối loạn chuyển hóa acid phytanic. Biểu hiện lâm sàng và thoái hóa võng mạc phối hợp với

bệnh đa dây thần kinh cảm giác vận động tiến triển và dấu hiệu tiểu não. Rối loạn thính giác, bệnh cơ tim và biểu hiện ngoài da có thể có. Tốc độ dẫn truyền vận động và cảm giác giảm, và trên điện cơ có biểu hiện tổn thương đứt đoạn của dây thần kinh. Chế độ ăn hạn chế acid phytanic và tiền chất của nó có tác dụng điều trị.

E. Rối loạn chuyển hóa porphyrin

Dây thần kinh ngoại biên bị tổn thương trong đợt cấp của rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng cơn. Thường triệu chứng vận động xuất hiện từng cơn, yếu thường ở gốc chi hay gặp ở chi trên hơn chi dưới. Các triệu chứng cảm giác có thể ở gốc chi hay ngọn chi. Đôi khi cũng có các triệu chứng thần kinh thực vật. Kết quả điện cơ cũng phù hợp với các nghiên cứu bệnh học thần kinh về tổn thương sợi trục. Hematin (4mg/kg truyền tĩnh mạch trong 15 phút, ngày 1 hoặc 2 lần) có thể có kết quả nhanh. Chế độ ăn nhiều carbohydrat, và trong trường hợp nặng truyền glucose hoặc levulose có thể có tác dụng. Propranolol (có thể tới 100 mg, cách 4 giờ một lần) để điều trị nhịp tim nhanh và tăng huyết áp trong đợt cấp. Rối loạn chuyển hóa porphyrin được đề cập đến sâu hơn ở chương 23.

Bệnh thần kinh phối hợp với các rối loạn hệ thống và rối loạn chuyển hóa

A. Đái tháo đường

Trong bệnh đái tháo đường, tổn thương hệ thần kinh ngoại biên có thể gây nên bệnh đa dây thần kinh cảm giác đối xứng hai bên hoặc hỗn hợp, bệnh thần kinh vận động không đối xứng (teo cơ, đái tháo đường), bệnh rễ thần kinh ngực bụng, bệnh thần kinh thực vật hoặc các tổn thương riêng rẽ dây thần kinh. Các rối loạn này có thể xảy ra riêng rẽ hoặc phối hợp.

Bệnh đa dây thần kinh cảm giác là bệnh hay gặp nhất có thể không giảm phản xạ gân xương và rối loạn cảm giác âm thoa ở chân. Triệu chứng có thể là đau, dị cảm, kiến bò ở hai chân, nhưng ở trường hợp nặng có thể mất cảm giác ở tất cả các đầu chi. Teo cơ đái tháo đường được đặc trưng bằng yếu và teo cơ không cân xứng ở gốc chi, kết hợp với đau khu trú. Bệnh rễ thần kinh ngực bụng gây đau ở thân mình. Bệnh thần kinh thực vật biểu hiện hạ huyết áp tư thế, rối loạn tiết mồ hôi, điều nhiệt, táo bón, khó tiêu đầy hơi, ỉa chảy, bí tiểu, đôi khi đái tắc, phản xạ đồng tử bất thường. Tổn thương các dây thần kinh riêng rẽ hay gặp ở chi và có xu hướng ở các vị trí tì đè. Điều trị là điều trị triệu chứng. Điều trị đau thần kinh đã đề cập ở trên.

B. Tăng urê huyết

Tăng urê huyết có thể gây bệnh đa dây thần kinh cảm giác vận động đối xứng có xu hướng gặp ở chi dưới hơn là chi trên và ở ngọn chi hơn là gốc chi. Chẩn đoán dựa vào điện cơ có giảm nhẹ tốc độ dẫn truyền vận động và cảm giác. Bệnh thần kinh sẽ giảm cả trên lâm sàng và điện cơ khi được ghép thận và bệnh hạn chế hơn khi chạy thận kéo dài.

C. Nghiện rượu và thiếu hụt dinh dưỡng

Rất nhiều người nghiện rượu có các bệnh đa dây thần kinh vận động và cảm giác ở ngọn sợi trục. Thường biểu hiện chuột rút, tăng cảm giác đau ở cơ và đau dị cảm thường ở hai chân hơn là hai tay. Các triệu chứng rối loạn thần kinh thực vật có thể có. Tốc độ dẫn truyền vận động cảm giác giảm nhẹ thậm chí ở cả những trường hợp không có triệu chứng trên lâm sàng, nhưng tốc độ giảm rõ rệt ít gặp. Bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác ở ngọn tương tự là bệnh Beri- Beri (thiếu thiamin). Trong thiếu vitamin B_{12} bệnh đa dây thần kinh cảm giác vận động ngọn chi có thể có nhưng thường bị che lấp bởi các triệu chứng của hệ thần kinh trung ương (như bệnh tủy, bệnh dây thị giác, hoặc thay đổi trí tuệ).

D. Nhiễm paraprotein huyết

Bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác đối xứng khởi phát từ từ, tiến triển, thường kết hợp với đau và mất cảm giác ở các chi, có thể xảy ra ở bệnh nhân đa u tủy (đặc biệt là nam giới). Bệnh sợi trục xảy ra trên đa u tủy tiêu nhưng mất myelin từng đoạn (nguyên phát hoặc thứ phát) và mất sợi trục có thể xảy ra trong u tủy xơ và dẫn đến biểu hiện vận động nổi bật. Cả bệnh thần kinh mất myelin và bệnh sợi trục cũng đều thấy ở bệnh nhân paraprotein huyết không có u tủy. Một phần nhỏ sẽ phát triển thành u tủy nếu theo dõi trên số lượng lớn. Bệnh thần kinh mất myelin ở những bệnh nhân này có thể do phản ứng của protein đơn dòng với thành phần myelin của dây thần kinh. Bệnh thần kinh trong đa u tủy cổ điển đáp ứng kém với điều trị. Bệnh đa dây thần kinh của bệnh gamma đơn dòng lành tính đáp ứng với các thuốc ức chế miễn dịch và thay huyết tương.

Bệnh đa dây thần kinh có thể xảy ra trong macroglobulin máu và cryoglobulin máu và đôi khi đáp ứng với thay huyết tương. Bệnh dây thần kinh thắt nghẽn như trong hội chứng ống cổ tay và thường gặp hơn bệnh đa dây thần kinh ở bệnh nhân thoái hóa dạng bột lan tỏa (không di truyền).

Trong bệnh đa dây thần kinh do thoái hóa dạng bột, triệu chứng cảm giác và thực vật là nổi bật, còn các triệu chứng yếu và teo cơ ngọn chi xảy ra muộn; không có điều trị đặc hiệu.

Bệnh thần kinh trong các bệnh viêm nhiễm

A. Bệnh phong

Bệnh phong là nguyên nhân quan trọng gây bệnh dây thần kinh ngoại biên ở một vài vùng trên thế giới. Rối loạn cảm giác chủ yếu do tổn thương các dây thần kinh trong da. Ở dạng phong củ, rối loạn cảm giác xuất hiện cùng lúc và cùng vị trí với tổn thương da nhưng nếu dây thần kinh ở thân mình bên dưới tổn thương da bị tổn thương thì vùng rối loạn cảm giác có thể rộng hơn. Ở dạng u phong, mất cảm giác lan rộng hơn và xuất hiện sớm, rộng nhất là ở vùng mát nhất của cơ thể như ở mặt lưng của cánh tay và chân, nơi mà vi khuẩn hoạt động mạnh nhất. Ảnh hưởng vận động do các dây thần kinh nông bị tổn thương ở nơi có nhiệt độ thấp nhất ví dụ như dây trụ ở rãnh mỏm khuỷu, dây giữa khi đi từ dưới cơ gấp cẳng tay tới ống cổ tay, dây mác ở đầu của xương mác và dây chày sau ở cẳng chân; liệt mặt nhẹ cũng xảy ra do tổn thương các nhánh nông của dây VII.

Rối loạn vận động trong bệnh phong do bệnh một dây thần kinh nhiều ổ trong khi đó các thay đổi cảm giác tương tự bệnh đa dây thần kinh của ngọn chi. Thăm khám thấy sự liên quan của triệu chứng cảm giác với nhiệt độ của mô; ví dụ như ở chân cảm giác khác nhau giữa ngón chân và hố khoeo nơi có nhiệt độ cao hơn. Điều trị bằng các thuốc chống vi khuẩn phong (xem chương 16).

B. Hội chứng suy giảm miễn dịch ở người (AIDS)

Có hàng loạt các bệnh thần kinh xảy ra ở bệnh nhân nhiễm HIV. Ở bệnh nhân AIDS có thể xuất hiện bệnh đa dây thần kinh sợi trục cảm giác vận động đối xứng không có thay đổi dịch não tủy. Điều trị là điều trị triệu chứng. Bệnh nhân AIDS cũng có thể có bệnh đa rễ hoặc bệnh đa rễ tủy gây liệt hai chân và bí tiểu; mất cảm giác không rõ ràng bằng bệnh đa dây thần kinh. Dịch não tủy có thể có tăng bạch cầu đơn nhân, tăng protein, giảm glucose. Cytomegalovirus là tác nhân gây bệnh ở một số trường hợp. Nhìn chung tiên lượng xấu nhưng có một số trường hợp có đáp ứng với ganciclovir truyền tĩnh mạch (2,5 mg/kg cứ 8 giờ 1 lần, trong 10 ngày sau đó, hàng ngày 7,5 mg/kg, trong 5 ngày trong 1 tuần).

Bệnh viêm đa rễ thần kinh mất myelin đôi khi xảy ra ở bệnh nhân có HIV dương tính trong huyết thanh chưa gây AIDS và có thể thành đợt cấp, bán cấp hoặc mạn tính. Yếu thường rõ ở ngọn chi hơn gốc chi và có xu hướng che lấp triệu chứng cảm giác. Phản xạ gân xương giảm hoặc mất. Dịch não tủy có tăng tế bào và tăng protein. Điều trị bằng thay huyết tương có tác dụng ở một số bệnh nhân. Lui bệnh tự nhiên đôi khi cũng xảy ra. Ở bệnh nhân huyết thanh chẩn đoán HIV dương tính, chưa thành AIDS đôi khi cũng xuất hiện bệnh đơn dây thần kinh nhiều ổ và đôi khi đáp ứng với điều trị bằng thay huyết tương.

C. Bệnh Lyme do Borrelia

Biểu hiện thần kinh trong bệnh Lyme gồm viêm màng não, viêm não màng não, bệnh đa rễ thần kinh, bệnh một dây thần kinh đa ổ, bệnh dây thần kinh sọ, chẩn đoán xác định bệnh dựa vào huyết thanh chẩn đoán. Điều trị được nói đến ở chương 17.

D. Bệnh sarcoid

Liệt các dây thần kinh sọ (đặc biệt là liệt mặt), bệnh một dây thần kinh đa ổ, hiếm gặp hơn là bệnh đa dây thần kinh đối xứng làm tổn thương cả sợi vận động và cảm giác có thể xảy ra trong bệnh sarcoid. Điều trị có thể đáp ứng với các corticosteroid.

E. Viêm đa động mạch

Tổn thương mạch của dây thần kinh do quá trình viêm mạch gây thiếu máu dây thần kinh. Về mặt lâm sàng, biểu hiện bằng bệnh đa dây thần kinh cảm giác vận động không đối xứng (viêm một dây thần kinh đa ổ), tiến triển tăng giảm từng đợt. Steroid và tác nhân gây độc tế bào đặc biệt là cyclophosphamid có thể có tác dụng trong các trường hợp nặng.

F. Viêm khớp dạng thấp

Bệnh dây thần kinh do đè ép hoặc do thắt nghẽn, bệnh dây thần kinh thiếu máu, bệnh đa dây thần kinh cảm giác ngọn chi mức độ nhẹ, và bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác tiến triển nặng có thể xảy ra trong viêm đa khớp dạng thấp.

Bệnh thần kinh phối hợp trong các bệnh nặng

Những bệnh nhân ở đơn vị điều trị tích cực với nhiễm khuẩn và suy đa phủ tạng đôi khi xuất hiện bệnh đa dây thần kinh. Biểu hiện ban đầu của

bệnh có thể là khó cai thở máy ở bệnh nhân thở máy, ở trường hợp nặng hơn thấy yếu và teo cơ ngọn chi và mất phản xạ gân xương. Rối loạn cảm giác tương đối mờ nhạt. Đây là bệnh lý sợi trục. Cơ chế bệnh sinh chưa rõ, và điều trị là điều trị hỗ trợ, tiên lượng tốt ở bệnh nhân hồi phục bệnh chính.

Bệnh thần kinh do nhiễm độc

Bệnh đa dây thần kinh sợi trục có thể xảy ra sau phơi nhiễm với các tác nhân công nghiệp hoặc thuốc trừ sâu như acrylamid, các thành phần phospho hữu cơ, dung môi hexacarbon, methyl bromid, và carbon disulfid; các kim loại như asen, thallium, thủy ngân và chì; và các thuốc như phenytoin, perbexilin, isoniazid, nitrofurantoin, vincristin, và pyridoxin liều cao. Khai thác chi tiết về nghề nghiệp, môi trường, tiền sử y tế và có nhiều người bị bệnh là quan trọng cho hướng chẩn đoán. Điều trị bằng ngăn ngừa tiếp xúc với tác nhân gây bệnh. Bệnh dây thần kinh do isoniazid được điều trị bằng pyridoxin.

Bệnh dây thần kinh bạch cầu là do độc tố thần kinh do bạch hầu giải phóng và thường gặp ở nhiều vị trí. Yếu khẩu cái xuất hiện sau từ 2- 4 tuần kể từ khi nhiễm bạch cầu ở họng, nhiễm bạch cầu ở da có thể gây yếu các cơ lân cận. Các rối loạn điều tiết có thể xảy ra sau nhiễm bạch cầu 4- 5 tuần và bệnh đa dây thần kinh mất myelin vận động cảm giác ở ngọn chi xảy ra sau 1- 3 tháng.

Bệnh thần kinh trong các bệnh ác tính

Cả bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác và cảm giác đơn thuần có thể xảy ra như một biến chứng không di căn của các bệnh ác tính. Bệnh đa dây thần kinh vận động cảm giác có thể nhẹ và xảy ra trong giai đoạn bệnh ác tính đã được chẩn đoán; hoặc bệnh có thể khởi phát cấp tính hoặc bán cấp gây ra tàn tật nặng nề và xảy ra trước khi có bằng chứng lâm sàng của bệnh ung thư, thường sau đó là giai đoạn lui bệnh.

Bệnh đa rễ và dây thần kinh cấp tính nguyên phát (hội chứng Guillain- Barré)

Đây là bệnh đa rễ và dây thần kinh cấp tính hoặc bán cấp đôi khi xảy ra sau nhiễm khuẩn, tiêm truyền hoặc sau phẫu thuật. Có sự kết hợp với viêm ruột non do Campylobacter jejuni trước đó. Bệnh có lẽ do cơ chế miễn dịch nhưng cơ chế chính xác chưa rõ. Triệu chứng liệt vận động rất thay đổi ở các bệnh nhân khác nhau và thường rõ ở gốc chi và cân xương hai bên. Triệu

chứng thường bắt đầu ở chân và lan đến nơi khác thường là hai tay và mặt một bên hoặc hai bên. Các cơ hô hấp và cơ nuốt cũng có thể bị ảnh hưởng. Triệu chứng cảm giác thường mờ nhạt hơn triệu chứng vận động, nhưng dị cảm đầu chi hoặc mất cảm giác đầu chi thường gặp, và đau theo dây hoặc theo rễ có ở nhiều bệnh nhân. Triệu chứng thần kinh thực vật cũng thường thấy, có thể rất nặng đôi khi đe dọa cuộc sống; các triệu chứng thần kinh thực vật gồm nhịp tim nhanh, rối loạn điều hòa tim, hạ huyết áp hoặc tăng huyết áp, đỏ bừng mặt, tiết mồ hôi bất thường, rối loạn chức năng phổi, và rối loạn cơ tròn.

Dịch não tủy được đặc trưng bằng tăng protein và số lượng tế bào bình thường, nhưng thay đổi này có thể bộc lộ rõ sau 2- 3 tuần. Điện cơ có thể phát hiện bất thường mà không nhất thiết biến đổi song song với triệu chứng lâm sàng. Thăm khám thấy mất myelin hoặc hiếm gặp hơn là thoái hóa sợi trục.

Khi chẩn đoán cần khai thác bệnh sử và các xét nghiệm phù hợp để loại trừ bệnh dây thần kinh do rối loạn chuyển hóa porphyrin, bệnh bạch hầu, hoặc ngộ độc (kim loại nặng, hexacarbon, phospho hữu cơ). Liệt do bại liệt, ngộ độc Clostridium botulinum và tick cần được xem xét. Biểu hiện của các dấu hiệu tháp, liệt vận động không cân xứng, có ranh giới rối loạn cảm giác gợi ý đến tổn thương ở tủy.

Đa số bệnh nhân cuối cùng hồi phục tốt nhưng cũng phải mất hàng tháng, 10- 20% bệnh nhân để lại di chứng. Điều trị bằng prednisolon là không có tác dụng và có thể gây tác dụng phụ làm kéo dài thời gian hồi phục. Lọc huyết tương là có tác dụng; tốt nhất là được tiến hành trong vài ngày đầu và tốt nhất áp dụng cho các trường hợp nặng và diễn biến nhanh hoặc ở những bệnh nhân có rối loạn hô hấp. Truyền tĩnh mạch globulin miễn dịch (400 mg/kg/ngày trong 5 ngày) có tác dụng và giảm tải cho hệ thống tim mạch so với điều trị bằng thay huyết tương. Bệnh nhân cần đưa vào đơn vị điều trị tích cực nếu dung tích sống gắng sức giảm và đặt nội khí quản nếu dung tích sống gắng sức dưới 5ml/kg, khó thở rõ hoặc nồng độ oxy bão hòa giảm, tập trung thở và điều trị vật lý liệu pháp phổi có tác dụng ngăn ngừa xẹp phổi. Hạ huyết áp nặng có thể đáp ứng với truyền dịch hoặc tác nhân tăng huyết áp. Dùng heparin liều thấp ngăn ngừa huyết khối phổi.

Khoảng 3% bệnh nhân có các cơn tái phát, đôi khi vài năm sau đợt bị bệnh lần đầu thay huyết tương có tác dụng.

Viêm đa dây thần kinh mạn tính

Viêm đa rễ dây thần kinh mạn tính mất myelin, mất rối loạn qua trung gian miễn dịch mắc phải, biểu hiện lâm sàng tương tự hội chứng Guillain-Barré, chỉ khác là bệnh tái phát hoặc tiến triển hàng tháng hoặc hàng năm. Ở thể tái phát, hồi phục một phần sau vài cơn tái phát có thể có nhưng trong các trường hợp khác không có sự hồi phục giữa các cơn tái phát. Mặc dù cùng với thời gian, bệnh có thể giảm nhưng các cơn tái phát thường xuất hiện sau một thời kỳ giảm bệnh gây nên các di chứng nặng nề.

Điện cơ thấy dẫn truyền cảm giác và vận động chậm rõ rệt và có các ổ dẫn truyền bị nghẽn, có thể có các dấu hiệu đứt dây thần kinh từng phần do thoái hóa sợi trục thứ phát. Sinh thiết dây thần kinh có thể thấy thâm nhiễm viêm mạn tính quanh mạch ở mô kẽ thần kinh và bao ngoài thần kinh mà không có dấu hiệu viêm mạch kèm theo. Dù sao thì khi kết quả sinh thiết bình thường hoặc biến đổi không đặc hiệu cũng không loại trừ chẩn đoán.

Corticosteroid có thể có tác dụng trong việc hạn chế hoặc đẩy lùi được tiến triển nặng của bệnh. Điều trị thường được bắt đầu bằng prednisolon ngày 60 mg liên tục điều trị trong 2- 3 tháng hoặc cho tới khi có đáp ứng. Nếu sau 3 tháng điều trị không có đáp ứng thì có thể điều trị với liều cao hơn. Trong trường hợp có đáp ứng thì giảm liều dần nhưng đa số bệnh nhân trở nên phụ thuộc corticosteroid, thường phải dùng prednisolon kéo dài, ngày 20 mg, cách ngày. Bệnh nhân không đáp ứng với corticosteroid có thể thay thế bằng các thuốc độc tế bào như azathioprin. Lọc huyết tương có những thông báo cho thấy có hiệu quả duy trì trong thời gian ngắn, truyền tĩnh mạch globulin miễn dịch liều cao (400 mg/kg/ngày) có thể cải thiện các triệu chứng lâm sàng trong hàng tuần đến hàng tháng.

2. BỆNH ĐƠN DÂY THẦN KINH

Từng dây thần kinh có thể bị tổn thương trên dọc đường đi của nó hoặc có thể bị đè ép, gập góc hoặc bị kéo căng do các cấu trúc giải phẫu xung quanh, đặc biệt khi dây thần kinh đi qua chỗ hẹp (bệnh dây thần kinh bị thắt nghẽn). Sự liên quan của yếu tố cơ học hoặc thiếu máu với vị trí tổn thương là không rõ. Khi tổn thương dây cảm giác hoặc dây hỗn hợp, đau thường thấy ở phần ngọn của vùng chi phối. Triệu chứng không xuất hiện ở một số bệnh dây

thần kinh thất nghẽn, hồi phục nhanh, tự phát ở một số trường hợp khác, và tiến triển gây khó chịu và đau ở các trường hợp khác. Triệu chứng thần kinh tùy thuộc vào dây thần kinh nào bị tổn thương. Sờ nắn vào dây thần kinh ở chỗ tổn thương có thể gây dị cảm ở phần ngọn của vùng chi phối.

Bệnh dây thần kinh thất nghẽn có thể là biểu hiện duy nhất của bệnh đa dây thần kinh tiến lâm sàng và cần phải nghĩ đến điều này và loại trừ bằng đo tốc độ dẫn truyền. Đo tốc độ dẫn truyền còn cho phép xác định chính xác vị trí tổn thương.

Ở các bệnh nhân bị bệnh dây thần kinh do đè ép cấp như liệt dây thần kinh tối thứ bảy, không cần thiết phải điều trị. Nhìn chung bệnh hồi phục hoàn toàn, thường trong vòng 2 tháng, có lẽ nguyên nhân gây bệnh là mất myelin. Đôi khi thoái hóa sợi trục xảy ra ở các trường hợp nặng, thời gian hồi phục kéo dài hơn và có thể là hồi phục không hoàn toàn.

Ở các bệnh dây thần kinh đè ép hoặc thất nghẽn mạn tính thì quan trọng là cần tránh các yếu tố làm tăng nặng bệnh và điều trị nguyên nhân. Bôi tại chỗ bằng corticosteroid có thể có tác dụng; thêm vào đó phẫu thuật giải phóng chèn ép có tác dụng nếu như các dấu hiệu thần kinh tiến triển tăng lên hoặc trên điện cơ có các dấu hiệu của đứt dây thần kinh từng phần ở cơ bị yếu.

U dây thần kinh ngoại biên là ít gặp ngoại trừ bệnh Recklinghausen, đưa đến bệnh cảnh bệnh một dây thần kinh. U dây thần kinh ngoại biên có thể phân biệt được với bệnh dây thần kinh do thất nghẽn bằng sờ thấy khối u dọc trên đường đi của dây thần kinh và bằng xác định chính xác vị trí tổn thương trên điện cơ. Điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ u nếu có thể.

Hội chứng đường hầm cổ tay (xem chương 18 tập I)

Hội chứng cơ sấp tròn hoặc hội chứng cơ gian cốt trước

Dây thần kinh giữa cho ra các nhánh vận động, dây thần kinh gian đốt trước tách ra từ dây thần kinh giữa ở bên dưới khuỷu khi dây giữa đi xuống vào giữa hai đầu của cơ sấp tròn. Tổn thương dây thần kinh gian đốt trước có thể xảy ra ở vị trí này đôi khi sau chấn thương hoặc do đè ép ví dụ do vòng xơ. Khi tổn thương dây thần kinh gian cốt trước thì không có mất cảm giác, cơ sấp tròn yếu, cơ gấp dài ngón cái yếu và cơ gấp sâu ngón 2 và ngón 3 yếu. Yếu cơ lan rộng hơn và thay đổi cảm giác theo vùng chi phối sẽ xảy ra nếu dây thần kinh giữa bị tổn thương. Tiên lượng rất thay đổi nếu bệnh nhân không tự đỡ thì phẫu thuật giải phóng chèn ép có tác dụng.

Tổn thương dây thần kinh trụ

Tổn thương dây thần kinh trụ đa số ở vùng khuỷu khi chạy ở phía sau mỏm lồi cầu sau và đi xuống vào ống trụ. Trong rãnh lồi cầu dây trụ rất dễ bị tổn thương do đè ép hoặc do chấn thương. Gồ quá mức của khớp khuỷu do bẩm sinh, thoái hóa chấn thương có thể gây kéo căng quá mức của dây thần kinh trụ khi gấp khớp khuỷu. Tổn thương dây thần kinh trụ cũng có thể do ống trụ dày hoặc xoắn vặn và các triệu chứng xuất hiện khi gấp khớp khuỷu vì khi đó ống trụ bị hẹp lại. Tổn thương nặng ở ống trụ gây thay đổi cảm giác ở một ngón rưỡi kể từ ngón út và dọc theo bờ trụ bàn tay, yếu các cơ do dây thần kinh trụ chi phối ở cẳng tay và bàn tay. Tổn thương dây thần kinh trụ ở ống trụ cơ gấp cổ tay trụ ít khi bị ảnh hưởng. Ghi điện cơ với kỹ thuật kích thích dây thần kinh cho phép xác định chính xác hơn vị trí tổn thương.

Nếu các biện pháp điều trị bảo tồn không có tác dụng trong việc giảm triệu chứng và ngăn ngừa tiến triển của bệnh thì điều trị phẫu thuật là cần thiết. Điều trị phẫu thuật gồm dịch chuyển vị trí của dây thần kinh trụ nếu tổn thương ở rãnh lồi cầu hoặc giải phóng chèn ép nếu tổn thương ở ống trụ.

Tổn thương dây thần kinh trụ cũng có thể xảy ra ở cổ tay hoặc ở lòng bàn tay, thường do chấn thương nhiều lần hoặc do chèn ép của u lành hoặc của hạch. Bệnh có thể được phân loại tùy theo vị trí tổn thương. Các tổn thương do chèn ép điều trị bằng phẫu thuật nếu do sang chấn cơ học liên tục thì điều này phải được tránh đi bằng đổi nghề hoặc đào tạo lại nghề nghiệp.

Tổn thương dây thần kinh quay

Dây thần kinh quay rất dễ bị tổn thương hoặc bị chèn ép ở nách (ví dụ do nạng hoặc do đưa tay ra sau ghế). Tổn thương dây thần kinh quay gây yếu hoặc liệt các cơ chịu sự chi phối của dây quay bao gồm cả cơ tam đầu. Rối loạn cảm giác thường không rõ, chỉ rối loạn rõ rệt ở một vùng nhỏ của mu bàn tay giữa ngón trỏ và ngón cái. Tổn thương dây thần kinh quay ở rãnh xoắn xảy ra trong giấc ngủ (liệt tối thứ bảy) cơ tam đầu không bị ảnh hưởng do nhánh chi phối tách ra ở phía trên. Dây thần kinh quay cũng có thể bị tổn thương ở khuỷu hoặc ở trên khuỷu; tổn thương riêng các nhánh vận động cơ gian cốt sau chi phối các cơ duỗi cổ tay và ngón tay có thể xảy ra ở ngay dưới khuỷu nhưng các cơ duỗi cổ tay quay dài không bị ảnh hưởng như cổ tay vẫn có thể duỗi. Các nhánh quay nông có thể bị chèn ép do băng tay hoặc dây đồng hồ chặt.

Bệnh dây thần kinh đùi

Đặc điểm lâm sàng của liệt dây thần kinh đùi là yếu và nhẽo cơ tứ đầu đùi, rối loạn cảm giác ở mặt trước trong của đùi và đôi khi tới mắt cá trong, phản xạ gân gối giảm hoặc mất. Tổn thương riêng rẽ dây đùi gặp trong đái tháo đường, do u chèn ép từ ngoài phúc mạc hoặc máu tụ (phồng động mạch đùi). Tổn thương dây đùi cũng có thể do chèn ép của dây chằng bẹn khi đùi gấp và dạng như trong tư thế mở bàng quang gắp sỏi.

Đau đùi dị cảm

Dây thần kinh đùi bì ngoài là một dây cảm giác do rễ L2- L3, tạo nên có thể bị kéo căng ở bệnh nhân béo phì hoặc đái tháo đường hoặc trong thời gian mang thai. Dây thần kinh đùi bì ngoài chạy bên dưới dây chằng bẹn ở phần ngoài để tới đùi, đôi khi dây chằng đi sát vào dây thần kinh đùi bì ngoài. Duỗi khớp háng quá mức hoặc cột sống thắt lưng ưỡn quá mức như trong khi có thai gây đè ép dây thần kinh đùi bì ngoài ở phía dưới dây chằng bẹn. Sự thắt nghẽn của dây thần kinh đùi bì ngoài ở bất cứ điểm nào trên dọc đường đi cũng gây ra các triệu chứng tương tự và một vài thay đổi giải phẫu gây tổn thương dây thần kinh đùi bì ngoài khi nó bị kéo căng. Đau, dị cảm hoặc tê bì ở mặt ngoài của đùi thường là một bên và đôi khi các triệu chứng giảm đi khi ngồi. Thăm khám không phát hiện thấy bất thường trừ các trường hợp nặng cảm giác da ở vùng chi phối bị ảnh hưởng. Các triệu chứng thường nhẹ và tự ổn định. Tiêm hydrocortison vào gai chậu trước trên thường giảm triệu chứng tạm thời, phẫu thuật giải phóng chèn ép có tác dụng kéo dài.

Liệt dây thần kinh hông và dây thần kinh mác chung

Tiêm bắp sâu nhầm chỗ có lẽ vẫn là nguyên nhân thường gặp của liệt dây hông. Chấn thương hông, đùi, mông cũng có thể gây liệt dây hông. Triệu chứng lâm sàng tùy thuộc vào dây hông bị tổn thương toàn bộ hay một phần. Nhìn chung nhánh mác của dây thần kinh hông hay bị tổn thương hơn dây thần kinh chày. Tổn thương dây thần kinh hông có thể khó phân biệt với tổn thương dây thần kinh mác trừ khi có các bằng chứng trên điện cơ ảnh hưởng tới đầu ngắn của cơ nhị đầu đùi. Dây thần kinh mác tự nó cũng có thể bị ép hoặc bị tổn thương ở khu vực đầu và cổ xương mác như khi ngồi bắt chéo chân hoặc mang giầy ống cao. Triệu chứng gồm khó gập mu bàn chân và bàn chân xoay ngoài kết hợp với tê hoặc đau ở mặt trước ngoài bắp chân và mu bàn chân.

Hội chứng ống cổ chân

Dây thần kinh chày là một nhánh của dây thần kinh hông, chi phối các cơ ở cẳng chân và tách ra các nhánh ở bắp chân, sau đó đổi tên là dây thần kinh chày sau chi phối các cơ gấp bàn chân và ngón chân. Nó đi qua ống cổ chân ở phía sau và dưới mắt cá trong, tách ra nhánh gót chân và các ngành cùng là dây thần kinh gan chân trong và gan chân ngoài chi phối các cơ nhỏ của bàn chân và ngón chân. Đè ép dây chày sau hoặc các nhánh của nó giữa nền xương ở dưới và dây chằng ở trên ở ống cổ chân gây đau, dị cảm và tê ở lòng bàn chân; đặc biệt về đêm vùng gót chân không bị ảnh hưởng. Yếu cơ nhìn chung khó nhận ra trên lâm sàng. Tổn thương chèn ép các nhánh gan bàn chân có thể có với các triệu chứng tương tự hội chứng ống cổ chân. Điều trị bằng phẫu thuật giải phóng chèn ép.

Bệnh thần kinh mặt

Liệt mặt, đơn thuần có thể xảy ra ở những bệnh nhân có phản ứng huyết thanh dương tính HIV, bệnh Sarcoid, bệnh Lyme nhưng thường là tự phát (liệt Bell).

3. LIỆT BELL

Liệt Bell là liệt mặt tự phát của neuron ngoại biên do phản ứng viêm của dây thần kinh mặt ở gần lỗ mỏm trâm - chũm hoặc ở ống thần kinh mặt. Gần đây đã có những gợi ý về mối liên quan của liệt Bell với hoạt động của virus herpes simplex nhưng có rất ít bằng chứng. Đặc điểm lâm sàng của liệt Bell rất đặc trưng. Nhìn chung liệt mặt thường xảy ra đột ngột nhưng bệnh có thể tiến triển trong vài ngày. Trong nhiều trường hợp đau tai xảy ra trước hoặc cùng với liệt mặt nhưng thường chỉ kéo dài trong vài ngày. Mặt bên liệt có cảm giác tê bì, mắt nhắm không kín, khó nhai, khó cử động mặt. Rối loạn vị giác cũng hay gặp do tổn thương các sợi thừng nhĩ, tăng thính lực do tổn thương các nhánh chi phối xương bàn đạp.

Điều trị liệt Bell vẫn còn đang tranh cãi. Khoảng 60% các trường hợp hồi phục hoàn toàn không cần điều trị, có lẽ do tổn thương nhẹ chỉ gây nghẽn dẫn truyền. Hồi phục gần hoàn toàn ở đa số các trường hợp còn lại và chỉ 10% để lại di chứng. Điều trị là không cần thiết ở đa số các bệnh nhân

nhưng cần điều trị ở những bệnh nhân tiên lượng để lại di chứng. Mức độ liệt trên lâm sàng trong vài ngày sau khởi phát giúp cho tiên lượng. Những bệnh nhân liệt hoàn toàn ngay từ đầu ít khi hồi phục hoàn toàn so với những bệnh nhân liệt không hoàn toàn. Tiên lượng xấu cho sự hồi phục cũng còn kết hợp với tuổi cao, tăng thính lực, đau nhiều từ đầu. Điện cơ và kích thích dây thần kinh hoặc đo tốc độ dẫn truyền cũng giúp cho tiên lượng nhưng các phương pháp này mất thời gian và không giúp cho lựa chọn bệnh nhân để điều trị.

Điều trị nội khoa duy nhất ảnh hưởng tới tiên lượng là điều trị corticosteroid nhưng các nghiên cứu theo quan niệm này bị phê phán. Tuy nhiên nhiều thầy thuốc dùng corticosteroid thường quy cho bệnh nhân liệt Bell trong vòng 5 ngày kể từ khi khởi phát. Theo ý kiến của tác giả thì chỉ dùng corticosteroid khi liệt hoàn toàn và có đau nhiều. Điều trị bằng prednisolon ngày 60- 80 mg trong 4-5 ngày sau đó giảm liều dần trong 7- 10 ngày, đây là phác đồ điều trị thỏa đáng. Bảo vệ mắt bằng các thuốc bôi trơn (hoặc thuốc mỡ vào buổi tối) và che mắt nếu nhắm mắt không kín. Không có bằng chứng về hiệu quả điều trị của phẫu thuật giải phóng chèn ép.

ĐAU LƯNG VÀ CỔ DO TRẬT ĐĨA ĐỆM (xem chương 18 tập I)

1. ĐAU VÙNG LƯNG DƯỚI

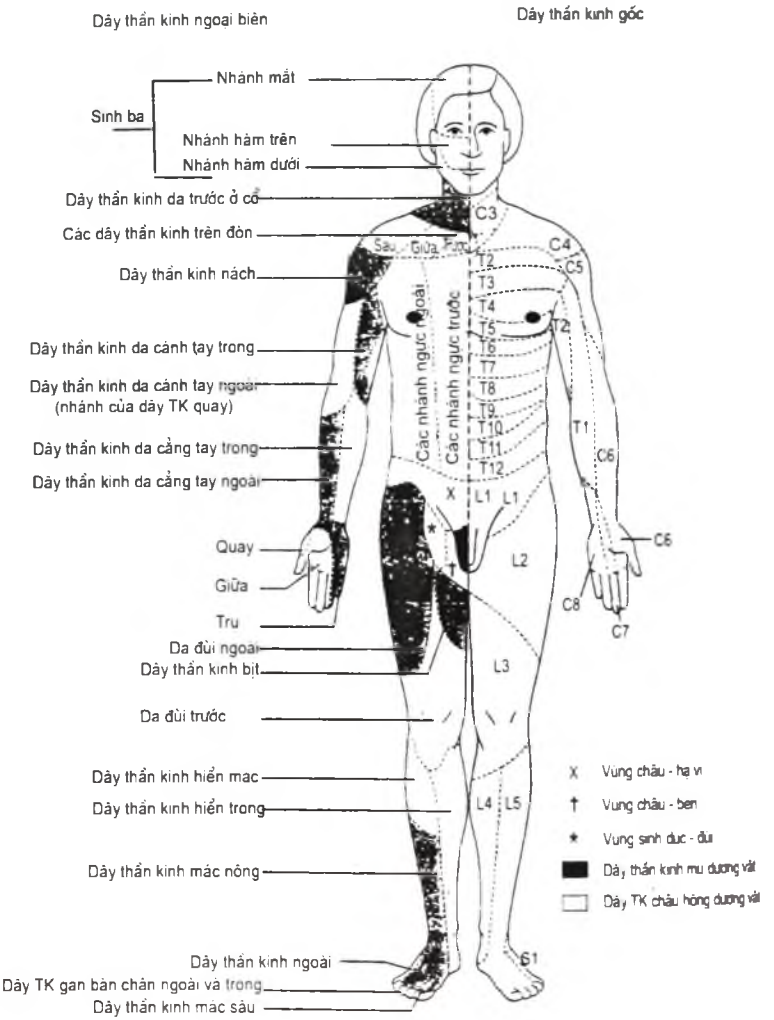
Bệnh cột sống có thể dẫn đến đau tại chỗ, đau gốc hoặc cả hai. Bệnh này cũng có thể gây đau di chuyển sang các vùng khác của tiết đoạn da bị ảnh hưởng. Đau tại chỗ có thể dẫn tới co cơ do phản xạ bảo vệ, vì thế dẫn tới đau hơn và có tư thế bất thường hoặc hạn chế vận động. Đau rễ thần kinh xuất hiện do các rễ thần kinh bị ép, bị căng ra hoặc bị kích thích và thường phát sinh ra từ phía sau của rễ bị ảnh hưởng, đau tăng khi ho, khi căng hoặc khi các sợi thần kinh bị căng ra ví dụ như khi giơ chân thẳng. Rối loạn rễ thần kinh cũng gây ra dị cảm và tê ở vùng da (đối lập với dây thần kinh ngoại biên hình 7- 1) và yếu cơ phân bố theo đoạn, thay đổi phản xạ kèm theo tổn thương sợi thần kinh cảm giác hoặc vận động. Chỉ đau do bệnh đĩa đệm sẽ xem xét dưới đây, còn do các nguyên nhân khác có thể xem ở chương 18 tập I

Lồi đĩa đệm gian đốt cột sống cấp tính

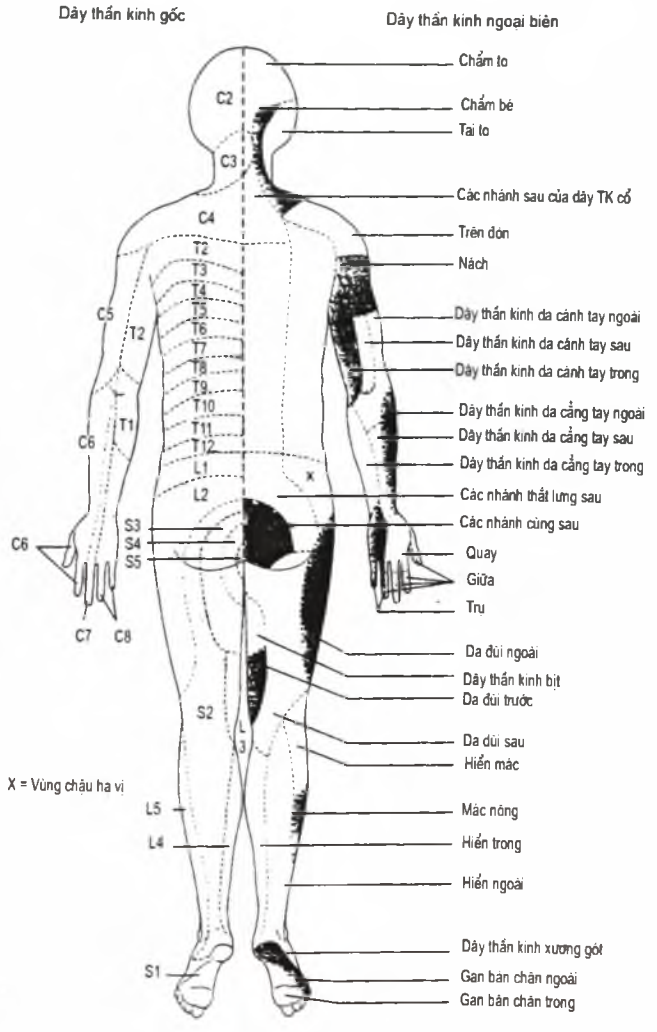
Nguyên nhân đau vùng lưng dưới thường liên quan đến đĩa L4- L5 hoặc L5- S1 và gây ra đau lưng và đau rễ thần kinh (L5 hoặc S1). Rễ thần kinh L4 đôi khi cũng bị ảnh hưởng nhưng thường liên quan đến các rễ đốt sống ở cao hơn, khi đó cần nghi ngờ các nguyên nhân khác gây chèn ép rễ thần kinh. Có biểu hiện kèm theo là tê và dị cảm ở khu vực da bị chi phối hoặc mất vận động. Viêm rễ thần kinh L5 gây ra yếu cơ gấp mu bàn chân và ngón chân. Khi tổn thương rễ S1 có yếu cơ ngửa dài và cơ gấp gan bàn chân và phản xạ gân gót giảm. Lồi đĩa đệm phần trung tâm gây ra rối loạn chi hai bên và cơ thắt. Cần phải khám khung chậu và chụp cột sống từng lớp để chẩn đoán các rối loạn khác như ung thư tiên phát khu trú hoặc ung thư di căn. Các triệu chứng này thường giảm đi khi dùng thuốc giảm đau đơn giản như diazepam và nghỉ ngơi trên giường có đệm cứng. Đau kéo dài, biểu hiện tăng sự thiếu hụt thần kinh, hoặc có rối loạn cơ thắt cần phải chụp cắt lớp tủy sống vi tính, tốt nhất là chụp cộng hưởng từ để sau đó điều trị bằng phẫu thuật.

Bệnh thoái hoá cột sống thắt lưng và thoái hóa đĩa đệm mạn tính

Bệnh gây ra đau tại chỗ, cứng cơ, hạn chế vận động. Trên phim chụp X quang có những bất thường thoái hóa từ nhẹ đến lồi gai xương, mào xương và những bất thường khác; thậm chí những thay đổi nhẹ có thể gây ra rối loạn chức năng rễ và dây thần kinh do ống sống bị hẹp bẩm sinh (hẹp ống sống). Đau, đôi khi kèm theo yếu chi và rối loạn cảm giác do rễ thần kinh chi dưới, xảy ra khi vận động hoặc thay đổi tư thế và đau giảm đi khi nghỉ ngơi. Tổn thương này có thể làm cho bệnh nhân đi tập tễnh, phẫu thuật có thể có lợi cho một số bệnh nhân.



Hình 7-1 Chi phối thần kinh da. Sự phân bố theo phân đoạn hay theo rễ được trình bày ở nửa trái hình người và sự phân bố dây thần kinh ngoại biên ở nửa phải hình người. Hình trực diện và hình sau lưng. (Được phép trích của Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP từ Clinical Neurology 3rd ed. Appleton & Lange, 1996)


Dây thần kinh gốc
Dây thần kinh ngoại biên
Chẩm to
Chẩm bé
Tai to
Các nhánh sau của dây TK cổ
Trên đòn
Nách
Dây thần kinh da cánh tay ngoài
Dây thần kinh da cánh tay sau
Dây thần kinh da cánh tay trong
Dây thần kinh da cẳng tay ngoài
Dây thần kinh da cẳng tay sau
Dây thần kinh da cẳng tay trong
Các nhánh thắt lưng sau
Các nhánh cùng sau
Quay
Giữa
Trụ
Da đùi ngoài
Dây thần kinh bịt
Da đùi trước
Da đùi sau
Hiển mác
Mác nông
Hiển trong
Hiển ngoài
Dây thần kinh xương gót
Gan bàn chân ngoài
Gan bàn chân trong
C2
C3
C4
T2
T3
T4
T5
T6
T7
T8
T9
T10
T11
T12
L1
L2
C5
T2
T1
C6
S3
S4
S5
C6
C7
C8
S2
S3
L5
L4
S1
X
X = Vùng châu hạ vị

Hình 7-1 (tiếp)

2. ĐAU CỔ

Có nhiều nguyên nhân bất thường, bẩm sinh cột sống cổ và gây đau, những nguyên nhân này gồm kém phát triển cột sống cổ một bên, đốt sống bị vỡ, lồng đáy sọ, và không ổn định khớp đốt đội. Chấn thương, thoái hóa đốt sống, nhiễm khuẩn và những rối loạn do khối u đều gây nên đau cổ. Viêm khớp dạng thấp bao gồm cả đốt sống cổ sẽ có ảnh hưởng đến vùng cổ gây đau, co cứng và giảm vận động.

Trật đĩa đệm cột sống cổ hoặc sai khớp đốt đội gây ép dây thần kinh có thể đe dọa tính mạng nếu không được xử trí bằng cố định. Chi tiết xem ở chương 18 tập I và ở đây chỉ thảo luận về hạn chế vận động do bệnh của đĩa đệm.

Lồi đĩa đệm cột sống cổ cấp tính

Lồi đĩa đệm cột sống cổ cấp tính gây ra đau ở cổ và đau rễ thần kinh vùng cánh tay, đau tăng khi cử động đầu. Khi bị thoát vị đĩa đệm một bên, những thay đổi vận động, cảm giác hay phản xạ có thể do tổn thương rễ thần kinh (thường là C6 hoặc C7) ở bên tổn thương. Khi thoát vị đĩa đệm trực tiếp vùng trung tâm thì có thể ảnh hưởng đến dây thần kinh cột sống gây nên liệt cứng và rối loạn cảm giác chi dưới, đôi khi còn rối loạn chức năng cơ thắt. Chụp cộng hưởng từ và chụp CT tuỷ để chẩn đoán xác định. Đối với những trường hợp nhẹ thì điều trị bằng cách nghỉ ngơi tại giường hoặc kéo cột sống cổ ngắt quãng, sau đó cố định cổ bằng vòng đệm trong vài tuần. Nếu những biện pháp trên không thành công hoặc bệnh nhân vẫn có những biểu hiện tổn thương thần kinh thì có thể phẫu thuật để lấy đĩa đệm bị lồi.

Tiêu hủy cột sống cổ

Tiêu hủy cột sống cổ do thoái hóa đĩa đệm cột sống cổ mạn tính, với thoát vị đĩa đệm, với hóa thứ phát và kèm theo mọc nhanh chồi xương. Một hoặc nhiều rễ thần kinh cột sống cổ có thể bị ép, bị căng, hoặc bị gấp góc. Bệnh lý tủy có thể xuất hiện như là hậu quả của chèn ép, thiếu máu, hoặc chấn thương nhẹ tái phát. Bệnh nhân có biểu hiện đau cổ, và cử động đầu bị hạn chế, đau đầu vùng chẩm, đau rễ thần kinh và rối loạn cảm giác ở cánh tay, yếu chân hoặc tay . Khi khám sẽ thấy động tác gấp một bên và quay cổ bị hạn chế. Có thể thấy biểu hiện yếu từng đoạn hoặc mất cảm giác (hoặc cả hai) một bên hoặc hai bên của chi trên và phản xạ gân xương giảm đi do bị ảnh hưởng của một hoặc nhiều rễ thần kinh bị tổn thương. Tổn thương các rễ thần kinh cổ 5 và cổ 6 là hay gặp nhất, thăm khám thường thấy yếu các cơ bị chi phối bởi các rễ thần kinh này (ví dụ: cơ delta, cơ nhị đầu, cơ bả vai,

trên bả vai, dây thần kinh cánh tay), đau hoặc mất cảm giác vùng vai và vùng ngoài cánh tay và cẳng tay và giảm phản xạ cơ nhị đầu và phản xạ cơ cánh tay. Có biểu hiện liệt cứng nếu có kèm theo bệnh tủy sống, đôi khi kèm theo tổn thương cột sau tủy sống hoặc giảm cảm giác ở chi dưới.

Chụp X quang cột sống cổ thấy chồi xương, hẹp gian đốt sống và có sự xâm lấn vào các gian đốt sống cổ, nhưng những thay đổi như vậy hay gặp ở người trung niên và có thể không liên quan tới biểu hiện cơ năng. Cần chụp cắt lớp hoặc chụp cộng hưởng từ để xác định chẩn đoán và loại trừ các nguyên nhân gây bệnh tủy sống.

Khi hạn chế vận động vùng cổ có thể dùng vòng đệm cố định để giảm đau. Điều trị phẫu thuật có thể là cần thiết để dự phòng bệnh tiến triển nặng hơn nếu thiếu sót thần kinh rõ ràng hoặc đau rễ thần kinh diễn tiến nặng, kéo dài và không đáp ứng các biện pháp bảo tồn.

TỔN THƯƠNG ĐÁM RỐI THẦN KINH CÁNH TAY VÀ THẮT LƯNG

Bệnh đám rối thần kinh cánh tay

Bệnh đám rối thần kinh cánh tay có thể xảy ra tự phát, đôi khi liên quan đến một số bệnh hoặc các yếu tố không đặc hiệu. Những trường hợp khác tổn thương đám rối thần kinh cánh tay có thể do chấn thương hoặc do những bất thường bẩm sinh, do khối u hoặc do các tác nhân vật lý. Ít gặp những tổn thương có tính gia đình.

Bệnh tổn thương đám rối thần kinh cánh tay tự phát (teo cơ do đau dây thần kinh cánh tay) khởi phát là đau nhiều vùng vai, sau vài ngày yếu cơ, thay đổi phản xạ và rối loạn cảm giác vùng da chi trên do C5 và C6 chi phối. Các triệu chứng và dấu hiệu xảy ra thường ở một bên nhưng có thể cả hai bên, đôi khi có thể thấy nhược cơ bị ảnh hưởng. Rối loạn có liên quan tới chức năng của rễ thần kinh cột sống cổ bị tổn thương hoặc phần của đám rối thần kinh cánh tay, nhưng các nguyên nhân chính xác không được biết rõ. Sự hồi phục các rối loạn xảy ra trên vài tháng nhưng không hồi phục hoàn toàn. Chủ yếu là điều trị triệu chứng.

Hội chứng sườn cổ

Ép các rễ thần kinh C8 và T1 hoặc thân đám rối thần kinh cánh tay do xương sườn cổ hoặc bó xơ phát sinh từ đốt sống cổ 7 dẫn đến yếu cơ và nhược cơ bàn tay, đặc biệt ở ngón cái, kèm theo đau và tê bì hai ngón tay giữa và

đầu xương trụ giữa hai bàn tay và cẳng tay. Động mạch dưới đòn có thể bị chèn ép và cần làm test Adson để chẩn đoán rối loạn này, mạch quay nhỏ hoặc bị tắc ở bên bị ảnh hưởng khi bệnh nhân hít sâu ở tư thế ngồi và quay đầu sang một bên. Làm điện cơ đồ, những biện pháp thăm dò về dẫn truyền thần kinh giúp xác định chẩn đoán. Chụp X quang đôi khi thấy xương sườn cổ hoặc thấy sự phát triển ngang của đốt sống cổ 7, nhưng những biểu hiện bình thường cũng không loại trừ có thể có những bó xơ vùng cổ.

Điều trị tổn thương bằng cách cắt bỏ xương sườn hoặc bó xơ.

Tổn thương đám rối thần kinh thắt lưng

Tổn thương đám rối thần kinh thắt lưng có thể liên quan đến các bệnh như đái tháo đường, ung thư, hoặc những rối loạn gây chảy máu hoặc liên quan đến chấn thương. Đôi khi cũng xảy ra tự phát giống như tổn thương đám rối thần kinh cánh tay tự phát. Đau và yếu cơ có khuynh hướng rõ rệt hơn các triệu chứng cảm giác. Sự phân bố triệu chứng và dấu hiệu phụ thuộc vào mức độ và kiểu tổn thương thần kinh.

RỐI LOẠN DẪN TRUYỀN THẦN KINH CƠ

1. BỆNH NHƯỢC CƠ NẶNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Yếu cơ vân hay gặp gây các triệu chứng như: song thị, sụp mi và khó nuốt.
- Khi vận động làm tăng biểu hiện yếu cơ bị ảnh hưởng
- Điều trị kháng cholinesterase tác dụng ngắn làm cải thiện nhược cơ.

Nhận định chung

Bệnh nhược cơ nặng xảy ra ở mọi lứa tuổi, đôi khi liên quan đến u tuyến ức hoặc nhiễm độc tuyến giáp cũng như trong viêm khớp dạng thấp hoặc lupus ban đỏ. Bệnh phổ biến nhất ở phụ nữ trẻ có HLA- DR3; nếu có u tuyến ức thường hay gặp ở nam giới có tuổi. Khởi phát thường âm thầm nhưng những rối loạn này tự bộc lộ khi có nhiễm trùng trùng hợp và dẫn tới các triệu chứng trầm trọng. Biểu hiện nặng của bệnh có thể xảy ra trước kỳ kinh và trong hoặc một thời gian ngắn sau khi có thai.

Các triệu chứng là do các mức độ khác nhau của sự tắc nghẽn dẫn truyền thần kinh cơ mà nguyên nhân do tự kháng thể gắn vào các receptor acetylcholin, có thể thấy ở hầu hết các bệnh nhân mắc bệnh này và vai trò chủ yếu trong giảm số lượng các receptor acetylcholin chức năng... Ngoài ra, còn có hoạt động miễn dịch tế bào chống lại các receptor. Về mặt lâm sàng có yếu cơ, mệt mỏi... các cơ bị ảnh hưởng như cơ vận nhãn, các cơ do các dây thần kinh sọ chi phối như cơ nhai, cơ mặt, cơ hầu họng, cơ hô hấp và cơ chi cũng có thể bị ảnh hưởng.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có biểu hiện sụp mi, song thị, khó nhai và khó nuốt, khó thở, yếu chi, hoặc phối hợp các triệu chứng này. Yếu cơ có thể chủ yếu khu trú ở nhóm cơ, đặc biệt các cơ vận nhãn, hoặc có thể yếu toàn thân. Các triệu chứng thường thay đổi về cường độ trong ngày và sự biến đổi này có xu hướng tái phát tự phát dài hơn và thuyên giảm kéo dài trong vài tuần. Tuy nhiên, rối loạn diễn biến chậm và có thể gây tử vong do biến chứng hô hấp như viêm phổi hít.

Khám lâm sàng xác định yếu cơ và tình trạng dễ mệt của các cơ bị ảnh hưởng. Hầu hết các bệnh nhân có yếu cơ vận nhãn dẫn đến liệt mắt và sụp mi. Các triệu chứng này thường không đối xứng. Phản xạ đồng tử bình thường, các cơ chi phối bởi hành tủy và cơ chi thường yếu với những kiểu rối loạn khác nhau. Hoạt động chống đỡ của các cơ bị ảnh hưởng sẽ làm tăng yếu cơ hơn và thuyên giảm sau khi nghỉ ngơi. Cảm giác bình thường và thường không thay đổi phản xạ.

Chẩn đoán có thể xác định bằng sự đáp ứng tốt với cholinesterase tác dụng ngắn. Có thể dùng edrophonium tiêm tĩnh mạch liều 10 mg (1 ml), bắt đầu dùng 2 mg sau đó duy trì 8 mg trong 30 giây nếu liều test dung nạp tốt; Ở bệnh nhân nhược cơ, sức mạnh của cơ sẽ được cải thiện rõ rệt và kéo dài khoảng 5 phút. Cách khác, dùng neostigmin 1,5 mg tiêm bắp cho đáp ứng trong khoảng 2 giờ; cần chuẩn bị sẵn atropin sulfat (0,6 mg) để không chế các tác dụng phụ cường phó giao cảm (muscarinic).

B. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X quang lồng ngực thẳng, nghiêng và CT scan để phát hiện u tuyến ức kèm theo, tuy nhiên vẫn không loại trừ được khả năng này khi các hình ảnh thu được là bình thường.

C. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác

Thử nghiệm sinh lý điện cơ nếu có biểu hiện đáp ứng cơ giảm dần trước các kích thích lặp lại với tần số 2- 3 Hz thì chứng tỏ có rối loạn dẫn truyền thần kinh - cơ. Cũng có thể phát hiện được bất thường đó ở những cơ khỏe về mặt lâm sàng nhờ một số nghiệm pháp kích thích. Ghi điện cơ đồ qua kim đối với các cơ bị ảnh hưởng cho thấy có sự khác biệt đáng kể giữa các cá thể về hình dạng và biên độ điện thế đơn vị vận động. Điện cơ đồ sợi đơn biểu hiện bằng tăng sự biến thiên. Khoảng cách thời gian giữa hai điện thế hoạt động của sợi cơ trong cùng một đơn vị vận động.

Một phương pháp khác để chẩn đoán labo đối với bệnh nhược cơ nặng mà ngày càng được sử dụng nhiều đó là xét nghiệm huyết thanh tìm sự tăng kháng thể kháng receptor (thụ thể) của acetylcholin. Nó có độ nhạy khoảng 80- 90%.

Điều trị

Trong điều trị cần tránh dùng các thuốc làm nặng bệnh cảnh nhược cơ (như các kháng sinh nhóm aminoglycosid). Các thuốc kháng cholinesterase có tác dụng làm giảm triệu chứng mà không ảnh hưởng đến diễn biến của bệnh; dùng neostigmin, pyridostigmin hoặc có thể dùng cả hai. Liều lượng tùy thuộc tình trạng bệnh nhân. Liều neostigmin thường dùng: 7,5- 30 mg (trung bình 15 mg) x 4 lần/ngày. Đối với pyridostigmin: 30 - 180mg (trung bình 60 mg) x 4lần/ngày. Quá liều có thể làm tăng nhất thời triệu chứng yếu cơ, khi đó dùng edrophonium tiêm tĩnh mạch có thể đáp ứng hoặc không.

Phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức thường làm giảm triệu chứng và làm bệnh thuyên giảm. Do vậy tất cả bệnh nhân dưới 60 tuổi cần được xem xét để phẫu thuật, trừ khi yếu cơ chỉ giới hạn ở các cơ ngoài nhãn cầu. Nếu bệnh mới khởi phát gần đây và tiến triển chậm, đôi khi có thể trì hoãn phẫu thuật khoảng 1 năm với hy vọng trong thời gian đó bệnh có thể thuyên giảm một cách tự nhiên.

Điều trị corticosteroid được chỉ định cho các bệnh nhân đáp ứng kém với các thuốc kháng cholinesterase và đã được mổ cắt tuyến ức. Liệu pháp này được áp dụng với các bệnh nhân nhập viện khi triệu chứng yếu cơ nặng lên. Nếu triệu chứng đã ổn định sau 2- 3 tuần hoặc duy trì được sự cải thiện đều đặn thì có thể cho bệnh nhân tiếp tục điều trị ngoại trú. Corticosteroid dùng cách ngày thường dung nạp tốt hơn nhưng nếu vào ngày không dùng thuốc triệu chứng yếu cơ nặng lên thì cần dùng hàng ngày. Liều lượng được xác định tùy theo bệnh nhân nhưng từ liều cao lúc ban đầu (ví dụ prednison 60- 100 mg) có thể giảm dần đến mức duy trì thấp hơn khi có đáp ứng tốt.

Tuy nhiên, việc ngừng thuốc hoàn toàn sẽ có khó khăn. Điều trị bằng azathioprin cũng có thể có hiệu quả, liều thông thường 2- 3 mg/kg/ngày dùng đường uống. Liều đầu tiên cần cho thấp hơn.

Ở những bệnh nhân liệt nặng mà các điều trị thông thường hoặc là không đáp ứng hoặc bị chống chỉ định thi phương pháp thay thế huyết tương (plasmapheresis) hoặc dùng immunoglobulin đường tĩnh mạch có thể cho kết quả tốt. Liệu pháp này cũng có tác dụng làm ổn định bệnh trước phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức hoặc trong những cơn bệnh kịch phát.

2. HỘI CHỨNG NHƯỢC CƠ (hội chứng Lambert- Eaton)

Hội chứng nhược cơ có thể kết hợp với ung thư biểu mô tế bào nhỏ và đôi khi xuất hiện trước khi ung thư được chẩn đoán và cũng thỉnh thoảng xảy ra cùng với một số bệnh tự miễn khác. Có sự giảm giải phóng acetylcholin trước mỗi xung động thần kinh dẫn đến yếu cơ, đặc biệt là các cơ phía gốc chi. Tuy nhiên, không giống như trong bệnh nhược cơ gravis, sức mạnh cơ lại được tăng lên dần dần cùng với sự duy trì co cơ. Có thể xác định chẩn đoán nhờ sinh lý điện cơ, trong đó đáp ứng của cơ trước kích thích thần kinh tăng lên đáng kể nếu thần kinh chi phối đó bị kích thích lặp đi lặp lại với tần số cao, ngay cả ở các cơ không bị ảnh hưởng trên lâm sàng cũng có hiện tượng đó.

Điều trị bằng thay thế huyết tương và thuốc ức chế miễn dịch (prednison và azathioprin) có thể cải thiện cả về lâm sàng và sinh lý điện cơ, cộng thêm với các liệu pháp điều trị ung thư nếu có. Prednison thường dùng với liều ban đầu 60- 80 mg/ngày; azathioprin 2mg/kg/ngày chia làm nhiều lần. Guanidin hydrochlorid đôi khi có tác dụng với những bệnh nhân nhược cơ nặng không hoạt động được. Liều lượng 25- 50 mg/kg/ngày chia nhiều lần. Thuốc có tác dụng phụ là ức chế tủy xương. Đáp ứng với điều trị bằng các thuốc kháng cholinesterase (như pyridostigmin, neostigmin) đơn thuần hay phối hợp với guanidin là rất khác nhau, tùy từng trường hợp.

3. BỆNH NGỘ ĐỘC THỊT (ngộ độc clostridium botulinum)

Độc tố vi khuẩn Clostridium botulinumngăn cản sự giải phóng acetylcholin tại điểm nối thần kinh- cơ và các synap của hệ thần kinh tự động. Ngộ độc

thịt thường xảy ra sau khi ăn thức ăn đóng hộp bị nhiễm mầm bệnh (nha bào C.botulinum). Cần phải nghĩ đến ngộ độc thịt khi xuất hiện yếu cơ nặng, đột ngột với mức độ yếu dao động ở một bệnh nhân trước đó khỏe mạnh. Triệu chứng khởi phát trong vòng 72 giờ sau khi ăn phải thức ăn có độc tố và có thể tiến triển trong vài ngày.

Lâm sàng điển hình gồm có nhìn đôi, sụp mi, yếu cơ mặt, khó nuốt và nói giọng mũi; sau đó là dấu hiệu khó thở, yếu cơ các chi xuất hiện cuối cùng. Một đặc trưng khác là nhìn mờ (với đồng tử giãn không đáp ứng ánh sáng), có thể có các dấu hiệu khô miệng, táo bón (liệt ruột) và hạ huyết áp tư thế. Cảm giác không bị ảnh hưởng và phản xạ gân xương bình thường trừ khi các cơ bị ảnh hưởng quá yếu.

Khi nghi ngờ ngộ độc thịt cần phải báo cho cơ quan y tế địa phương và gửi một mẫu huyết thanh bệnh nhân cùng với thức ăn nghi nhiễm khuẩn (nếu có thể) tới một cơ sở xét nghiệm để xác định độc tố. Nghiên cứu sinh lý điện cơ với những kích thích lặp lại với tần số cao, có giá trị giúp chẩn đoán khi đáp ứng cơ tăng dần về biên độ.

Bệnh nhân cần được nhập viện để sẵn có phương tiện hô hấp hỗ trợ khi cần thiết. Điều trị bằng huyết thanh kháng độc tố sau khi thử phản ứng chứng tỏ không có dị ứng với huyết thanh ngựa. Đôi khi có thể cải thiện triệu chứng nhược cơ bằng guanidin hydrochlorid (25- 50 mg/kg/ngày chia nhiều lần), thuốc có tác dụng làm tăng giải phóng acetylcholin ở các tận cùng thần kinh. Các thuốc kháng chloninesterase không có tác dụng. Dùng hô hấp hỗ trợ và các điều trị triệu chứng khác khi cần thiết.

Các thông tin bổ sung được nói đến ở chương 16.

4. CÁC RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN SỬ DỤNG KHÁNG SINH AMINOGLYCOSID

Các kháng sinh nhóm aminoglycosid (ví dụ như gentamicin) có thể gây ra biểu hiện lâm sàng giống như trong ngộ độc thịt bởi chúng ức chế sự giải phóng acetylcholin từ các tận cùng thần kinh. Tuy nhiên các triệu chứng giảm đi nhanh khi thuốc được đào thải ra khỏi cơ thể. Các kháng sinh này đặc biệt có hại với những bệnh nhân có rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ trước đó, vì vậy cần hết sức tránh dùng cho các bệnh nhân nhược cơ nặng

CÁC RỐI LOẠN BỆNH LÝ CƠ

Các chứng loạn dưỡng cơ (muscular dystrophies)

Là những rối loạn mang tính di truyền được đặc trưng bởi tình trạng yếu và teo cơ dần dần. Chúng được phân loại dựa vào phương thức di truyền, tuổi phát bệnh và đặc trưng lâm sàng như mô tả trong bảng 7- 6. Trong loạn dưỡng cơ Duchenne, tình trạng giả quá sản (phì đại) của một số cơ (thường xảy ra ở bắp chân) trong một vài giai đoạn bệnh. Thường kèm theo chậm phát triển trí tuệ, có thể có dị dạng xương và co rút cơ (do xơ hóa), hoặc có ảnh hưởng tim. Nồng độ creatinin kinase trong huyết thanh bệnh nhân loạn dưỡng cơ thường tăng, đặc biệt là thể Duchenne và Becker, ngoài ra cũng tăng nhẹ trong loạn dưỡng Erb (loạn dưỡng đai vai- đai hông). Điện cơ đồ giúp xác định nguyên nhân của yếu cơ là do bệnh lý cơ hay do thần kinh. Tương tự, xét nghiệm mô bệnh học mẫu sinh thiết giúp xác định rằng yếu cơ là do tổn thương cơ tiên phát, đồng thời phân biệt nhiều loại bệnh cơ khác nhau.

Bảng 7- 6. Các chứng loạn dưỡng cơ

Thể	Kiểu di truyền	Tuổi phát bệnh (năm)	Vị trí biểu hiện	Tiên lượng
Duchenne	Lặn, liên kết NST-X	1 - 5	Cơ vùng đai chậu, sau đó đai vai, muộn hơn ở các chi, cơ hô hấp	Tiến triển nhanh, chết trong vòng 15 năm sau khi phát bệnh
Becker	Lặn, liên kết NST-X	5 - 25	Cơ vùng khung chậu, đai vai	Tiến triển chậm, có thể sống bình thường
Erb (đai vai-hông)	Lặn, NST thường (có thể trội lẻ tẻ)	10 - 30	Bắt đầu ở đai vai, đai hông sau đó lan ra các vùng khác	Mức nặng nhẹ và tốc độ tiến triển khác nhau. Có thể tàn phế ở khoảng giữa đời sống
Mặt - bả vai - cánh tay	Trội, NST thường	Bất kỳ tuổi nào	Bắt đầu ở mặt, đai vai sau đó đai hông và các vùng khác	Tiến triển chậm, giảm nhẹ khả năng hoạt động. Thường sống bình thường
Ngọn chi	Trội, NST thường (có thể lặn)	40 - 60	Khởi phát ở cơ ngọn chi sau đó mới đến gốc chi	Tiến triển chậm
Mắt	Trội, NST thường (có thể lặn)	Bất kỳ (thường từ 5-30)	Các cơ ngoài nhãn cầu (cơ vận nhãn). Có thể yếu nhẹ mặt, cổ, cánh tay.	
Mắt - hầu	Trội, NST thường	Bất kỳ	Giống như thể mắt nhưng kèm khó nuốt	

Trong loạn dưỡng Duchenne người ta đã nhận biết được có tổn thương di truyền trên cánh ngắn của NST- X. Gen bị ảnh hưởng là gen chịu trách nhiệm mã hóa một protein tên là dystrophin, lượng protein này bị giảm đi rõ rệt hay thiếu hẳn trong tế bào cơ của bệnh nhân thể này.

Trong loạn dưỡng Becker, nồng độ dystrophin nói chung bình thường nhưng có sự biến đổi về chất.

Hiện nay có thể chẩn đoán sớm được loạn dưỡng Duchene từ thời kỳ phôi thai nhờ phân tích di truyền ở khoảng 90% số phụ nữ mang thai. Ở giai đoạn muộn của thai kỳ, phân tích gen được thực hiện bằng các phương tiện dò tìm ADN trong các mảnh mô chết thu được qua chọc ối. Gần đây gen bệnh gây ra loạn dưỡng thể mặt- vai- tay (facio-scapulohumeral dystrophy) cũng đã được định vị trên cánh dài của NST số 4. Các sai lạc về di truyền đã được mô tả nhưng người ta chưa xác định được sản phẩm của gen bất thường này là gì.

Các chứng loạn dưỡng cơ không có điều trị đặc hiệu, điều quan trọng là cần khuyến khích bệnh nhân hoạt động càng gần như người bình thường càng tốt, tránh nằm nghỉ lâu trên giường vì sự không hoạt động làm cho bệnh nặng thêm. Vật lý trị liệu và các phương pháp chỉnh hình có thể áp dụng để giải quyết các dị dạng xương và co rút cơ.

Loạn dưỡng cứng cơ (Myotonic Dystrophy)

Loạn dưỡng cứng cơ là bệnh lý tiến triển chậm và di truyền gen trội, thường biểu hiện ở tuổi trung niên (sau 30 đến 50 tuổi), nhưng đôi khi xuất hiện từ nhỏ. Bất thường di truyền đã được xác định trên cánh dài NST số 19. Loạn trương lực gây ra cứng cơ, biểu hiện rõ sau khi bệnh nhân co các cơ bị ảnh hưởng và phải mất một thời gian để giãn cơ trở lại. Có thể kiểm nghiệm trên lâm sàng bằng cách bảo bệnh nhân nắm chặt tay lại sau đó bệnh nhân sẽ gặp khó khăn để duỗi ra, hoặc khi gõ lên phần bụng cơ thì sự giãn cơ cũng bị trì hoãn một cách rõ rệt. Bên cạnh đó còn có biểu hiện yếu cơ và teo cơ ở mặt, cơ ức đòn chũm và ở ngọn chi, có thể kèm theo đục thủy tinh thể, rụng tóc, tinh hoàn bất sản (teo), đái tháo đường, các bất thường về tim, trí tuệ giảm sút... Ghi điện cơ đối với các cơ bị ảnh hưởng cho thấy có sự phóng điện loạn trương lực đi kèm với các biến đổi khác gợi ý bệnh cơ. Tình trạng loạn trương lực có thể được điều trị bằng quinin sulfat (300- 400 mg x 3 lần/ngày); procainamid 0,5- 1 g x 4 lần/ngày hoặc phenitoin (100 mg x 3 lần/ngày). Ngoài ra gần đây người ta còn dùng tocanid và mexiletin. Trong loạn dưỡng cứng cơ, phenitoin thường được lựa chọn vì thuốc này có ít tác dụng phụ trên sự dẫn truyền cơ tim. Điều trị không có tác dụng trên sự yếu cơ cũng như quá trình diễn biến của bệnh.

Loạn trương lực cơ bẩm sinh (Myotonia Congenita)

Chứng loạn trương lực cơ bẩm sinh thường được di truyền theo tính trạng trội. Gen bệnh có thể nằm trên cánh dài NST số 7. Tình trạng loạn trương lực cơ lan tỏa (không kèm yếu cơ) thường xuất hiện từ khi sinh nhưng triệu chứng vài năm sau mới biểu hiện. Bệnh nhân bị cứng cơ (stiffness) tăng lên khi lạnh và khi không vận động, giảm đi khi vận động. Phì đại cơ (đôi khi gặp) cũng là một đặc trưng lâm sàng.

Ngoài ra còn có một dạng di truyền gen lặn có thời điểm phát bệnh muộn hơn, yếu cơ nhẹ và bất sản vùng ngọn chi. Điều trị bằng quinin sulfat, procainamid, tocainid hoặc phenitoin như trong loạn dưỡng cứng cơ.

Viêm đa cơ và viêm da cơ (xem chương 18 tập I)

Viêm cơ thể vùi (Inclusion body myositis)

Chưa rõ nguyên nhân, bệnh khởi phát không rõ rệt, thường sau tuổi trung niên. Triệu chứng yếu cơ tiến triển dần dần, bắt đầu ở chân, sau đó ở tay, chủ yếu là các cơ phía gốc chi, các cơ ở ngọn chi thường chỉ bị ảnh hưởng nhẹ. Nồng độ creatinin kinase trong huyết thanh có thể tăng hoặc bình thường. Xác định chẩn đoán bằng sinh thiết cơ. Không giống như đối với viêm đa cơ, liệu pháp corticosteroid trong bệnh này thường không có kết quả.

Bệnh cơ ty lạp thể (Mitochondrial myopathies)

Các bệnh cơ ty lạp thể là một nhóm các rối loạn có biểu hiện lâm sàng đa dạng. Xét nghiệm mô bệnh học với phương pháp nhuộm Gomori cải tiến cho hình ảnh tổn thương đặc trưng, trong đó có sự lắng đọng các ty lạp thể bất thường. Bệnh nhân có thể có triệu chứng liệt tăng dần các cơ vận nhãn hay yếu các chi, tăng lên khi vận động. Một số bệnh nhân khác lại có biểu hiện rối loạn chức năng thần kinh trung ương như động kinh thể giật cơ (động kinh giật cơ, hội chứng sợi đỏ lộn xộn - myoclonic epilepsy, ragged red fiber syndrome: MERRF) hoặc có sự kết hợp giữa bệnh lý cơ, bệnh lý não, nhiễm toan do ứ đọng acid lactic và những cơn giả đột quỵ (myophathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: MELAS). Những rối loạn này là do có những bất thường riêng biệt trong cấu trúc ADN của ty lạp thể (xem thêm chương 17 tập I).

Bệnh lý cơ trong một số rối loạn khác

Bệnh có thể gặp ở các bệnh nhân có giảm kali huyết mạn tính, bệnh nội tiết hoặc đang dùng các thuốc như corticosteroid, chloroquin, colchicin emetin, acid aminocaproic, lovastatin, hoặc các thuốc gây thải kali. Hiện tượng yếu cơ chủ yếu khu trú ở gốc chi, nồng độ creatin kinase huyết thanh nói chung bình thường ngoại trừ trường hợp có thiểu năng giáp hay trong một số bệnh nhiễm độc. Cần điều trị các nguyên nhân kể trên. Chứng nghiện rượu trường diễn cũng gây ra bệnh lý cơ,trong đó hiện tượng hoại tử cơ (có thể hồi phục) xảy ra ngay sau cơn ngộ độc rượu cấp.

Viêm cơ có thể xảy ra ở bệnh nhân dùng penicillamin; loạn trương lực có thể do diazocholesterol hay clofibrat. Một số thuốc giãn cơ như sunfamethonium, thuốc chẹn β giao cảm, (như propranolol, fenoterol, ritodrin và cả một số thuốc lợi tiểu đều có khả năng làm nặng (hoặc nhờ đó phát hiện được) tình trạng loạn trương lực tồn tại trước đó.

HỘI CHỨNG LIỆT CHU KỲ (periodic paralysis syndrome)

Liệt chu kỳ xảy ra có tính chất gia đình (di truyền trội). Các cơn bệnh biểu hiện bằng cơ yếu nhẽo hoặc liệt trương lực cơ bình thường ở giữa các cơn thường kết hợp với nồng độ kali máu bất thường.

Thể giảm kali huyết (hypoxalemic periodic paralysis) đặc trưng bởi những cơn liệt thường xảy ra vào lúc thức dậy, sau vận động hay sau khi ăn quá no và có thể kéo dài vài ngày. Bệnh nhân cần tránh vận động quá mức và ăn với chế độ ít muối, ít đường bột, đồng thời có thể dùng acetazolamid 250- 750 mg/ngày để để phòng cơn tái phát. Khi cơn bệnh đang diễn ra, cắt cơn bằng kali chlorid (KCl) dùng đường uống hoặc nhỏ giọt (miễn là theo dõi được điện tâm đồ và chức năng thận bình thường. Ở thanh niên Châu Á, hội chứng này thường đi kèm hội chứng cường giáp, điều trị là cần điều chỉnh nội tiết trước và phòng cơn tái phát sau đó.

Ở thể tăng kali huyết (hyperkalemic periodic paralysis) các cơn bệnh cũng có xu hướng xảy ra sau khi vận động nhưng thường chỉ diễn ra trong vòng 1 giờ. Cắt triệu chứng bằng calci gluconat (1- 2g tiêm tĩnh mạch) hoặc lợi tiểu tĩnh mạch (furosemid 20- 40 mg), glucose (hay glucose kèm insulin). Để phòng tái phát bằng acetazolamid hoặc clorothiazid dùng hàng ngày. Một số nghiên cứu di truyền cho thấy rằng các gia đình có kiểu rối loạn này có thể liên quan đến đột biến gen chi phối kênh vận chuyển natri, gen này nằm trên cánh dài NST số 17. Khi *liệt chu kỳ có kali huyết bình thường* (normokalemic periodic paralysis) thì biểu hiện lâm sàng cũng giống như thể tăng kali huyết, chỉ khác là nồng độ kali huyết tương vẫn duy trì ở mức bình thường. Điều trị bằng acetazolamid.

Rối loạn tâm thần 8

BS. Stuart J. Eisendrath; BS. Jonathan E. Lichtmaches
TS. Nguyễn Sinh Phúc

Rối loạn tâm thần là những tổn thương chức năng do rối loạn của một hoặc nhiều yếu tố có liên quan với nhau: (1) chức năng sinh học, (2) thích ứng tâm lý cơ năng, (3) hành vi tập thành và (4) điều kiện môi trường và xã hội. Mặc dù tình huống lâm sàng ở từng thời điểm cho thấy lĩnh vực rối loạn chức năng chủ yếu song chế độ chăm sóc phù hợp đối với người bệnh đòi hỏi phải tiếp cận đánh giá đúng mức tất cả các yếu tố.

Chức năng sinh học

Những rối loạn tâm thần có nguồn gốc sinh học có thể là thứ phát sau một bệnh cơ thể nhất định hoặc do những rối loạn sinh hoá ở não. Có rất nhiều rối loạn tâm thần (ví dụ loạn thần, trầm cảm, hoang tưởng, sảng, lo âu) cũng như các triệu chứng không đặc trưng do bệnh thuộc thể não hoặc bắt nguồn từ mất cân bằng trao đổi chất ở não do một bệnh nào đó, do rối loạn sinh hoá (thường là rối loạn chức năng dẫn truyền thần kinh), suy dinh dưỡng hoặc tác nhân độc.

Chức năng dẫn truyền thần kinh có liên quan đến đa số các rối loạn tâm thần. Thiếu hụt cholin có trong một số dạng sa sút trí tuệ, mất cân bằng adrenalin đóng vai trò quan trọng trong một số bệnh loạn thần. Những cơ chế của serotonin giữ vị trí đáng kể trong các rối loạn cảm xúc, kích động, tự kỷ, các rối loạn lo âu, đặc biệt là những rối loạn ám ảnh cưỡng chế.

Kém thích ứng tâm lý cơ năng

Kém thích ứng tâm lý cơ năng liên quan đến những biến đổi tâm lý bên trong và thường được điều trị bằng liệu pháp tâm lý. Có rất nhiều dạng liệu pháp tâm lý: động viên, phân tích, nhận thức, thuyết phục, giáo dục hoặc kết hợp một số phương pháp với nhau. Ngoài ra chiều sâu, khoảng thời gian, cường độ và tần suất của các buổi liệu pháp tâm lý cũng khác nhau.

Hành vi tập thành

Hành vi tập thành là một phần của cơ chế sinh bệnh trong tất cả các rối loạn tâm thần. Ví dụ, trong rối loạn cơ thể, người bệnh có thể hiểu được

rằng bị yếu, mệt là cách duy nhất để được quan tâm chú ý. Việc thay đổi củng cố dương tính như vậy mang tính quyết định đối với thay đổi hành vi. Các rối loạn nhân cách cũng là những ví dụ về sai lầm trong việc tiếp nhận học tập những mô hình hành vi phù hợp với xã hội xung quanh.

Điều kiện môi trường và xã hội

Các yếu tố môi trường và xã hội luôn được coi là những yếu tố quan trọng sống còn trong sự cân bằng tâm thần ở mỗi cá nhân. Không có sự va chạm với môi trường thì cũng không có bệnh được xã hội thừa nhận. Những nhu cầu cấp bách của cuộc sống hàng ngày thúc đẩy sự phát triển của nhân cách ổn định song cũng thúc đẩy những biến đổi lệch chuẩn. Sự ảnh hưởng của sắc tộc đang thay đổi dẫn đến thay đổi quan niệm hành vi nào được chấp nhận và hành vi nào bị coi là lệch lạc. Thái độ văn hoá và các mối lo ngại cũng đóng vai trò then chốt trong việc tiếp nhận bệnh và việc chữa trị. Những thay đổi trong cách thức làm việc của cha mẹ cũng như trong học hành và trong cách thức lao động của những người mới trưởng thành tạo nên sự phức tạp và nhìn chung làm kéo dài thời gian phụ thuộc gia đình cũng như tăng thêm stress ở mỗi gia đình.

ĐÁNH GIÁ TÂM THẦN

Chẩn đoán tâm thần dựa trên những nguyên tắc đã được xác lập về thăm khám và nắm rõ tiền sử kỹ lưỡng. Tất cả những gì ảnh hưởng tới cuộc sống của cá nhân đều phải được xác định và điều này chỉ có thể được thực hiện nếu như việc thăm khám gồm hỏi tiền sử; tình trạng tâm thần; các tình trạng y tế (bao gồm cả các thuốc); và tất cả các yếu tố môi trường văn hoá và xã hội tương ứng, ảnh hưởng đến cá nhân.

Phỏng vấn

Mỗi tiền sử tâm thần phải bao gồm các điểm sau đây: (1) sự phàn nàn của người bệnh; (2) bệnh hiện tại hoặc diễn biến của các triệu chứng; (3) những dấu hiệu thần kinh thực vật như nhu cầu tình dục, sự ngon miệng, ngủ; (4) những rối loạn trước đây và thực chất của nó, thời gian điều trị; (5) tiền sử gia đình - đặc biệt lưu ý đến khía cạnh di truyền và những ảnh hưởng của gia đình; (6) tiền sử bản thân - sự phát triển thời nhỏ, sự thích ứng thời kỳ thanh thiếu niên, trình độ văn hoá và cách thức ứng xử ở tuổi trưởng thành; (7) chức trách hiện tại, chú ý đến chức trách nghề nghiệp, xã hội, đào tạo và các lĩnh vực nghiệp dư; và (8) tiền sử về sử dụng rượu và các thuốc khác.

Thường cũng rất cần phải khai thác những thông tin bổ sung từ phía gia đình. Phỏng vấn gia đình về ứng xử của người bệnh với những người khác cũng có thể cung cấp thông tin quan trọng cho chẩn đoán, thậm chí có thể làm sáng tỏ bản chất của vấn đề và giúp cho cách tiếp cận điều trị phù hợp.

Khi có bất kỳ bằng chứng nào hoặc có nguy cơ cao về rối loạn hoạt động nhận thức thì phải khám tình trạng tâm thần thật đầy đủ và chi tiết. Khám tình trạng tâm thần gồm các mục sau: (1) Bên ngoài: chú ý đến kiểu quần áo hoặc trang điểm khác thường. (2) Hoạt động và hành vi: dáng đi, điệu bộ, giữ thăng bằng khi đi v.v.... (3) Cảm xúc: sự thể hiện cảm xúc bên ngoài ví dụ như trầm cảm, giận dữ, phấn chấn, sợ hãi hoặc không có phản ứng cảm xúc. (4) Khí sắc: những cảm giác và những biểu hiện tình cảm mà người bệnh kể lại. (5) Ngôn ngữ: mạch lạc, tự phát, phát âm, miễn cưỡng trả lời, thời gian đáp lại. (6) Nội dung tư duy: liên tưởng, phân tán, ám ảnh, trầm cảm hoá, hoang tưởng, ảo giác, ý tưởng paranoid, biểu hiện giận dữ, sợ hãi hoặc các biểu hiện bất thường khác, ý tưởng tự sát hoặc giết người. (7) Nhận thức: (a) định hướng bản thân, thời gian, không gian, hoàn cảnh xung quanh; (b) trí nhớ dài hạn và ngắn hạn, khả năng tái hiện; (c) khả năng tính toán và nhắc lại dãy số (nhắc xuôi được 6 số là bình thường), các phép tính có 7 hoặc 3 chữ số; (d) vốn kiến thức chung (ai là tổng thống, các bang, quãng đường, sự kiện); (e) khả năng trừu tượng hoá, thường trắc nghiệm với các câu tục ngữ phổ biến hoặc với những từ cùng nghĩa và trái nghĩa (ví dụ sự giống nhau và khác nhau giữa nói dối và thiếu sót); (f) khả năng gọi tên, đọc và viết những tên và vật trong bài trắc nghiệm; (g) chức năng tâm thần - vận động, bao gồm sự kết hợp giữa khả năng hiểu và trình bày lại cách làm bài tập (ví dụ "Hãy nói cho tôi rõ cách ném quả bóng như thế nào"); (h) khả năng tái hiện các cấu trúc hình học (ví dụ hình bình hành, các diện tích giao nhau); và (i) sự phân biệt bên phải bên trái. (8) Phán đoán những vấn đề mang tính kinh nghiệm chung như cần phải làm gì khi một người hết thuốc. (9) Thấu hiểu bản chất và mức độ kéo dài của những khó khăn hiện thời và hậu quả của nó đối với cuộc sống hàng ngày của người bệnh.

Các trắc nghiệm nhận thức dạng như test rút gọn tình trạng tâm thần được tính điểm theo từng câu trả lời đúng. Tối đa là 30 điểm (dưới 27 điểm nghi ngờ là thực tổn). Ngoài ra cũng có những trắc nghiệm nhận thức chuyên biệt bởi lẽ nhiều người bệnh vẫn còn khả năng che dấu được những khuyết tật trong giao tiếp thông thường.

Khám tâm thần phải bao gồm cả việc xác lập đầy đủ tiền sử và khám thực thể (đặc biệt lưu ý đến khám thần kinh) cũng như các xét nghiệm cận lâm sàng và những xét nghiệm chuyên biệt khác. Bệnh thực thể cũng có thể biểu hiện như bệnh tâm thần và ngược lại.

Các trợ giúp chẩn đoán chuyên biệt

Có nhiều test và quy trình đánh giá phù hợp, có thể được sử dụng nhằm khẳng định, làm sáng tỏ ấn tượng chẩn đoán ban đầu.

A. Test tâm lý

Test do các nhà tâm lý thực hiện nhằm đo trí tuệ và chức năng nhận thức, cung cấp thông tin về nhân cách, cảm giác chủ quan, tâm thần - cơ năng và bệnh lý tâm thần; phân biệt những vấn đề tâm thần với thực tổn. Tương tự như các test khác trong y học, các test này rất có ích cho những vấn đề chẩn đoán nhưng có thể là tốn kém không cần thiết

1. Test đối tượng

Những test này nhằm so sánh lượng giá với mẫu chuẩn

a. Test trí tuệ

Test trí tuệ được dùng nhiều nhất là test trí tuệ Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Sacle - Reviced - WAIS-R). Kết quả của test cho phép đánh giá không chỉ IQ mà cả sự thoái triển trí tuệ (nếu có)

b. Thống kê nhân cách đa pha Minnesota (Minnesota Multiphasic Personality Inventory - MMPI)

MMPI là một test dựa trên kinh nghiệm để đánh giá nhân cách và những biến đổi tâm thần. Điểm của bệnh nhân được giải thích trong sự so sánh với dữ liệu về những người khác với cùng kiểu đáp ứng với đánh giá thay đổi tâm thần

c. Các công cụ sàng lọc

Những test này bao gồm bộ câu hỏi trầm cảm Beck (Beck Depression Inventoy) nhằm xác định mức độ rối loạn cảm xúc và test hưng - trầm cảm ban đầu, đo một cách rộng rãi những nhận xét của người bệnh và hỗ trợ chẩn đoán phân biệt.

d. Đánh giá tâm lý thần kinh

Những đánh giá này được thực hiện khi có biểu hiện thiếu hụt thực tổn nhưng cần phải xác định định khu giải phẫu và mức độ rối loạn chức năng

2.Test xuất chiếu

Đây là những test phi cấu trúc do vậy người bệnh trả lời theo cách tưởng tượng của mình. Test đặc biệt có công dụng trong việc xác định các rối loạn tâm thần và động cơ vô thức.

a. Chẩn đoán tâm lý Rorschach

Test bao gồm 10 vết mực để cung cấp những thông tin quan trọng về tâm lý - cơ năng và những sai lệch khác.

b. TAT (Thematic Apperception Test)

Test này sử dụng 20 bức tranh thể hiện con người trong các tình huống khác nhau nhằm đánh giá những xung đột liên nhân cách

B. Đánh giá thần kinh

Nhiều khi cần đến tư vấn, trong đó có thể sử dụng những test chuyên biệt. Chụp hình não có lợi cho việc xác định những bất thường cấu trúc ở những người có tiền sử và thăm khám chưa rõ ràng (ví dụ có những pha rối loạn phân li hoặc loạn thần không bình thường nhưng không giải thích được bằng sự lạm dụng thuốc). Chụp cộng hưởng từ (MRI) rất có giá trị để xác định ổ tổn thương và quá trình huỷ myelin và các bệnh thoái triển (ví dụ bệnh Huntington). Ghi điện não có tác dụng cho chẩn đoán các rối loạn có co giật và chẩn đoán phân biệt sảng với trầm cảm hoặc sa sút trí tuệ. Điển hình nhất đối với sảng là sóng chậm lan toả, trong khi đó trầm cảm hay sa sút trí tuệ lại không có những biến đổi như vậy. Phương pháp chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (Single Photon Emisson Computed Tomography - SPECT) cũng giống như PET, là kỹ thuật ghi hình của tia Gamma và cả hai đều cho hình ảnh cắt lớp hoạt động của não. SPECT rẻ hơn nhưng bất tiện hơn bởi lẽ độ phân giải hình ảnh thấp hơn và định lượng hoạt động cục bộ của não kém hơn.

Trình bày chẩn đoán

Chẩn đoán tâm thần phải dựa trên những cứ liệu dương tính từ những phương pháp đề cập ở trên. Nó không thể dựa trên một kết luận đơn thuần từ những dấu hiệu thực thể.

Sự đánh giá tâm thần một cách tỉ mỉ có giá trị chẩn đoán cũng như điều trị và phải được trình bày dễ hiểu nhất đối với cả các bác sĩ khác cũng như người bệnh và gia đình của họ

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

Các phương pháp điều trị người bệnh tâm thần, theo cách hiểu rộng nhất, cũng giống như trong các chuyên khoa khác của y học. Ví dụ, bác sĩ nội khoa

điều trị người bệnh tim không chỉ bằng các phương tiện y khoa như thuốc trợ tim digitalis hay máy tạo nhịp tim mà còn phải sử dụng cả các kỹ thuật tâm lý nhằm thay đổi thái độ và hành vi, tiếp xúc xã hội và môi trường để hạn chế những anh hưởng có hại và cả các kỹ thuật hành vi nhằm thay đổi tập tính hành vi.

Bất kể phương pháp được sử dụng, điều trị phải nhằm vào đối tượng, có nghĩa là phải hướng vào đích. Điều này thường bao gồm: (1) tạo được sự hợp tác tích cực từ phía người bệnh; (2) xác định mục đích hợp lí và điều chỉnh kịp thời khi có sai sót; (3) nhấn mạnh đến hành vi dương tính (mục đích) để thay thế cho hành vi triệu chứng (vấn đề) (4) phác thảo phương pháp; và (5) ấn định khung thời gian (sau này có thể điều chỉnh)

Bác sĩ cần phải chống lại những áp lực mong muốn có kết quả tức thì. Trong hầu hết các trường hợp, điều trị tâm thần bao gồm cả sự tham gia tích cực của những người có vai trò quan trọng trong cuộc sống của người bệnh. Phải có thời gian bên người bệnh, tuy nhiên tần suất và khoảng thời gian mỗi buổi gặp phải linh hoạt và phải đáp ứng được cả về nhu cầu tâm lí cũng như khả năng tài chính của người bệnh. Sự hợp tác là sản phẩm cuối cùng của nhiều yếu tố, trong đó quan trọng nhất là tiếp xúc tốt, chú ý đến chi phí, chế độ liều lượng khi có chỉ định dùng thuốc. Thầy thuốc có thể làm cho tình trạng bệnh kéo dài thêm nếu như chỉ định không phù hợp. Khi đó người bệnh lại cho rằng vấn đề là do thuốc chưa đủ liều và cần phải được chỉ định liều cao hơn và đưa đến quan niệm càng sai lầm hơn.

Tư vấn tâm thần

Tất cả các bác sĩ đều phải có thái độ tốt nhất trong việc đáp ứng những nhu cầu tình cảm của người bệnh. Việc đáp ứng đó phải được thực hiện một cách có kế hoạch và hiệu quả. Phải tư vấn với bác sĩ tâm thần về việc điều trị người bệnh có những vấn đề có thể vượt ra ngoài khả năng của bác sĩ được tư vấn. Những vấn đề đặc biệt nhất bao gồm: khả năng tiềm ẩn về tự sát hoặc giết người và chẩn đoán phân biệt rối loạn khí sắc với loạn thần. Cần phải tư vấn về dược khi phải dùng thuốc tâm thần không thông dụng để giải quyết những vấn đề tâm thần trong các chuyên khoa khác. Việc chuyển người bệnh tâm thần cũng phải được thực hiện một cách tự nhiên, giống như các cuộc chuyển viện thông thường khác, đồng thời người bệnh cũng phải được giải thích đầy đủ các vấn đề.

Điều trị nội trú

Điều trị nội trú có thể được chỉ định khi người bệnh không có khả năng tự chăm sóc bản thân hoặc khi xuất hiện nguy cơ đe doạ người khác hay chính bản thân người bệnh; khi cần phải khám và làm các xét nghiệm để chẩn đoán; hoặc khi yêu cầu các loại điều trị đặc biệt ví dụ như sử dụng kết hợp nhiều loại thuốc hoặc cần đến môi trường bệnh viện ("Liệu pháp môi trường"). Các triệu chứng để chỉ định điều trị nội trú gồm: tự bỏ mặc bản thân, hành vi phá rối hoặc kì thị, nguy cơ tự sát, ý tưởng paranoid hoặc hoang tưởng, rối loạn trí tuệ rõ rệt hoặc kém thích ứng. Có một xu hướng trong những năm gần đây là đưa người bệnh vào bệnh viện đa khoa ở cộng đồng, điều trị tích cực và sau đó nhanh chóngcho ra viện, chuyển sang bậc điều trị khác phù hợp hơn như bệnh viện ban ngày, trạm trung chuyển, điều trị ngoại trú vv...60% số trường hợp vào viện tâm thần là tái nhập viện. Chỉ nên để người bệnh tự giác nhập viện sau khi đã cân nhắc lợi ích cho người bệnh và cho cộng đồng với việc mất tự do cá nhân.

Những bất lợi đối với người bệnh tâm thần điều trị nội trú gồm: giảm tự tin, mang tiếng là " người bệnh tâm thần", có thể tăng tính lệ thuộc và sự thoái triển; tăng phí tổn. Nói chung điều trị nội trú lâu dài đối với hầu hết người bệnh tâm thần đều là bất lợi. Nội trú một phần hoặc thực hiện những chương trình "ban ngày" sẽ có nhiều cái lợi,hạn chế những bất lợi, trong những chương trình như vậy,thời gian ban ngày dùng làm thời gian điều trị còn buổi tối người bệnh được ngủ ở nhà.

CÁC RỐI LOẠN TÂM THẦN THƯỜNG GẶP

STRESS VÀ RỐI LOẠN THÍCH ỨNG

(Rối loạn tình huống)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Lo âu hoặc trầm cảm xuất hiện rõ rệt sau (thứ phát) một stress xác định.
- Các triệu chứng tiếp sau của lo âu hoặc trầm cảm rất khó giải thích bằng một stress tương tự với mức độ nhỏ hơn.
- Rượu và các thuốc khác thường được sử dụng để tự điều trị.

Nhận định chung

Stress xuất hiện khi khả năng thích ứng của cá nhân bị lấn át bởi các sự kiện. Bản thân sự kiện có thể là không quan trọng về mặt khách quan, thậm chí cả những thay đổi tốt đẹp (ví dụ được đề bạt, thuyên chuyển), đòi hỏi phải có hành vi thích ứng cũng có thể gây ra stress. Đối với từng cá nhân, stress được xác định hoàn toàn mang tính chủ quan và phản ứng đáp lại stress là chức năng của từng nhân cách và bẩm tố sinh lí của từng cá nhân.

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

Sự khác nhau của các quan điểm là ở chỗ những loại sự kiện nào thường có xu hướng gây ra phản ứng stress. Ở các độ tuổi khác nhau, nguyên nhân gây stress cũng khác nhau, ví dụ đối với người trưởng thanh con trẻ, nguồn gây stress thường xuất phát từ hôn nhân hoặc mối quan hệ cha mẹ-con cái, mối quan hệ chủ-người làm thuê và những cố gắng nhằm duy trì sự ổn định tài chính; ở người trung niên, tiêu điểm lại tập trung vào sự thay đổi trong quan hệ vợ chồng, những vấn đề với cha mẹ già và những vấn đề liên quan đến con cái. Đến lượt mình, chính những người này cũng phải đối mặt với các tình huống stress, ở tuổi già lại là những vấn đề nghỉ hưu, sức khoẻ giảm sút, mất mát cá nhân và ý nghĩ về cái chết.

Từng cá nhân có thể phản ứng lại với stress bằng trạng thái lo âu hoặc trầm cảm, phát hiện các triệu chứng thực thể, chạy trốn hoặc uống rượu, bắt đầu các vụ áp phe hay một loạt các cách khác. Phản ứng chủ quan thông thường là: sợ hãi (sợ lập lại sự kiện gây stress), hung bạo (do ám ức), đổ lỗi hoặc bướng bỉnh (không cần sự giúp đỡ). Stress cấp tính hoặc tái diễn có thể được biểu hiện bằng bồn chồn, cáu bẳn, mệt nhọc, tăng phản xạ giật mình và cảm giác căng thẳng. Không có khả năng tập trung chú ý rối loạn giấc ngủ (mất ngủ, ác mộng), sự bận tâm về cơ thể thường dẫn đến tự điều trị, hầu hết là dùng rượu hoặc thuốc an thần. Hành vi kém thích ứng đối với stress còn được gọi là rối loạn thích ứng với triệu chứng đặc trưng chủ yếu (ví dụ " rối loạn thích ứng với khí sắc trầm cảm")

Rối loạn stress sau chấn thương (nằm trong các rối loạn lo âu theo DSM-IV)

Là hội chứng được đặc trưng bằng " tái hiện " sự kiện chấn thương gây stress (ví dụ, bị cưỡng hiếp, bỏng nặng, chiến trận", đồng thời khả năng phản ứng giảm và né tránh những sự kiện hiện tại có liên quan đến chấn thương. Người bệnh phải chịu sự hưng phấn sinh lý quá mức như phản xạ

giật mình, tư duy xâm thực trí giác nhầm, ác mộng, mơ về các sự kiện đồn dập bị cưỡng bức, khó tập trung chú ý hoặc quá tỉnh táo. Những triệu chứng này có thể bị thúc gấp hoặc nặng thêm do những sự kiện còn sót lại từ stress ban đầu. Các triệu chứng thường nẩy sinh sau một thời gian tiềm tàng (ví dụ, sự lạm dụng trẻ em có thể dẫn đến hội chứng stress sau sang chấn khởi phát muộn). Các triệu chứng càng xuất hiện sớm bao nhiêu sau sang chấn ban đầu, và điều trị càng sớm bao nhiêu thì tiên lượng càng tốt bấy nhiêu.Tiếp cận điều trị là để tạo thuận lợi để hồi phục bình thường đã bị kìm hãm lúc chấn thương. Điều trị vào lúc này cần phải gọn và đơn giản (thanh lọc và tác động xoay quanh vấn đề sang chấn) và dự định (về khả năng phục hồi nhanh chóng, trở lại công việc nhanh chóng). Điều trị muộn, khi mà các triệu chứng đã bị cố định hoá, bao gồm những chương trình cai rượu và các thuốc lạm dụng khác, liệu pháp tâm lý nhóm và hệ thống hỗ trợ xã hội.

Chẩn đoán phân biệt

Cần phải phân biệt giữa rối loạn thích ứng với rối loạn lo âu, rối loạn cảm xúc và rối loạn nhân cách trong trường hợp những rối loạn này bị trầm trọng thêm do stress và những rối loạn cơ thể có mầu sắc tâm thần.

Điều trị

A. Hành vi

Các kỹ thuật giải toả stress bao gồm giải toả ngay lập tức các triệu chứng(ví dụ, cho thở túi nhằm tăng thông khí), hoặc sớm phát hiện và tách khỏi nguồn gây stress trước khi các triệu chứng bệnh toàn phát. Ghi nhật kí về tất cả những gì thúc đẩy, các phản ứng và những tác nhân làm dịu stress cũng rất có lợi cho người bệnh. Các kĩ thuật thư giãn và luyện tập cũng có tác dụng trong việc làm giảm phản ứng với stress.

B. Xã hội

Hơn bất kì một loại nào khác, phản ứng stress đối với những vấn đề khủng hoảng trong cuộc sống là hệ quả của sự biến đổi đột ngột về tâm lý và người bệnh cũng thường xuất hiện các triệu chứng cơ thể. Trong khi người bệnh rất khó tạo ra những thay đổi cần thiết (hoặc họ rất chật vật khi làm điều đó) thì người thầy thuốc cần phải xác định được khung của vấn đề. Điều này là rất quan trọng bởi lẽ hệ thống phủ định của người bệnh có thể làm vấn đề phức tạp hơn. Việc làm sáng tỏ vấn đề cho phép người bệnh bắt

đầu xem xét nó ở mức độ phù hợp, giúp cho họ đưa ra được những quyết định khó khăn (ví dụ, thay đổi chỗ làm hoặc thay đổi chỗ ở của con còn đang phụ thuộc vào cha mẹ.).

C.Tâm lí

Đối với những trường hợp phản ứng stress hoặc rối loạn thích ứng riêng lẻ thường ít khi cần phải sử dụng đến liệu pháp tâm lý chuyên sâu, kéo dài. Liệu pháp tâm lí hỗ trợ (xem ở trên) tập trung vào cái hiện thời và hiện tại, củng cố cơ chế tự vệ. Đây là một phương thức hữu hiệu bởi lẽ thời gian và khả năng phục hồi nhanh chóng có thể tái lập được mức độ hoạt động trước đây. Đối với hội chứng stress sau sang chấn cũng có thể dùng biện pháp thanh lọc (catharsis) và liệu pháp tâm lí cơ năng. Những phương pháp này hướng đến việc chấp nhận tình trạng hiện tại của sự kiện và tin tưởng sự phục hồi nhanh chóng mức độ hoạt động trước đây. Những vấn đề hôn nhân và gia đình cũng là lĩnh vực chính cần phải được chu ý. Một điều không kém phần quan trọng nữa là bác sĩ phải có những nơi tương ứng phù hợp để chuyển người bệnh một khi có chỉ định về tư vấn hôn nhân. Trong rối loạn stress sau sang chấn, cả liệu pháp tâm lí nhóm và tư vấn cá nhân đều có tác dụng tốt.

D. Thuốc

Cần phải sử dụng một cách đúng mức các thuốc an thần (ví dụ, Lorazepam, uống 1-2 mg/ngày) trong khoảng thời gian nhất định và là một phần của kế hoạch điều trị toàn diện có thể làm giảm các triệu chứng lo âu cấp tính. Vấn đề trở nên phức tạp hơn khi bệnh có xu hướng mạn tính do điều trị không phù hợp hoặc khi phương thức điều trị lại tạo điều kiện làm cho bệnh tiến triển thành mạn tính (xem các thuốc an thần - gây ngủ phần dưới).

Trong rối loạn stress sau sang chấn dùng liều đầy đủ thuốc chống trầm cảm có tác dụng cải thiện tình trạng trầm cảm, các cơn hoảng loạn, rối loạn giấc ngủ và phản xạ giật mình. Thuốc chẹn β (ví dụ, propranolol, 80 - 160 mg /ngày) có thể được dùng để giảm nhẹ những triệu chứng ngoại vi của lo âu (ví dụ, rung, run). Các thuốc chống động kinh như carbamazepin (400 - 800 mg/ngày) thường có tác dụng làm giảm hưng phấn hoặc kích động. Nếu dùng liều phù hợp, các benzodiazepin như Clonazepam (1 - 4 mg/ngày) cũng làm giảm lo âu hoặc các cơn hoảng loạn. Tuy nhiên cũng cần lưu ý đến vấn đề phụ thuộc thuốc, đặc biệt nếu trước đây người bệnh đã bị những vấn đề này.

Tiên lượng

Đưa trở lại công việc phù hợp sau một thời gian ngắn là một phần của bệnh cảnh lâm sàng của hội chứng này. Tuy nhiên quyết định này có thể phải trì hoãn nếu như phản ứng của những người khác với khó khăn của những người bệnh vẫn còn tồi tệ hoặc nếu những biểu hiện thứ phát lại lần lướt kết quả điều trị ban đầu. Bệnh càng kéo dài, tiên lượng càng xấu.

CÁC RỐI LOẠN LO ÂU VÀ RỐI LOẠN PHÂN LI

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Lo âu rõ rệt hoặc biểu hiện rõ rệt của cơ chế tự vệ (dạng như ám ảnh sợ) hoặc cả hai
- Rối loạn thích ứng không ngừng
- Các triệu chứng cơ thể liên quan đến hệ thần kinh tự động hoặc đến hệ thống cơ quan chuyên biệt (thí dụ khó thở, hồi hộp đánh trống ngực, dị cảm)
- Không phải là hậu quả của rối loạn thực thể hoặc trạng thái tâm thần (ví dụ tâm thần phân liệt) hoặc lạm dụng thuốc (ví dụ, cocain)

Nhận định chung

Stress, sợ hãi và lo âu cũng có xu hướng tác động lẫn nhau. Những thành tố chủ yếu của lo âu gồm: yếu tố tâm lý (căng thẳng, sợ hãi, khó tập trung chú ý và yếu tố cơ thể (mạch nhanh, tăng thông khí, hồi hộp đánh trống ngực, vã mồ hôi). Những hệ thống cơ quan khác của cơ thể (như dạ dày-ruột) cũng có thể bị ảnh hưởng trong yếu tố thực thể đa hệ này. Mỏi mệt, rối loạn giấc ngủ là thường gặp. Các triệu chứng giống thần kinh giao cảm của lo âu vừa là những phản ứng đáp lại trạng thái hệ thần kinh trung ương vừa là sự củng cố cho lo âu. Lo âu cũng có thể trở thành tự khởi động vì các triệu chứng lại củng cố cho phản ứng gây ra chúng và tạo thành vòng xoắn trôn ốc. Điều này thường gặp đối với những trường hợp lo âu là hiện tượng kèm theo của rối loạn tâm thần hay rối loạn y học khác. Lo âu không nổi bật trong bất kỳ hoàn cảnh môi trường nào (nghĩa là lơ lửng) và dẫn đến những cơn lo âu cấp tính, đôi khi trở thành mạn tính. Khi một hoặc một vài cơ chế tự vệ (xem phần trên) còn hoạt động có thể xuất hiện những vấn đề thường thấy như ám ảnh sợ, phản ứng chuyển đổi, trạng thái phân ly, ám ảnh và cưỡng chế. Tổ chức kém cũng là một yếu tố hỗ trợ thường thấy ở những

người có " Tâm căn ngày chủ nhật". Trong tuần họ làm việc tốt, theo kế hoạch đã được đặt ra. Tuy nhiên họ không thể nào chịu được ngày nghỉ cuối tuần vô tổ chức. Các hoạt động theo kế hoạch có xu hướng gắn với lo âu, do vậy nhiều người cảm thấy khó khăn hơn khi họ không có kế hoạch hoạt động, ví dụ như nghỉ hưu.

Một số người cho rằng sự thể hiện đa dạng của lo âu không phải là kết quả của những xung đột vô thức mà đó là những "thói quen", một tính chất bền vững của hành vi kém thích ứng tập thành. " Thói quen", kém thích ứng đều là những cách thức không phù hợp trong việc giải quyết những vấn đề cuộc sống, do đó dễ tạo ra lo âu. Chỉ cần sự trợ giúp khi lo âu trở nên khó sơ. Các yếu tố ngoại sinh như các chất kích thích, caffein, cocain) cũng có thể là yếu tố hỗ trợ.

Biểu hiện lâm sàng

A. Rối loạn lo âu toàn thể

Đây là rối loạn lo âu thường gặp nhất trong lâm sàng. Thường khởi đầu ở tuổi 20 - 35, và tỷ lệ cao hơn một chút ở phụ nữ so với nam giới. Các triệu chứng lo âu như lo lắng, cáu bẳn, quá thận trọng (sự khởi đầu của sợ hãi), mất ngủ hoặc những phản nàn cơ thể có thể kéo dài ít nhất là một tháng. Toàn phát bao gồm các triệu chứng tim - mạch (mạch nhanh, tăng huyết áp) dạ dày - ruột (tăng độ acid dạ dày, buồn nôn, đau vùng thượng vị) và cả các triệu chứng thần kinh (ví dụ, đau đầu, chóng mặt). Hoàn cảnh sống cũng có thể là yếu tố khởi phát hoặc làm lo âu nặng nề thêm

B. Rối loạn hoảng loạn

Rối loạn hoảng loạn được đặc trưng bằng những cơn lo âu trầm trọng ngắn, hồi phục tái phát, khó dự đoán, kèm theo những biến đổi sinh lý. Cũng có thể ám ảnh sợ khoảng trống. Các triệu chứng và những dấu hiệu rối loạn stress như khó thở, mạch nhanh, hồi hộp, đánh trống ngực, đau đầu, chóng mặt, dị cảm, cảm giác ngột ngạt, buồn nôn, phù nề có quan hệ mật thiết với cảm giác tai họa đang treo lơ lửng (phản xạ báo động).Các cơn hoảng loạn giấc ngủ tái phát (không phải là ác mộng) có ở khoảng 30% số trường hợp rối loạn hoảng loạn. Lo âu như dự kiến phát triển ở tất cả những người bệnh này và sau đó làm cuộc sống thường ngày của họ bị thu hẹp lại. Rối loạn hoảng loạn có khuynh hướng gia đình, khởi phát thường ở tuổi dưới 25; chiếm tỷ lệ 3 -5% dân số và tỷ lệ nam/nữ là 1/2. Thời kỳ trước hành kinh

là thời kỳ dễ xuất hiện lo âu nhất.Người bệnh cũng thường dễ bị chẩn đoán cấp cứu là "Cơn đau tim" hoặc "Hạ đường huyết" trước khi có chẩn đoán đúng. Các triệu chứng dạ dày, ruột cũng rất hay gặp, chiếm khoảng 1/3 số trường hợp. Nhồi máu cơ tim, u tế bào ưa crom, cường giáp, và nhiều phản ứng thuốc tiêu khiển khác có thể giống với rối loạn hoảng loạn. Cũng có thể có sa van hai lá nhưng không phải là yếu tố quan trọng. Người bệnh có rối loạn hoảng loạn tái phát thường trở nên mất tinh thần, ám ảnh nghi bệnh, sợ khoảng không và trầm cảm. Những người bệnh này có nguy cơ cao bị trầm cảm chính yếu và ý định tự sát. Lạm dụng rượu (khoảng 20%) thường là do tự điều trị và không phải lúc nào cũng đi kèm với nghiện thuốc an thần. Một số người bệnh có các cơn hoảng loạn không điển hình,các triệu chứng giống với cơn động kinh bao gồm cả những hiện tượng tâm thần - giác quan (tiền sử có lạm dụng chất kích thích). Khoảng 25% người bệnh rối loạn hoảng loạn có kèm theo rối loạn, ám ảnh - cưỡng bức.

C. Rối loạn ám ảnh - cưỡng chế (Obsessive - Compulsive Disoder - OCD)

Trong phản ứng ám ảnh - cưỡng chế, những ý tưởng hoặc xung không hợp lí luôn xâm chiếm ý thức người bệnh. Ám ảnh (ý nghĩ luôn thường trực, như sợ tiếp xúc với vi trùng) và những nghi thức (các hành động lập đi lập lại, dạng như rửa tay nhiều lần trước khi gọt khoai tây) được bản thân cá nhân nhận thức như là một điều kỳ cục và luôn chống lại. Tuy nhiên lo âu chỉ dịu đi khi thực hiện một cách nghi thức những hành động đó hoặc bằng cách suy nghĩ kỹ về ý nghĩ hay cảm xúc xâm chiếm. Sự quá quan tâm ban đầu không phải là mất khả năng kiểm soát. Nhiều người bệnh không chú ý đến các triệu chứng và cần phải hỏi lại họ. Những người bệnh này thường thích dự đoán, có kỉ luật, thông minh và cẩn thận - những nét nhân cách thường thấy ở nhiều hành vi nghi thức dạng như cuồng ăn, rửa ruột và chạy nghi thức. Xen vào rối loạn ám ảnh, cưỡng chế còn có những hành vi khác ("phạm vi OCD") như tic, chứng giật tóc, cắn móng tay, ám ảnh nghi bệnh, hội chứng Tourette và rối loạn ăn uống. Tỉ lệ OCD chiếm khoảng 2 -3% dân số, cao hơn nhiều so với dự tính trước đây. Thêm vào đó có tỉ lệ trầm cảm nặng ở OCD khá cao, khoảng 2/3 số người bệnh OCD phát triển thành trầm cảm nặng. Nam và nữ có tỷ lệ tương đương đã li dị, cô đơn hoặc thất nghiệp (toàn bộ những người có nguy cơ cao về stress) đều có tỉ lệ OCD cao hơn hẳn. Ở những người bệnh này thường có những tổn thương về phối hợp vận động tinh tế và vận động không chủ định. Dưới ảnh hưởng của stress mạnh, những người bệnh này có thể có hành vi hoang tưởng và paranoid, thường kết hợp với trầm cảm và có thể rất giống với tâm thần phân liệt.

D. Rối loạn ám ảnh sợ

Ý tưởng ám ảnh sợ được xem như là cơ chế "thay thế", trong đó người bệnh chuyển những cảm giác lo âu từ đối tượng thực sang đối tượng khác có thể tránh được. Tuy nhiên do ám ảnh sợ lại là những cơ chế tự vệ kém hiệu quả nên nó có xu hướng tăng về quy mô, cường độ và số lượng. Ám ảnh sợ xã hội có thể lan toả hoặc đặc hiệu trong thể lan tỏa tất cả các tình huống đều rất khó hòa nhập, trong khi nhóm đặc hiệu có thể tạo ra lo âu hoặc ám ảnh sợ rõ rệt. Ám ảnh sợ khoảng trống (sợ khoảng không hoặc chỗ đông người) thường liên quan đến rối loạn hưng cảm nặng.Ởngười bệnh, ám ảnh sợ khoảng trống thương xuất hiện vào thời kì đầu của tuổi trưởng thành, do vậy làm cho cuộc sống trở nên phức tạp hơn.

E. Rối loạn phân li

Xung động lang thang, mất nhớ; miên hànhđa nhân cách và giải thể nhân cách đều là những trạng thái phân li. Khủng hoảng tinh cảm làm cho phản ứng bị đẩy nhanh thêm. Triệu chứng lại làm giảm lo âu và là một giải pháp tạm thời cho khủng hoảng. Các cơ chế bao gồm thoái triển và cách li cũng như thu hẹp chú ý như thường thấy trong trạng thái thôi miên. Ở nhiều khía cạnh, các triệu chứng phân li giống với những triệu chứng của người bệnh tổn thương thùy thái dương

Điều trị

Trong tất cả các trường hợp, những rối loạn tiềm ẩn cần phải được loại trừ (ví dụ, các rối loạn tim mạch, nội tiết,hô hấp, thần kinh và hội chứng liên quan với thuốc, cả hai trạng thái ngộ độc và cai thuốc). Những rối loạn này và các rối loạn khác có thể cùng tồn tại với rối loạn hưng cảm.

A. Thuốc

1. Lo âu

Có thể lựa chọn các benzodiazepinvabuspiron cho hầu hết các trường hợp lo âu lan tỏa (Bảng 8 -1). Các benzodiazepin là thường được dùng nhiều nhất bởi chúng hầu như có hiệu quả tức thì. Tác dụng của thuốc còn phụ thuộc vào mức độ hấp thu (liên quan đến tính ưa mỡ) và cũng khác nhau.Diazepam và cloraxepat được hấp thu nhanh nhất. Đặc tính này cùng với độ hoa tan trong mỡ cao đã giải thích tại sao diazepam được sử dụng rộng rãi. Khoảng thời gian tác dụng của các benzodiazepin phụ thuộc vào chất chuyển hóa còn tác dụng mà chúng tạo ra. Những benzodiazepin tác dụng ngắn, dạng như lorazepam không tạo ra chất chuyển hóa còn tác dụng và có thời gian

bán huỷ khoảng 10 -20 giờ. Các thuốc có tác dụng cực ngắn như triazepam có thời gian bán huỷ là 1 - 3 giờ. Các benzodiazepin khác như flurazepam và diazepam tạo ra các chất chuyển hoá còn tác dụng và có thời gian bán huỷ là 20 - 120 giờ.

Bảng 8-1. Các thuốc chống lo âu và thuốc ngủ thường dùng

	Liều uống thông thường/ngày	Liều tối đa thông thường/ngày	Giá tiền đợt điều trị 30 ngày (theo liều tối đa)
Các benzodiazepin (dùng cho lo âu)			
Alprazolam (Xanax)[2]	0,5mg	4mg	159,00 USD
Chlordiazepoxid (Librium)[3]	10 - 20mg	100mg	9,10 USD
Clonazepam (Klonopin)[3]	1 - 2mg	10 mg	168,00 USD
Clorazepat (Tranzene)[3]	15 - 30mg	60mg	60,00 USD
Diazepam (Valium)[3]	5 - 15mg	30mg	18,00 USD
Lorazepam (Ativan)[2]	2 - 4mg	4mg	19,20 USD
Oxazepam (Serax)[2]	10 - 30mg	60mg	29,40 USD
Các benzodiazepin (dùng làm thuốc ngủ)			
Estazolam (Prosom)[2]	1mg	2mg	57,00 USD
Flurazepam (Dalmane)[3]	15mg	30mg	8,10 USD
Midazolam (Versed TM)[4]	5mg TM		10,42 USD
Quazepam (Doral)[3]	7,5mg	15mg	108,00 USD
Temazepam Restoril[2]	15mg	30mg	11,70 USD
Triazolam (Halcion) [1]	0,125mg	0,25mg	20,10 USD
Các thuốc khác (dùng cho lo âu)			
Buspiron (Buspar)[2]	10 - 30mg	60mg	201,60USD
Phenobarbital [3]	15-30mg	90mg	3,90USD
Các thuốc khác (dùng làm thuốc ngủ)			
Chloral hydrat (Noctec)[2]	500mg	1000mg	9,96USD
Hydroxyzin (Vistaril)[2]	50mg	100mg	2,16 USD
Zolpidem (Ambien)[1]	5-10mg	10mg	86,40 USD

[1]Thời gian bán hủy ngắn (1 - 5 giờ)

[2]Thời gian bán hủy trung bình (10 - 20 giờ)

[3]Thời gian bán hủy dài (>20 giờ)

[4]Tĩnh mạch

Buspirol là thuốc chống lo âu rõ rệt nhưng không phải là thuốc bình thản và có ưu điểm là không gây ra sự lệ thuộc sinh lí vào thuốc. Chưa có chứng cứ nào chứng tỏ nó gây ra hiệu ứng trầm cảm hoặc phụ thuộc thuốc.Trên thực tế nó được dùng tăng lên với góc độ là một phương tiện bổ sung thêm cho điều trịtrầm cảm kích động và những hành vi cưỡng chế. Khác với các thuốc chống lo âu khác, nó không làm tổn hại kĩ năng vận động và cũng không tạo tiền đề cho các hiệu ứng của nghiện rượu hoặc gây ra hội chứng cai và cũng không được dùng benzodiazepin hoặc cai rượu. Sau khi dùng thuốc, có thể 1 -3 tuần sau thuốc mới có tác dụng. Do vậy người bệnh phải được giải thích rõ vấn đề.

Các thuốc chẹn β như propranolol có thể giúp lầm giảm những triệu chứng cơ thể ngoại vi. Rượu thường được xem như là một loại thuốc tự chỉ định, nó phải được cấm. Rối loạn hoảng loạn thường không đáp ứng với các benzodiazepin, ngoài clonazepam và alprazolam. Những benzodiazepin mạnh này và các thuốc chống trầm cảm thường được dùng nhất để điều trị rối loạn hoảng loạn.

Cần phải tránh những thuốc kích thích nghiện cao, giới hạn an toàn hẹp như Glutethimid, Ethchlorvynol, Methyprylon, Meprobamat và các barbiturat (ngoại trừ phenobarbital). Bên cạnh khả năng chống co giật, phenobarbital còn là thuốc an thần kinh tương đối an toàn và rất rẻ nhưng cũng có nhược điểm là gây kích thích enzym tiểu thể gan (điều này không có ở các benzodiazepin). Sự kích thích này làm giảm rõ rệt lợi ích của nó nếu như người bệnh sử dụng thêm bất kỳ thuốc nào đó.

a. Chỉ định lâm sàng. Cần phải cân nhắc thận trọng khi chỉ định thuốc chống lo âu cho lo âu hoặc mất ngủ. Các benzodiazepin tác dụng kéo dài thường được chỉ định để điều trị cai rượu hoặc triệu chứng lo âu, các thuốc tác dụng ngắn có tác dụng như thuốc an thần để chống mất ngủ (ví dụ,Lorazepam) và trong các thủ thuật y học như nội soi (ví dụ Midazolam)

b. Dạng liều. Tất cả các thuốc chống lo âu đều được dùng đường uống, một số có thể ở dạng ngoài đường tiêu hoá (Bảng 8 -1). Những benzodiazepin tác dụng ngắn như Lorazepam được tiếp thu rất nhanh khi tiêm bắp.Trong những rối loạn tâm thần, các benzodiazepin thường được dùng đường uống; trong các môi trường điều trị có kiểm soát (ví dụ ở các đơn vị điều trị tích cực - ICU), là nơi có thể kiểm soát chặt chẽ suy hô hấp cấp tính thì những thuốc này thường được dùng đường tĩnh mạch. Thức ăn có thể làm thay đổi

khả năng hấp thu diazepam (và có thể cả những benzodiazepin khác), ban đầu hấp thu chậm song lại đạt mức cao hơn sau nhiều giờ.Trung bình cho một trường hợp lo âu, dùng diazepam liều khởi đầu 5 -10 mg/lần, ngày 3 -4 lần đường uống.Do người bệnh đáp ứng rất khác nhau với thuốc và thuốc có tác dụng kéo dài nên liều phải tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể. Một khi đã được xác lập liều phù hợp sẽ ngăn ngừa nhu cầu " nghiện thuốc" - nhu cầu này dễ tạo ra những vấn đề về lệ thuộc thuốc. Flurazepam và Temazepam đều có tác dụng kéo dài, do vậy phải tránh dùng cho người bệnh cao tuổi. Temazepam có khoảng thời gian tác dụng ngắn hơn một chút nhưng khởi phát tác dụng lại chậm khoảng 1 -3 giờ. Buspiron thường được dùng với liều 15 -60 mg/ngày, chia làm 3 lần. Liều cao hơn có khuynh hướng gây phản tác dụng và gây ra các triệu chứng dạ dầy,ruột và chóng mặt, thỉnh thoảng cũng ảnh hưởng đến cả giấc ngủ.

c. Tác dụng phụ. Tác dụng phụ của tất cả các chống lo âu benzodiazepin đều chủ yếu tập trung ở hành vi và phụ thuộc vào liều, mức độ phản ứng của người bệnh. Khi dùng thuốc an thần quá liều cần thiết, tác dụng phụ thường là giải ức chế, thất điều, loạn vận ngôn, rung giật nhãn cầu và những sai sót trong vận hành. (Người bệnh không được vận hành máy móc khi chưa ổn định. Họ phải được giải thích rõ về điều này). Cũng đã có những công trình nghiên cứu thông báo các hiện tượng như kích động, lo âu, loạn thần, lú lẫn, cảm xúc không ổn định và quên về sau khi dùng thuốc, đặc biệt là các benzodiazepin tác dụng ngắn.

Các thuốc chống lo âu cũng gây ra hiệu ứng **tích luỹ** lâm sàng nếu dùng liều lặp lại (đặc biệt nếu không đủ thời gian để cơ thể người bệnh có thể chuyển hoá được liều trước đo). Nếu dùng với nhóm thuốc an thần khác hoặc với rượu có thể gây ra hiệu ứng **gây nghiện** (nhiều trường hợp tử vong do dùng kết hợp thuốc an thần với rượu). Có thể có hiệu ứng **tồn dư** ngay sau khi kết thúc điều trị (nhất là trong trường hợp thuốc chịu biến hoá sinh học chậm).

Dùng quá liều gây ra suy hô hấp, tụt huyết áp. hội chứng sốc , hôn mê và tử vong. Cũng rất may có flumazenil là đối kháng của benzodiazepin. Điều trị trạng thái quá liều (xem chương 22) và cai nghiện là xử trí cấp cứu.

Các tác dụng phụ nghiêm trọng khác của dùng quá liều là tăng khả năng dung nạp dẫn đến tăng liều cần thiết và sự phụ thuộc sinh lý, gây ra triệu chứng cai thuốc giống như trong cơ cấu bệnh và tử vong của nghiện rượu

hoặc cai barbiturat (phải phân biệt được các hiệu ứng cai thuốc với lo âu tái xuất hiện đột ngột). Cai đột ngột thuốc an thần có thể gây ra các cơn co giật nguy kịch, thậm chí có thể dẫn đến tử vong. Ngoài ra người ta cũng còn lưu ý đến các tình trạng loạn thần, sảng và rối loạn thần kinh tự chủ. Cả thời gian tác dụng của thuốc và thời gian dùng thuốc đều là những yếu tố chính. Những triệu chứng cai thuốc thường gặp sau khi dùng liều hàng ngày từ thấp đến trung bình benzodiazepin, được phân loại bao gồm: **cơ thể** (rối loạn giấc ngủ, run, buồn nôn, đau cơ); **tâm lí** (lo âu, kém tập trung, kích thích, trầm cảm nhẹ) hoặc **tri giác** (kém phối hợp, paranoia mức độ nhẹ, lú lẫn nhẹ). Các triệu chứng thể hiện rất khác nhau phụ thuộc nhiều vào thời gian bán huỷ của thuốc. Các tác dụng phụ ảnh hưởng đến não nhiều hơn cả và thuốc là an toàn trong hầu hết các trường hợp điều trị. Tương tác của benzodiazepin với thuốc khác được trình bày trong bảng 8-2.

Bảng 8-2. Tương tác của benzodiazepin với các thuốc khác

Thuốc	Hiệu ứng
Thuốc kháng acid	Giảm hấp thu benzodiazepin
Cimetidin	Tăng thời gian bán phân hủy của flurazepam và alprazolam
Thuốc ngừa thai	Tăng nồng độ diazepam và tricazolam
Digoxin	Alprazolam và diazepam làm tăng nồng độ của digoxin
Disulfiram	Tăng khoảng thời gian tác dụng của thuốc an thần
Isoniazid	Tăng diazepam huyết tương
Levodopa	Ức chế tác dụng chống Parkinson
Propoxyphen	Giảm độ thanh thải diazepam
Rifampin	Giảm diazepam huyết tương
Warfarin	Giảm thời gian prothrombin

2. Các cơn hoảng loạn

Có một vàicáchđiều trị những cơn hoảng loạn. Để điều trị cấp cứu, có thể dùng Lorazepam (0.5 - 2 mg) hoặc Alprazolam (0.5 - 1 mg) dưới lưỡi . Để điều trị hỗ trợ, các thuốc chống trầm cảm là thuốc đầu tiên được lựa chọn (nồng độ thuốc đầy đủ trong máu đòi hỏi liều dùng tương ứng với liều dung trong

điều trị trầm cảm). Những chất ức chế tái hấp thụ serotonin có chọn lọc (SSRI) cũng có hiệu quả, đặc biệt là nếu rối loạn hoảng loạn có kèm theo rối loạn ám ảnh - cưỡng chế (25% số trường hợp). Trong trầm cảm, lithium cũng có thể được sử dụng để tăng hiệu quả của thuốc chống trầm cảm. Do sự kích động ban đầu trong việc đáp ứng với các thuốc chống trầm cảm nên liều bắt đầu dùng phải thấp sau đó tăng dần một cách thận trọng. Những benzodiazepin mạnh có thể được sử dụng để điều trị triệu chứng khi liều chống trầm cảm tăng độ chuẩn. Clonazepam (1 - 6 mg/ngày, uống) và Alprazolam (0.5 - 6 mg/ngày, uống) cũng là thuốc thay thế có hiệu quả cho các thuốc chống trầm cảm. Cả hai loại thuốc này đều có thể gây ra trạng thái cai rõ rệt nếu dừng thuốc một cách đột ngột. Do vậy khi giảm thuốc phải giảm từ từ. Do yếu tố mạn tính của các rối loạn và vấn đề phụ thuộc các thuốc benzodiazepin nên nhìn chung việc sử dụng các thuốc chống trầm cảm cần phải theo những nguyên tắc dược học chính. Sử dụng các thuốc chống trầm cảm kết hợp với propranolol (40 - 160 mg/ngày, uống) trong những trường hợp kháng thuốc. Dùng các thuốc chẹn β (như propranolol hoặc atenolol để ngăn chặn các triệu chứng ngoại vi của lo âu nhưng không ảnh hưởng nhiều đến vận động. Chúng bao vây các triệu chứng qua kích thích giao cảm (như hồi hộp đánh trống ngực, rung giật) nhưng không phong toả các triệu chứng không adrenalin (ví dụ như tiêu chảy, căng cơ). Không như quan niệm hiện thời, chúng không gây ra tác dụng phụ là trầm cảm. Valproat cũng đã được khẳng định là có hiệu quả không kém gì các thuốc chống trầm cảm khác đối với rối loạn hoảng loạn và là thuốc thay thế có tác dụng khác.

3. Rối loạn ám ảnh sợ

Rối loạn ám ảnh sợ có thể là một phần của rối loạn hoảng loạn và cũng được điều trị trong khuôn khổ như vậy. Ám ảnh sợ xã hội lan tỏa có thể được điều trị bằng fluoxetin hoặc chất ức chế MAO với liều lượng như trong điều trị trầm cảm, còn đối với những ám ảnh sợ đặc hiệu như lo sợ thực hiện thì có thể dùng các thuốc chẹn β liều trung bình. Nếu chỉ dùng thuốc đơn độc thì kết quả không bền. Do vậy cần phải dùng kết hợp thuốc với kĩ thuật hành vi, liệu pháp tâm lí nhận thức để đạt hiệu quả cao nhất. Có thể dùng đến carbamazepin hoặc acid valproic nếu có hiện tượng giống cơn động kinh.

4. Các rối loạn ám ảnh cưỡng chế

Khoảng 60% số trường hợp rối loạn ám ảnh cưỡng chế đáp ứng với thuốc giải phóng serotonin. Clomipramin có tác dụng tốt khi dùng với liều lượng tương đương với liều chống trầm cảm. Fluoxetin (một loại thuốc SSRI) cũng được sử dụng rộng rãi để điều trị những rối loạn này, tuy nhiên liều dùng cao hơn so với điều trị trầm cảm (lên đến 60 - 80 mg/ngày). Các thuốc SSRI khác như Sertralin, Paroxetin và Fluvoxamin cũng có tác dụng nhất định nhưng từng thuốc lại có thể có tác dụng phụ khác.

Buspiron được dùng với liều 15 - 60 mg/ngày có hiệu quả chủ yếu như là một tác nhân hỗ trợ chống ám ảnh cho các thuốc đã đề cập ở trên. Phẫu thuật tâm thần có thể được chỉ định trong một phạm vi hẹp, chỉ đối với một số trường hợp ám ảnh cưỡng chế không thuyên giảm. Hiện này kĩ thuật lập thể đã được sử dụng bao gồm cả phẫu thuật mở bó liên hợp khứu - hải mã thay đổi là sự phát triển to lớn so với những kĩ thuật chưa hoàn thiện trước đây.

B. Hành vi. Tiếp cận hành vi được sử dụng rộng rãi với các rối loạn lo âu khác nhau, thườnglà kết hợp với dùng thuốc. Bất kì một kĩ thuật hành vi nào (xem phần trên) đều có thể được sử dụng một cách hữu hiệu trong làm thay đổi những yếu tố ngẫu nhiên củng cố cho hành vi kích hoạt lo âu. Trong một số trường hợp. kĩ thuật thư giãn cũng có thể có tác dụng làm giảm lo âu. Một kĩ thuật khác cũng có hiệu quả tốt, đó là kĩ thuật giải cảm ứng bằng cách cho người bệnh tiếp xúc một cách từ từ với đối tượng hoặc hoàn cảnh gây ám anh sợ và người bệnh có thể thực hành ngoài xã hội. Tái tạo lại ấn tượng cảm xúc bằng cách người bệnh tưởng tượng ra hoàn cảnh kích hoạt lo âu và đồng thời học cách thư giãn cũng là một kĩ thuật hạn chế mức độ lo âu khi người bệnh phải đối mặt với tình huống thực ngoài đơi. Luyện tập thư giãn cũng có tác dụng tốt trong việc giải quyếtcac triệu chứng sinh lí của các cơn hoảng loạn.

C. Tâm lí

Các phương pháp nhận thức cũng có hiệu quả tốt trong điều rối loạn hoảng loạn, ám ảnh sợ và các rối loạn ám ảnh cưỡng chế khi mà những quan niệm sai lệch cần được điều chỉnh. Kết hợp cả thuốc và liệu pháp tâm lí nhận thức cho kết quả cao hơn dùng riêng rẽ. Liệu pháp nhóm cũng là một sự lựa chọn khi mà lo âu của người bệnh là những khó khăn trong việc đối xử với người khác và nếu những người này là thành viên trong gia đình thị nên đưa họ cùng tham gia vào liệu phap gia đình

D. Xã hội

Các nhóm hỗ trợ gồm những người cùng hoàn cảnh rất có hiệu quả đối với rối loạn hoảng loạn và ám ảnh sợ khoảng trống. Sự thay đổi xã hội cần phải có một số biện pháp như tư vấn gia đình để nhằm trợ giúp cho việc chấp nhận các triệu chứng của người bệnh và tránh những hành vi phản tác dụng trong luyện tập hành vi. Bất kì một sự trợ giúp nào nhằm duy trì vị thế xã hội cũng là làm giảm nhẹ lo âu, do vậy cần phải duy trì được công việc học hành và các hoạt động xã hội. Việc tư vấn nhà trường và nghề nghiệp có thể do các chuyên gia đảm nhận. Tuy nhiên những chuyên gia này cũng cần phải tham khảo ý kiến của thầy thuốc trong việc xác định những hạn chế của người bệnh.

Tiên lượng

Rối loạn lo âu thường kéo dài và có thể khó điều trị. Thuốc và kĩ thuật hành vi có thể giảm nhẹ các rối loạn này ở những mức độ khác nhau. Tiên lượng sẽ tốt hơn nếu sử dụng kết hợp các phương pháp điều trị (như đã đề cập ở trên) để pha vỡ vòng tròn luẩn quẩn: ám ảnh lo âu - hoảng loạn - ám ảnh sợ - trầm cảm.

CÁC RỐI LOẠN DẠNG CƠ THỂ (những hành vi bệnh tật bất thường)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các triệu chứng thực thể có thể liên quan đến một hoặc một số hệ thống cơ quan nhưng không phải là cố tình.
- Những phàn nàn chủ quan vượt quá các dấu hiệu khách quan
- Có sự tương quan giữa mức độ phát triển triệu chứng với các stress tâm lí - xã hội
- Có sự kết hợp kiểu sinh học di truyền và phát triển tâm thần

Nhận định chung

Trong y học, chẩn đoán sai chủ yếu xuất phát từ việc đánh giá mối quan hệ nhân - quả khi các tình trạng cùng song song tồn tại. Vấn đề ở đây là trong những hoàn cảnh cá nhân chịu các rối loạn stress có thể là thứ phát sau một bệnh mạn tính nhưng lại có thể được nhận định là nguyên phát và gây ra bệnh cơ thể. Một ví dụ, người bị bệnh đường ruột mạn tính trở nên

hay kêu ca đòi hỏi. Vậy hành vi đó là kết quả của vấn đề đối phó với bệnh mạn tính hay đây là đặc điểm nhân cách gây ra những vấn đề về đường ruột ?

Dễ bị thương tổn ở một hoặc vài hệ thống cơ quan và tiếp xúc với những thành viên trong gia đình có các vấn đề dạng cơ thể sẽ đóng vai trò chủ yếu trong việc phát triển các triệu chứng đặc biệt và cặp song hành "chức năng" đối lập với "thực thể" là một trở ngại cho điều trị. Trong nhiều hoàn cảnh người thầy thuốc phải nghi ngờ các rối loạn tâm thần. Ví dụ, 45% số người bệnh phàn nàn về hiện tượng hồi hộp đánh trống ngực đã có trong tiền sử chẩn đoán bệnh tâm thần, bao gồm lo âu, trầm cảm, hoảng loạn và rối loạn dạng cơ thể. Tương tự, 33 - 44 % số người bệnh đi chụp động mạch vành vì cảm thấy đau ngực nhưng có kết quả âm tính lại được phát hiện có rối loạn hoảng loạn.

Cần phải lưu ý đến trầm cảm trong chẩn đoán với bất kì bệnh nhân có cơ sở nghĩ đến rối loạn dạng cơ thể

Biểu hiện lâm sàng

A. Rối loạn chuyển đổi

Sự "chuyển đổi" (trước đây gọi là "chuyển đổi hysteria") xung đột tâm thần thành các triệu chứng thực thể ở những bộ phận có hệ thần kinh cảm giác - vận động phân bố (ví dụ liệt, mất tiếng) là rối loạn thường gặp hơn ở những người thuộc tầng lớp dưới và ở một số nền văn hoá nhất định. Các cơ chế tự vệ trong điều kiện này bị kiểm chế và cách ly. Biểu hiện cơ thể trong lo âu điển hình là liệt, trong một số trường hợp rối loạn hoạt động cơ quan cũng có thể có ý nghĩa biểu tượng (ví dụ liệt tay ở cơn kích động rõ nét). Cơn động kinh giả "Hysteria" thường khó phân biệt được với trạng thái ngộ độc hoặc cơn hoảng loạn. Ý thức trì trệ, đánh, vụt tuỳ hứng cùng với mất đồng bộ vận động bên phải - trái không phản ứng với véo mũi, miệng trong cơn đều cho phép nghĩ tới cơn động kinh giả. Điện não đồ, đặc biệt là ghi ở trong đơn vị đánh giá video - EEG lúc có cơn là phương tiện trợ giúp chẩn đoán có ích nhất trong việc loại trừ trạng thái cho chẩn đoán cho động kinh thực. Mức prolactin huyết thanh tăng đột ngột sau cơn chỉ có ở động kinh thực. "Thờ ơ trước người đẹp" (không cảm xúc) không phải là đặc điểm quan trọng như vẫn nghĩ. Tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng bao gồm tiền sử có rối loạn chuyển đổi hoặc rối loạn cơ thể mô phỏng triệu chứng sau khi được chứng kiến của người khác; một sự kiện cảm xúc quan trọng liên quan đến bệnh lí

tâm thần (ví dụ tâm thần phân liệt các rối loạn nhân cách) sự tương quan tức thời giảm sự kiện và triệu chứng và "giải quyết vấn đề" tạm thời bằng cách chuyển đổi. Việc xác định những rối loạn thực thể với những biểu hiện thất thường (ví dụ xơ hoá đa ổ) cũng rất quan trọng.

B. Rối loạn cơ thể (hội chứng Briquet, hysteria)

Điển hình của rối loạn này là những phàn nàn thực thể đa dạng được gắn vào một số hệ thống cơ quan. Lo âu, rối loạn hoảng loạn và trầm cảm là những hiện tượng thường xuất hiện và **trầm cảm chủ yếu** là một lưu ý đặc biệt trong chẩn đoán phân biệt. Có sự tương quan đáng kể (20%) trong tiền sử của hoảng loạn - ám ảnh sợ khoảng trống - trầm cảm. Điều này thường thấy ở trước tuổi 30. Tỷ lệ ở nữ cao hơn gấp 10 lần so với nam. Một đặc điểm khác thường gặp là trong tiền sử đã có đa phẫu thuật. Điều trị nội và ngoại khoa đã thu hút tâm trí của người bệnh và cản trở hầu hết các hoạt động khác. Các triệu chứng là một phản ứng của các kĩ thuật đối phó kém thích ứng và của một hệ thống cơ quan nhất định. Thường thường có bằng chứng của các triệu chứng cơ thể kéo dài (cụ thể như rối loạn kinh nguyệt, nghẹn cổ, nôn mửa, đoản hơi, đau rát cơ quan sinh dục, đau chân tay, mất trí nhớ), thường với tiền sử có những tổn thương hệ thống cơ quan tương tự ở các thành viên khác trong gia đình. Đa triệu chứng thường xuyên thay đổi và đến nhiều bác sĩ khác nhau - đó là những điểm chính của vấn đề.

C. Rối loạn đau có liên quan đến yếu tố tâm lí (trước đây gọi là rối loạn đau dạng cơ thể)

Ở đây bao gồm các phàn nàn kéo dài về đau đớn nghiêm trọng, dai dẳng, không phù hợp với các dấu hiệu giải phẫu và các dấu hiệu lâm sàng. Chẩn đoán này chỉ được đưa ra sau khi đánh giá toàn diện và có sự tương quan rõ rệt giữa các yếu tố căn nguyên tâm lí với mức độ trầm trọng thêm hoặc thuyên giảm của các phàn nàn.

D. Nghi bệnh

Sợ bị bệnh ở bất kì một bộ phận nào của cơ thể kéo theo sự khuyếch đại giác quan và tăng khả năng phản ứng. Quá trình học tập xã hội cũng bị ảnh hưởng thường là quá trình tiếp nhận mô hình vai trò của một thành viên trong gia đình và được diễn ra theo cơ chế của tâm lý cơ năng sâu xa. Hiện tượng này thường gặp trong các rối loạn hoảng loạn.

E. Rối loạn giả tạo

Trong những rối loạn này, các triệu chứng được tạo ra với cường độ cao, không phải là các tình trạng dạng cơ thể trong đó các triệu chứng không phải là một quá trình ý thức mà ngược lại là quá trình vô thức. Điển hình của quá trình này là tự tạo ra các triệu chứng hoặc các dấu hiệu thực thể hay xét nghiệm giả nhằm mục đích đánh lừa thầy thuốc hoặc nhân viên y tế khác. Những mánh khoé này là tự cho là bị tổn thương, sốt, chảy máu, hạ đường huyết, cơn động kinh và vô số cách thể hiện kiểu phóng đại và bi kịch (hội chứng Munchausen). "Uỷ nhiệm Munchausen" là thuật ngữ dùng để chỉ các bậc cha mẹ tạo ra bệnh ở con cái cũng như ở người lớn (thường là người mẹ) để có thể duy trì được quan hệ với thầy thuốc. Sự giả tạo này có thể khá đơn giản nhưng cũng có khi rất phức tạp và khó có thể phát hiện được. Người bệnh thường tìm một số cách để liên hệ với các chuyên gia y tế; tuy nhiên họ vẫn thường di chuyển. Những hành động này của họ không do động cơ đáng kể nào khác ngoài việc được thể hiện vai trò là người bệnh.

Biến chứng

Mối quan hệ xấu giữa thầy thuốc - người bệnh cùng với những rối loạn là do thầy thuốc và "thầy thuốc kinh doanh" đều có xu hướng làm vấn đề xấu đi. Một biến chứng do thầy thuốc thường gặp nhất là là lệ thuộc vào thuốc an thần và giảm đau.

Điều trị

A. Thuốc

Điều cơ bản nhất trong điều trị là sự động viên, quan tâm chú ý về chuyên môn y tế nhằm xây dựng mối quan hệ điều trị thầy thuốc - người bệnh. Phải chấp nhận rằng sự đau khổ của người bệnh là có thực. Không phải bất kỳ một vấn đề nào nếu không tìm thấy cơ sở thực thể thì đều là bệnh tâm thần. Cần phải cố gắng để xác định được mối liên hệ giữa các triệu chứng với sự phát triển bất lợi trong đời sống người bệnh. Có thể yêu cầu người bệnh ghi nhật ký một cách tỉ mỉ, đặc biệt chú ý đến những yếu tố đã rõ ràng trong tiền sử. Sự gặp gỡ thường xuyên trong một khoảng thời gian ngắn cũng có tác dụng tốt. Không được dùng thuốc (thường bị lạm dụng) để thay thế các buổi gặp gỡ. Một bác sĩ đồng thời là người thầy thuốc tuyến cơ sở vừa cần phải sử dụng tư vấn chủ yếu để đánh giá sự tốt lên hay xấu đi. Cũng cần phải đánh giá lặp lại bởi lẽ cơ thể hoá có thể cùng tồn tại với một bệnh thực thể.

B. Tâm lí

Bác sĩ tuyến cơ sở cần phải có cách tiếp cận tâm lí khi xác định được rằng người bệnh đã sẵn sàng thay đổi cách sống nhằm làm giảm triệu trứng. Cách tiếp cận tốt nhất vẫn là dựa vào cái "hiện thời và hiện tại" và định hướng đến một sự thay đổi thực dụng hơn là đào sâu vào những triệu chứng ban đầu mà bệnh nhân thường thất bại để liên hệ với đau khổ hiện tại. Liệu pháp nhóm với các cá nhân khác có vấn đề tương tự nhiều khi cũng giúp cải thiện việc đối phó với những vấn đề thay đổi không khí và cải thiện thích ứng giữa các cá nhân. Sử dụng thôi miên cũng có tác dụng tốt đối với những rối loạn chuyển đổi. Nếu bác sĩ tuyến cơ sở quan tâm giải quyết những vấn đề tâm lí liên quan đến bệnh của người bệnh thì điều này sẽ giúp cho sự chuyển viện tâm thần được thuận lợi.

Đối với những người bệnh được xác định là có các rối loạn giả tạo thì cần phải sớm tư vấn tâm thần. Có hai cách tiếp cận điều trị chủ yếu cho những người bệnh này. Cách thứ nhất bao gồm sự kết hợp giữa thầy thuốc tuyến cơ sở và thầy thuốc chuyên khoa tâm thần. Những rối loạn của người bệnh là tiếng khóc cần giúp đỡ, do vậy cần chỉ định ngay điều trị tâm thần. Cách thứ hai tránh va chạm trực tiếp nhằm giữ thể diện cho người bệnh, thả nổi các triệu chứng mà không cần phải tìm cách làm sáng tỏ nguồn gốc các rối loạn. Với cách thứ hai này có thể sử dụng những kĩ thuật như phản hồi sinh học (Biofeedback) hoặc tự thôi miên. Cách tiếp cận khác mang tính dung hoà cả hai là sử dụng mù kép với bệnh nhân. Ví dụ, người bệnh được thông báo rằng có thể có hai chẩn đoán (1) đây là một bệnh cơ quan cần được can thiệp về mặt y.tế (thường ở mức độ vừa phải và không gây chảy máu), hoặc (2) đây là một rối loạn giả tạo và người bệnh cần phải được điều trị chuyên khoa tâm thần. Khi đưa ra những lựa chọn như vậy, nhiều bệnh nhân chọn phương cách điều trị thứ nhất vì không muốn tìm hiểu cội nguồn sâu xa vấn đề của họ.

C. Hành vi

Liệu pháp hành vi được minh họa tốt nhất là ví dụ bằng kĩ thuật phản hồi sinh học. Trong phản hồi sinh học, cả thầy thuốc và người bệnh đều phải xác định được cái bất thường (ví dụ, tăng nhu động ruột) và phải kiểm soát được nó (ví dụ dùng ống nghe điện tử để khuyếch đại âm thanh). Đây là phản hồi tức thì, ngay sau khi nắm được cách nhận biết điều bất thường, người bệnh có thể học được cách xác định bất kì thay đổi nào diễn ra (ví dụ, giảm tiếng nhu động ruột). Như vậy người bệnh đã trở thành người khởi

xướng có ý thức của phản hồi thay vì một người bệnh thụ động tiếp nhận. Sự thuyên giảm triệu chứng lập tức tạo điều kiện cho họ nắm được cách thức làm giảm nhẹ bệnh (ví dụ, thư giãn làm giảm tiếng động đường ruột). Bằng cách học này, người bệnh có thể sớm xác định được các triệu chứng và thực hiện cách đối phó làm thuyên giảm chúng. Các phương pháp phản hồi sinh học cũng rất có tác dụng với đau căng đầu và đau đầu Migrain.

D. Xã hội

Những sự nỗ lực từ phía xã hội gồm: gia đình, công việc và những hoạt động giữa các cá nhân. Các thành viên gia đình phải có một số buổi cùng đi với người bệnh đến chỗ bác sĩ để học cách tốt nhất để sống với người bệnh. Điều này đặc biệt quan trọng trong điều trị các rối loạn cơ thể và rối loạn đau. Những nhóm giúp đỡ cùng hoàn cảnh tạo ra bầu không khí cổ vũ người bệnh chấp nhận và sống hoà bình với những vấn đề của mình. Để duy trì được hứng thú lâu dài với công việc có thể cần phải duy trì mối liên hệ trao đổi với giới chủ, bởi vì có thể lại tạo ra những cản trở khi mà thầy thuốc đang chữa trị cho nhân viên bị các vấn đề mạn tính.

Tiên lượng

Tiên lượng tốt hơn rất nhiều nếu như bác sĩ tuyến cơ sở kịp thời can thiệp trước khi tình hình xấu đi. Sau khi vấn đề chuyển thành mạn tính thì rất khó khăn trong việc tạo ra những chuyển biến tích cực.

CÁC RỐI LOẠN ĐAU DAI DẲNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Phàn nàn dai dẳng về đau
- Các triệu chứng thường quá mức so với dấu hiệu
- Thuyên giảm tối thiểu bằng điều trị cơ bản
- Tiền sử đã đi khám nhiều bác sĩ
- Thường sử dụng một loại thuốc không đặc hiệu

Nhận định chung

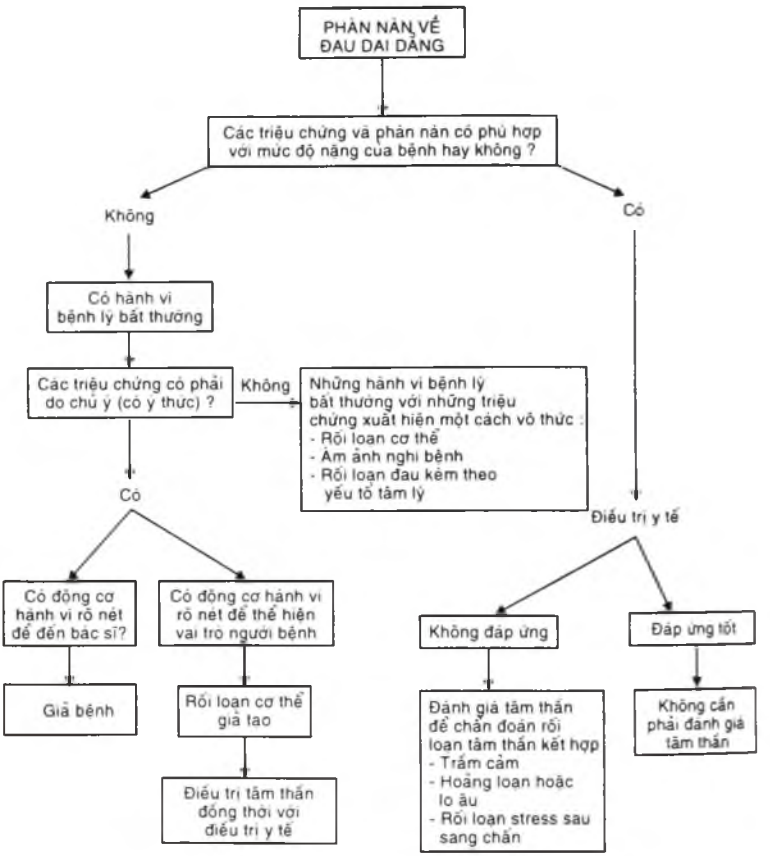
Một vấn đề nảy sinh trong kiểm soát đau chính là thiếu sự phân biệt giữa hội chứng đau cấp và đau mạn tính. Hầu hết các bác sĩ đều tinh thông trong

việc giải quyết những vấn đề đau cấp tính song lại lúng túng với người bệnh có rối loạn đau dai dẳng. Với kiểu đau này, người bệnh thường dùng quá liều thuốc, hay nằm lì trên giường, đi khám nhiều bác sĩ, suy giảm nhiều kĩ năng và ít hứng thú cả trong công việc và vui chơi. Mọi mối quan hệ đều bị ảnh hưởng xấu (kể cả mối quan hệ với bác sĩ) và cuộc sống trở thành cuộc tìm kiếm liên tục sự giúp đỡ. Cuộc tìm kiếm này càng làm phức tạp thêm mối quan hệ thầy thuốc - người bệnh và thường dẫn đến vô số lần thử thuốc, chủ yếu là thuốc an thần với những hậu quả nặng nề liên quan đến việc sử dụng thuốc kéo dài (như tăng tính kích thích, khi sắc trầm cảm). Những thất bại trong điều trị lại càng kích thích phản ứng giận dữ hoặc trầm cảm từ cả phía người bệnh và thầy thuốc và hội chứng đau lại càng xấu đi. Khi ấm ức trở nên quá lớn, họ lại đi tìm bác sĩ khác. Cứ như vậy vòng luẩn quẩn mới lại tiếp tục. Rối loạn đau càng lâu bao nhiêu thì yếu tố tâm lí của lo âu và trầm cảm càng trở nên quan trọng bấy nhiêu. Cũng như với các tình trạng khác, việc suy đoán xem đau đó có "thật" hay không chỉ gây ra phản tác dụng. Nó thực sự là "thật" đối với người bệnh và phải chấp nhận nó trước khi cả hai bên có những nỗ lực để giải quyết các rắc rối.

Biểu hiện lâm sàng

Các thành tố của hội chứng đau dai dẳng gồm những biến đổi giải phẫu, lo âu và trầm cảm kéo dài, cáu giận và thay đổi lối sống. Thông thường những biến đổi giải phẫu là không hồi phục bởi lẽ nó phải chịu nhiều can thiệp với những hậu quả không mong muốn ngày càng gia tăng. Hình 8-1 trình bày sơ đồ đánh giá đau dải dẳng và phân biệt nó với các tình trạng tâm thần khác.

Lo âu và trầm cảm dai dẳng cũng làm tăng tính cáu bẳn và phản ứng quá mức với kích thích. Ngưỡng cảm giác đau giảm rõ rệt. Đặc điểm này phát triển thành ám ảnh nghi bệnh lan ra khắp cơ thể và luôn cần sự đảm bảo chắc chắn. Áp lực đè lên bác sĩ trở nên mệt mỏi và thường dẫn đến những phản ứng kín đáo dạng như không thoả mãn hoặc chuyển đến khám ở bác sĩ khác. Người bệnh nhận ra được điều này song họ càng nỗ lực tìm kiếm sự giúp đỡ và vòng tròn luẩn quẩn điển hình lại lặp lại. Người ta ít nói tới lo âu và trầm cảm, dường như có một sự thoả thuận ngầm không đề cập tới vấn đề này.



Hình 8.1 : Sơ đồ đánh giá các thành tố tâm thần của đau dai dẳng

Những thay đổi trong lối sống bao gồm cái gọi là "trò chơi ốm đau". Thường trò chơi này có kịch bản gia đình, trong đó người bệnh chấp nhận vai trò luôn là người ốm đau và vai này cũng là tiêu điểm của sự tác động gia đình, thậm chí có thể trở nên quan trọng trong việc duy trì gia đình. Do vậy cả người bệnh và những thành viên gia đình khác đều không muốn thay đổi vai trò của người ốm. Đòi hỏi được sự quan tâm và những nỗ lực nhằm kiểm soát hành vi người khác xoay quanh vấn đề trọng tâm của kiểm soát những người khác (bao gồm cả các bác sĩ). Những yếu tố văn hoá cũng đóng vai trò nhất định trong hành vi của người bệnh và cả những người quan trọng xung quanh xử lí vấn đề như thế nào. Một số nền văn hoá cổ vũ cho hành vi biểu lộ, trong khi các nền văn hoá khác lại đánh giá cao vai trò khắc kỉ.

Lợi ích thứ hai khác thường giúp người bệnh ở vai trò ốm đau là sự hỗ trợ tài chính hoặc các phúc lợi khác. Thường có những hệ thống như vậy do đó họ lại củng cố sự ốm yếu và cản trở tất cả những cố gắng nhằm lập lại trạng thái ban đầu. Người thầy thuốc cũng vô tình củng cố cho vai trò ốm đau này bởi do chính bản chất của thực tiễn y học là đáp lại những phàn nàn về bệnh tật. Những đề nghị của thầy thuốc thường được đáp lại bằng các phản ứng như: "Vâng, nhưng mà...". Sau đó việc dùng thuốc dường như là cách chủ yếu và điều này dễ làm phát sinh vấn đề phụ thuộc thuốc.

Điều trị

A. Hành vi

Cơ sở của sự tiếp cận nhất quán đối với hội chứng đau dai dẳng chính là chương trình hành vi toàn diện. Trước tiên cần phải xác định và loại trừ được những củng cố âm tính để giảm dùng thuốc và sử dụng có hiệu quả những củng cố dương tính làm di chuyển sự chú ý lên triệu chứng đau. Điều quan trọng hơn là người bệnh phải hợp tác trong nỗ lực làm giảm cơn đau. Thầy thuốc phải chuyển đổi tư tưởng từ chăm sóc sinh-y sang chăm sóc người bệnh. Người bệnh cần phải chấp thuận tranh luận về cơn đau với chỉ riêng bác sĩ, không tranh luận với các thành viên khác trong gia đình. Điều này cũng là nhằm ổn định cuộc sống cá nhân của người bệnh bởi lẽ gia đình cũng đã mệt mỏi với người bệnh. Lúc bắt đầu điều trị, người bệnh được giao những nhiệm vụ tự giúp mình hoạt động tích cực tăng dần đến mức độ tối đa. Đây cũng được xem như là củng cố dương tính. Các nhiệm vụ cũng không được vượt quá khả năng của người bệnh. Người bệnh cũng phải duy trì biểu

đồ tự đánh giá những thành công. Như vậy có thể thấy được rõ ràng sự tiến bộ. Mặt khác người bệnh cũng ghi lại mức độ đau có liên quan đến những hoàn cảnh khác nhau và trạng thái tinh thần lúc bấy giờ để cho việc tránh hoặc "mềm" hoá những tình huống tương tự.

Cũng cần phải tránh những củng cố dương tính cho đau, ví dụ như sự đồng cảm và chú ý đến đau. Nhấn mạnh đến đáp ứng dương tính đối với các hoạt động có hiệu quả trong việc chuyển sự chú ý ra ngoài hiện tượng đau.

Các kĩ thuật phản hồi sinh học (xem phần Các rối loạn cơ thể) và thôi miên cũng có tác dụng trong việc cải thiện tình trạng ở một số hội chứng đau. Thôi miên có tác dụng cao nhất ở những người bệnh có mức độ từ chối cao hay phản ứng lại với những yêu cầu của bác sĩ. Thôi miên cũng có thể làm giảm tình trạng lo âu, làm thay đổi cảm giác thời gian về cơn đau và hỗ trợ cho thư giãn.

B. Thuốc

Tốt nhất là *chỉ một bác sĩ* theo dõi điều trị tổng hợp. Việc tư vấn nếu có chỉ định và các quy trình kĩ thuật khác sẽ do những chuyên gia thực hiện, song việc theo dõi người bệnh phải do bác sĩ tuyến cơ sở. Không được chuyển viện nếu như điều này làm tăng hy vọng phi thực tế của người bệnh hoặc là cách để bác sĩ từ chối ca bệnh. Thái độ của bác sĩ phải chân thành, quan tâm chăm sóc và tạo sự tin tưởng cho người bệnh - không phải cho việc chữa trị mà cho việc kiểm soát hiện tượng đau, cải thiện tình hình. Nếu người bệnh có biểu hiện nghiện thuốc ngủ thì mục đích điều trị đầu tiên là giải độc.

Nếu có chỉ định thuốc giảm đau hoặc thuốc an dịu thần thì không thể được cho theo phác đồ "kể cũng cần" (xem chương 1). Một phác đồ cứng nhắc làm giảm tác dụng của những thuốc này. Thuốc chống trầm cảm ba vòng (ví dụ, Nortriptylin) và Venlafaxin với liều tăng dần đến mức như dùng trong trầm cảm cũng có thể có tác dụng nhất là trong hội chứng đau thần kinh. Trong những tình trạng khác, hiệu quả của thuốc đối với đau có thể kém hơn, nhưng việc cải thiện tình trạng trầm cảm cũng không kém phần quan trọng. Một số nghiên cứu sớm cho rằng có thể sử dụng Gabapentin (thuốc chống co giật) trong điều trị khí sắc và lo âu cũng có thể sử dụng kết hợp trong điều trị đau thần kinh.

Để hỗ trợ thêm thuốc có thể có nhiều phương pháp thay thế, ví dụ lí liệu pháp và châm cứu.

C. Xã hội

Điều quan trọng là phải ngay từ đầu yêu cầu các thành viên trong gia đình cũng như các cá nhân quan trọng khác đối với người bệnh phải cùng tham gia chữa trị. Những nỗ lực tốt nhất của cả thầy thuốc và người bệnh có thể bị người khác vô tình phá hỏng. Những người này lại nghĩ rằng họ đang "giúp" người bệnh. Chính họ lại có xu hướng củng cố những khía cạnh âm tính của rối loạn đau dai dẳng. Người bệnh trở nên phụ thuộc và lười hoạt động hơn, hội chứng đau trở nên không thay đổi. Ngày càng có nhiều "trò ốm đau" mang tính phá hoại đã được các chuyên gia mô tả trong các rối loạn đau dai dẳng là hậu quả của những nỗ lực mang tính thiện chí nhưng lại là sai lầm của các thành viên trong gia đình. Duy trì liệu pháp với gia đình còn giúp sớm xác định và loại trừ những kiểu hành vi như vậy.

D. Tâm lí

Cùng với liệu pháp nhóm với các thành viên trong gia đình và những người khác, các nhóm người bệnh cũng có thể có tác dụng nếu như được hướng dẫn tốt. Mục tiêu chủ yếu của liệu pháp nhóm cũng như liệu pháp cá nhân là sự tích cực hội nhập của người bệnh. Nhóm có thể là một công cụ mạnh giúp đạt được mục đích này bằng cách phát triển sự đoàn kết, gắn bó hợp tác trong nhóm. Với sự cổ vũ của nhóm, người ta có thể có nỗ lực to lớn mà khi tự mình họ không thể làm được. Liệu pháp cá nhân cần phải trực tiếp hướng tới củng cố cơ chế tự vệ và cải thiện tự đánh giá. Cũng như trong tất cả các liệu pháp tâm lí khác, đối thoại giữa thầy thuốc và người bệnh là yếu tố chủ đạo trong sự thành công của điều trị.

RỐI LOẠN TÂM THẦN TÌNH DỤC

Các giai đoạn của hoạt động tình dục bao gồm kích thích, hưng phấn, cực khoái và thoái trào. Gây kích thích chủ yếu là do yếu tố tâm lí. Phản ứng dẫn đến hưng phấn là hiện tượng cả tâm lí và sinh lí của sung huyết mạch phản ứng đối giao cảm dẫn đến cương cứng ở nam giới và sung huyết môi âm vật ở phụ nữ. Phản ứng cực khoái gồm xuất tinh ở nam giới co cơ vân đáy chậu ở cả nam giới và nữ giới. Thoái trào là từ từ trở lại trạng thái sinh lí bình thường.

Khi các kích thích tình dục - phản ứng cương cứng (sung huyết) và cực khoái - tạo ra phản ứng riêng lẻ ở những người đã quá thích nghi, chúng có thể được xem như là các giai đoạn riêng rẽ và có thể tạo ra những hội chứng khác nhau đáp lại những quy trình điều trị khác nhau.

Biểu hiện lâm sàng

Có ba nhóm rối loạn tình dục chính.

A. Loạn dâm Paraphilias (Rối loạn kích thích tình dục)

Trong những tình trạng này (trước đây gọi là "lệch lạc"), những đối tượng tình dục hoặc những định hướng khác có liên quan đến kích thích tình dục khác giới gây ra giai đoạn kích thích của hoạt động tình dục. Những kích thích đó có thể là giày phụ nữ,trẻ em, động vật, dụng cụ đánh đập hoặc những vụ xâm kích. Đặc điểm chính của kích thích tình dục là chúng thường có nguồn gốc tâm lí ban đầu. Sự nghèo nàn về kinh nghiệm quan hệ tình dục khác giới sẽ càng củng cố đặc điểm này theo thời gian.

Loạn dục phô trương

Là hành vi bộc lộ trơ chẽn bộ phận sinh dục nhằm đạt được kích thích tình dục. Đây là hành vi tình dục thời ấu thơ được chuyển lưu sang đời sống trưởng thành.

Loạn dục cải trang

Là mặc quần áo và đóng vai trò người khác giới nhằm kích thích tình dục. Thói quen "mặc quần áo khác giới" có thể là một phần của thủ dâm. Loạn dục cải trang trong đồng tính luyến ái hoặc trong loạn dục chuyển giới không gây ra kích thích tình dục nhưng có thể là sự thể hiện của lệch lạc tình dục đồng giới hoặc rối loạn giới.

Loạn dâm nhìn trộm

Thể hiện ở việc nhìn trộm người khác giới cởi quần áo hoặc hành động tình dục để tạo kích thích tình dục. Trong cả hai trường hợp loạn dục phô trương và loạn dục nhìn trộm, kích thích tình dục thường dẫn đến thủ dâm. Đây được xem như là sự thay thế hoạt động tình dục.

Loạn dục trẻ em

Sử dụng trẻ em khác giới nhằm đạt được kích thích tình dục và trong nhiều trường hợp hành vi chủ yếu là chiều chuộng, vuốt ve. Sự tiếp xúc thường theo đường miệng. Tuy vậy điều này tuỳ thuộc ở từng người. Nhìn chung loạn dục trẻ em bao gồm các loại tiếp xúc khác nhau. Ở cả hai giới đều có hành vi này. Nhưng do những yếu tố xã hội và văn hoá nên ở nam giới có tỉ lệ cao hơn. Loạn dục trẻ em thường có những khó khăn trong các mối quan hệ tình dục và nam giới thường là những người bị liệt dương.

Loạn luân

Bao gồm quan hệ tình dục với người trong gia đình, hầu hết là với trẻ em. Rối loạn này có nhiều điểm giống với loạn dục trẻ em (loạn dục trẻ em trong gia đình). Những cảm giác loạn luân là thường gặp, tuy nhiên các tập tục văn hoá thường cũng đủ mạnh để ngăn cản sự thể hiện những cảm giác tình dục.

Loạn dục với súc vật

Hành vi giao cấu với động vật nhằm đạt được sự mơn trớn tình dục. Giao cấu với động vật có thể được thực hiện bằng cách đưa bộ phận sinh dục người vào sâu bên trong hoặc cho động vật liếm. Hành vi này ở vùng nông thôn hoặc khu vực hẻo lánh có tỉ lệ cao hơn. Đây được xem như là sự thay thế tiếp xúc tình dục hơn là sự khoái cảm.

Loạn dục gây đau chủ động

Thể hiện ở chỗ thích gây đau đớn cho đối tượng nhằm tạo ra kích thích tình dục, còn **loạn dục gây đau thụ động** là muốn có được kích thích tình dục bằng cách chịu đau đớn. Phần lớn các hoạt động tình dục đều có yếu tố hung bạo (ví dụ như cắn, xé). Tuy vậy sự chấp nhận tình dục cưỡng bức (ví dụ cưỡng dâm) cũng được xem như là hành động ban đầu của hung bạo.

Loạn dục bị hành hạ

Là muốn có được khoái cảm tình dục bằng cách để người khác hành hạ, nô dịch, quăng quật. Điều này nguy hiểm đến tính mạng bởi có thể bị xiết cổ hoặc ngạt thở. Ước tính hàng năm có khoảng 1000 trường hợp tử vong ở nam giới do loạn dục hành hạ (ở nữ, tỉ lệ này thấp hơn nhiều).

Loạn dục xác chết

Là giao cấu với xác chết hoặc sử dụng một phần xác chết cho mục đích kích thích tình dục. Thường kèm theo thủ dâm.

B. Lệch lạc xác định giới

Sự xác định giới về cơ bản, phản ánh sự tự nhận thức sinh học rằng "Mình là con trai" hoặc "Mình là con gái" những cái này đã hình thành ở vào giai đoạn 3 - 4 tuổi. Sự khó chịu về giới thể hiện hướng phát triển xác định giới độc lập với hướng sinh học.

Loạn dục chuyển giới (rối loạn xác định giới)

Là sự nỗ lực từ chối hoặc thay đổi giới sinh học bằng cách duy trì sự xác định giới độc lập. Loạn dục chuyển giới không phải là sự lựa chọn giữa hai giới mà thường là sự tiếp nhận giới khác với các thái độ, cảm giác, huyễn tưởng và thậm chí lựa chọn cả giọng điệu cho phù hợp. Tất cả những điều này đã có mầm mống từ đầu thời kì phát triển. Ví dụ, người đàn ông loạn dục chuyển giới trong hành vi, ngôn ngữ và tưởng tượng thời nhỏ cứ như là phụ nữ vậy. Họ không vượt ra ngoài những kiểu hành vi của phụ nữ, không làm những nghề coi như của đàn ông; họ chẳng thích thú gì với dương vật hoặc như là bằng chứng về nam tính hoặc là cơ quan cho hành vi sinh dục. Mong muốn thay đổi giới đã bắt đầu từ rất sớm và có thể tích luỹ, chi phối lối sống kiểu phụ nữ, tìm cách điều trị bằng hormon và phẫu thuật ví dụ, cắt bỏ bộ phận sinh dục nam và tạo hình âm đạo.

Loạn dục đồng giới

Không còn được coi là rối loạn tình dục nữa. Mặc dù vậy Kinsey cho rằng có tỉ lệ cao, nhưng những nghiên cứu gần đây cho thấy khoảng 6% đàn ông và 3% phụ nữ có hành vi tình dục đồng giới ở tuổi trưởng thành. Vấn đề này sinh khi cá nhân có những khó khăn trong việc tiếp nhận hoặc định hướng giới hoặc do stress trong xã hội rằng không thể chấp nhận được.

C. Rối loạn chức năng tâm thần tình dục

Mục này bao gồm một nhóm lớn các rối loạn cương cứng và cực khoái. Ở đây thường bao gồm cả những vấn đề thích ứng giới, giáo dục và kĩ thuật. Những vấn đề này thường được các bác sĩ tuyến cơ sở tranh luận, chẩn đoán và điều trị.

Ở nam giới, có hai dạng rối loạn chính: bất lực và rối loạn xuất tinh.

Bất lực (rối loạn chức năng cương cứng). Là hiện tượng không có khả năng đạt được hoặc duy trì sự cương cứng để đáp ứng hoạt động giao hợp. Người bệnh thỉnh thoảng sử dụng những thuật ngữ để chỉ xuất tinh sớm. Cần phải hỏi bệnh kĩ bởi lẽ rối loạn cương cứng có thể do yếu tố tâm lí, sinh lí hoặc cả hai. Phần lớn những rối loạn này là do sinh lí bệnh và ở các mức độ khác nhau và có thể điều trị được. Sau khi vấn đề xuất hiện, trong tiền sử ít khi có cương cứng - đặc biệt cương dương vật ban đêm mà điều này cũng có thể dùng thiết bị đánh giá được hoặc trong nghiên cứu giấc ngủ ở Labô ngủ - thì đây là bằng chứng về căn nguyên tâm lí. Cũng phải thận trọng lưu ý rằng giảm cương cứng dương vật ban đêm có thể xuất hiện ở một số trường

hợp bị trầm cảm. **Bất lực tâm lí** thường do môi quan hệ cá nhân nhân cách hoặc yếu tố nội tâm lí (ví dụ hôn nhân không hài hoà, trầm cảm). **Các yếu tố thực thể** (thường phát triển từ từ) bao gồm xơ vữa động mạch, tăng huyết áp, tiểu đường, lạm dụng thuốc (rượu, nicotin, thuốc ngủ, thuốc kích thích) các dược phẩm, các thuốc chống tiết cholin, các thuốc hạ huyết áp, các thuốc kháng histamin, disulfiram, tất cả các thuốc hướng thần, thuốc ngủ, oestrogen, suy hệ thống cơ quan (tuần hoàn, tim , phổi, thận), biến chứng sau mổ (cắt tuyến tiền liệt, phẫu thuật mạch, lưng), chấn thương (tổn thương đĩa đệm và dây sống),các rối loạn nội tiết (tuyến yên, tuyến giáp, thượng thận, sinh dục), thiếu kẽm, các rối loạn thần kinh (xơ cứng đa ổ, u não, bệnh thần kinh ngoại vi, chấn thương, thiếu máu ác tính, giang mai), những vấn đề về tiết niệu (hẹp bao quy đầu), và những bất thường phát triển tâm thần tiên phát (hội chứng Klinefelter)

Rối loạn phóng tinh. Bao gồm xuất tinh sớm, không có khả năng xuất tinh, và xuất tinh ngược (có người thậm chí bị bất lực vẫn có thể xuất tinh). Xuất tinh thường có quan hệ chặt chẽ với cực khoái. Việc kiểm soát xuất tinh là một hành vi mắc phải tối thiểu ở tuổi thiếu niên với mức độ tối thiểu và tăng dần cùng với kinh nghiệm. Các yếu tố bệnh lí là những yếu tố can thiệp vào quá trình tập kiểm soát, hầu hết là kém hiểu biết tình dục, những yếu tố nội tâm thần (lo âu, tự buộc tội, trầm cảm) và kém thích ứng giữa các cá nhân (những vấn đề về hôn nhân, thiếu trách nhiệm của bạn tình, xung đột quyền lực) đều là những yếu tố thường gặp. Những nguyên nhân thực thể bao gồm sự can thiệp vào phân bố thần kinh giao cảm (thường do phẫu thuật hoặc chấn thương) và ảnh hưởng của các thuốc (ví dụ, SSRI hoặc ức chế giao cảm). Ở phụ nữ có hai dạng rối loạn chức năng tình dục, phổ biến nhất là co thắt âm đạo và lãnh cảm.

Co thắt âm đạo là một đáp ứng có điều kiện, trong đó xuất hiện cơn co cơ vùng đáy chậu khi có bất kì kích thích vào khu vực này. Mong muốn là để tránh đưa dương vật vào. Cũng có thể có đáp ứng tình dục và cương cứng. Kích thích vào âm vật cũng có thể gây ra cực khoái.

Lãnh cảm là tình trạng phức tạp, trong đó nhìn chung là không có đáp ứng tình dục. Người phụ nữ có những khó khăn trong tiếp nhận cảm giác tình dục và không có đáp ứng cương cứng. Hoạt động tình dục thay đổi từ né tránh mạnh mẽ tình dục đến thi thoảng có những cơn cực khoái. Đôi khi cũng cần phải phân biệt giữa rối loạn chức năng cực khoái với lãnh cảm.

Trong rối loạn chức năng cực khoái, người phụ nữ vẫn có đáp ứng cương cứng nhưng với các mức độ khó khăn luôn thay đổi để đạt cực khoái. Nguyên nhân của rối loạn chức năng bao gồm kĩ thuật tình dục nghèo nàn, sớm có những chấn thương tình dục, mất hài hoà quan hệ giữa các cá nhân (xung đột vợ chồng, sử dụng tình dục như là phương tiện kiểm soát), và những vấn đề nội tâm thần (lo âu, sợ hãi, buộc tội). Những nguyên nhân thực thể bao gồm bất kỳ tình trạng nào gây ra đau đớn trong quan hệ tình dục, bệnh lí vùng chậu, hẹp cơ học, và thiếu hụt thần kinh

Rối loạn ham muốn tình dục bao gồm giảm hoặc không có mong muốn tình dục với người khác giới và có thể là do nguyên nhân thực thể hoặc những khó khăn tâm lí (ví dụ lo âu, né tránh ám ảnh sợ). Bất kì một bệnh mạn tính nào cũng đều làm thu hẹp ham muốn. Những rối loạn hormon, bao gồm nhược năng tuyến sinh dục hoặc sử dụng các hợp chất kháng androgen như syproteron acetat, và những suy thận mạn tính cũng đều làm giảm hoạt động tình dục. Rượu, thuốc an thần, thuốc ngủ, cần sa và một số loại thuốc khác cũng có thể ảnh hưởng đến động cơ và hoạt động tình dục.

Điều trị

A. Loạn dâm và những rối loạn xác định giới tính

1. Tâm lí

Rối loạn kích thích tình dục bao gồm lệch lạc hoạt động tình dục (loạn dâm), đặc biệt là những hoạt động mang tính chất bề ngoài (ví dụ loạn dục nhìn trộm) và những rối loạn mới xuất hiện đều có thể được chỉ định liệu pháp tâm lí. Tiên lượng tốt hơn nếu như động cơ xuất phát từ phía cá nhân chứ không phải từ hệ thống xã hội. Tuy nhiên cũng phải thấy rằng sự can thiệp của luật pháp nhiều khi là động cơ chính để điều trị bởi vì tình trạng bệnh dai dẳng và được củng cố cho đến khi xảy ra những va chạm với pháp luật. Các liệu pháp thường tập trung vào những cản trở với đáp ứng kích thích tình dục bình thường và sự kì vọng chủ yếu vẫn là hành vi lệch lạc sẽ giảm còn hành vi bình thường sẽ tăng.

2. Hành vi

Trong các rối loạn vai trò giới tính người ta thường sử dụng kĩ thuật tạo tác và phản hồi song nhìn chung ít kết quả. Trong một số trường hợp các kĩ thuật đóng vai, mô hình hành vi cũng cải thiện những rối loạn kích thích

tình dục. Ấn tượng cảm xúc đôi khi có tác dụng làm giảm lo âu trong những vấn đề loạn dục đồ vật.

3. Xã hội

Mặc dù không làm thay đổi kiểu kích thích tình dục hoặc vai trò giới tính, các nhóm tự giúp đỡ cũng có tác dụng hỗ trợ quá trình thích ứng với xã hội vốn chưa có thiện cảm. Một điều cũng rất quan trọng khác là cần chú ý đến gia đình. Điều này sẽ giúp cho các cá nhân chấp nhận tình trạng của họ và làm giảm nhẹ tình trạng tự buộc tội.

4. Thuốc

Medroxyprogesteron acetat là một chất ngăn chặn động cơ tình dục, thường được dùng để dập tắt những hành vi tình dục rối loạn ở nam giới ở mọi lứa tuổi. Thuốc bắt đầu có tác dụng trong vòng ba tuần và nói chung thuốc có tác dụng hai chiều. Fluoxetin hoặc các SSRI khác có thể hạn chế một số hành vi tình dục xung động, trong đó có cả loạn dâm. Mặc dù một số trường hợp loạn dục chuyển giới có được điều trị bằng phẫu thuật tái tạo bộ phận sinh dục, song nhiều trường hợp bị loại bởi những thời kì sống thử là phụ nữ trước khi phẫu thuật.

B. Rối loạn chức năng tâm thần tình dục

1. Thuốc

Điều quan trọng nhất là phải xác định nguyên nhân có thể điều chỉnh được, thậm chí nếu như tình trạng không thể điều chỉnh được thì việc xác định nguyên nhân đặc hiệu cũng giúp cho người bệnh chấp nhận tình trạng. Cũng cần phải tránh sự mất hài hoà trong đời sống vợ chồng. Trong tất cả những rối loạn chức năng tình dục, bất lực là tình trạng có khả năng có cơ sở thực thể. Do có tác dụng chung là trì hoãn phóng tinh nên các thuốc SSRI có hiệu quả đối với những trường hợp phóng tinh sớm.

2. Hành vi

Sử dụng những kĩ thuật điều kiện đối với các hội chứng do đáp ứng có điều kiện cho những kết quả rất tốt. Có thể sử dụng giải cảm ứng kết hợp với nong Hegar từ từ và kĩ thuật thư giãn để điều trị co thắt âm đạo. Masters và Johnson đã sử dụng cách tiếp cận hành vi trong tất cả những rối loạn chức năng tình dục cùng với liệu pháp tâm lí hỗ trợ và cải thiện mối quan hệ vợ chồng

3. Tâm lí

Sử dụng liệu pháp tâm lí là sự lựa chọn tốt nhất đối với những trường hợp có khó khăn trong quan hệ cá nhân hoặc những vấn đề nội tâm thần.

Lo âu và buộc tội cha mẹ trong vấn đề giới tính cũng góp phần vào rối loạn chức năng tình dục. Tuy nhiên ngay cả trong những trường hợp như vậy, tiếp cận kết hợp tâm lí - hành vi thường cho kết quả rất nhanh

4. Xã hội

Sự gần gũi của những người khác (ví dụ, mẹ vợ) trong công việc gia đình thường là một yếu tố ức chế trong quan hệ tình dục. Trong những trường hợp như vậy, một số hoạt động xã hội có thể giúp làm nhẹ vấn đề.

CÁC RỐI LOẠN NHÂN CÁCH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử kéo dài sự quay trở lại thời thơ ấu
- Hành vi kém thích ứng được lặp đi lặp lại.
- Tự trọng thấp và kém tin cậy.
- Khả năng nhìn lại quá khứ ở mức độ tối thiểu và có xu hướng buộc tội người khác trong mọi vấn đề.
- Những khó khăn chủ yếu trong mối quan hệ giữa các cá nhân hoặc xã hội.
- Trầm cảm với lo âu khi hành vi kém thích ứng gặp thất bại.

Nhận định chung

Nhân cách - một cấu trúc giả thuyết - là kết quả của tổ hợp di truyền và sự tác động qua lại kéo dài của cá nhân với những động cơ cá nhân và với ảnh hưởng từ bên ngoài (tác động qua lại cha mẹ - con cái, ảnh hưởng của bạn bè, những sự kiện ngẫu nhiên). Tổng hiệu ứng của những tác động đó tạo nên những đặc điểm riêng biệt về hành vi nhằm thích ứng với môi trường và đặc trưng cho từng cá nhân. Cấu trúc của nhân cách hoặc tính cách, là bộ phận cấu thành của tự nhận thức và đó cũng là phần quan trọng trong xác định nhân cách.

Việc phân loại thể rối loạn phụ thuộc vào những triệu chứng chủ đạo và mức độ nặng của chúng. Hầu hết những rối loạn nặng - đó là những rối loạn dẫn người bệnh đến xung đột sâu sắc với xã hội - đều có xu hướng phân thành chống đối xã hội (nhân cách bệnh), hoặc ranh giới.

Rối loạn nhân cách được xem như là bảng ma trận của một số vấn đề tâm thần nặng nề (ví dụ, dạng phân liệt, có liên quan đến phân liệt; dạng né tránh, có liên quan đến một số rối loạn lo âu)

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

Bảng 8- 3. Rối loạn nhân cách - phân loại và biểu hiện lâm sàng

Rối loạn nhân cách	Biểu hiện lâm sàng
Dạng hoang tưởng (Paranoid)	Tự vệ, mẫn cảm, ra vẻ bí mật, nghi kỵ, quá lo lắng kèm theo đáp ứng cảm xúc hạn chế
Dạng phân liệt	Bướng bỉnh, hướng nội, kín đáo, tránh các mối quan hệ gần gũi
Xung động	Thích hoàn hảo, tự kỉ trung tâm, thiếu quyết đoán, kèm theo những kiểu tư duy cứng nhắc và cần phải được kiểm soát
Hysteria	Phụ thuộc, không chín chắn, cảm dỗ, tự kỉ trung tâm, tự cao, cảm xúc không ổn định
Kiểu phân liệt	Mê tín dị đoan, cách li xã hội, đa nghi kèm theo thu hẹp quan hệ giữa các cá nhân và ngôn ngữ rời rạc
Ái kỉ	Thích phô trương, quan trọng hóa, ám ảnh quyền lực, thiếu quan tâm đến người khác kèm theo đòi hỏi quá đáng sự chú ý của người khác
Tránh né	Sợ bị phản đối, phản ứng quá mức đối với những phản đối và thất bại kèm theo, kèm nỗ lực xã hội và tự trọng thấp
Phụ thuộc	Thụ động, dễ chấp nhận, không có khả năng ra quyết định, thiếu tự tin và tự trọng
Thụ động - hung tính	Bướng bỉnh, hay chần chừ, hay lý sự, hay dỗi hờn, không tự lo liệu được, trung thành, có thái độ âm tính với các nhà chức trách
Chống đối xã hội	Ích kỷ, chai cứng, bừa bãi, xung đột, không có khả năng rút kinh nghiệm, có những vấn đề về luật pháp
Ranh giới	Xung động, các mối quan hệ giữa các cá nhân không ổn định và căng thẳng; hay phải chịu cáu giận, sợ hãi hoặc buộc tội; thiếu tự kiểm tra và tự thực hiện mục đích; có những vấn đề về tự xác định và cảm xúc không ổn định; hay có ý định tự sát (vấn đề nghiêm trọng - có đến 80% số người bệnh ranh giới đã có lúc có ý định tự sát trong quá trình điều trị nội tiết. Khoảng 5% số trường hợp tự sát thành công); có hành vi hung hăng cảm giác trống rỗng và đôi khi có trường hợp mất bù loạn thần. Nhóm này có tỷ lệ lạm dụng thuốc cao, đóng vai trò đáng kể trong triệu chứng học. Điều này dễ vượt sang các tiêu chuẩn chẩn đoán khác, đặc biệt là rối loạn khí sắc và rối loạn stress sau sang chấn.

Chẩn đoán phân biệt

Người bệnh rối loạn nhân cách thường có biểu hiện lo âu và trầm cảm khi những cơ chế chống đỡ bệnh lí bị đổ vỡ và những triệu chứng này có thể giống với những triệu chứng xuất hiện trong rối loạn lo âu. Thi thoảng những trường hợp nặng hơn có thể mất bù trừ và chuyển sang loạn thần do tác động của stress và giống các rối loạn loạn thần.

Điều trị

A. Xã hội

Những môi trường xã hội và điều trị dạng như bệnh viện ban ngày, nhà trung chuyển, cộng đồng tự giúp đỡ tạo nên sự hỗ trợ cho từng người thay đổi hành vi của mình. Người bệnh rối loạn nhân cách thường gặp thất bại trong các công việc của mình cũng như những khó khăn trong việc lĩnh hội kinh nghiệm, làm tổn thương uy tín. Sử dụng các mối quan hệ bình đẳng và tái lập lại trong trường hợp có thể ở cộng đồng được tổ chức tốt góp phần tăng cường hiệu quả điều trị và cơ hội tập luyện. Khi phát hiện được sớm vấn đề, cả nhà trường và gia đình vẫn phải được xem như là trọng tâm trong việc tạo ra áp lực xã hội nhằm thay đổi hành vi, cụ thể sử dụng cả các kĩ thuật hành vi.

B. Hành vi

Các kĩ thuật hành vi được sử dụng chủ yếu gồm: điều kiện tạo tác và điều kiện phản hồi. Trước đây người ta chỉ nhấn mạnh đến việc nhận thức được các hành vi phù hợp và củng cố nó bằng khen hoặc phần thưởng. Những phản ứng ngược lại thường được hiểu là sự trừng phạt, mặc dù nó bao gồm một loạt các hình thức từ nhắc nhở nhẹ nhàng đến các hình thức trừng phạt đặc biệt, dạng như cắt bỏ một số quyền lợi. Trong trường hợp này, sự trừng phạt đóng vai trò là một đáp ứng đối với những hành vi không phù hợp. Sự dập tắt này thể hiện rằng hành vi không phù hợp không được đáp ứng và người bệnh cần phải từ bỏ dạng hành vi đó. Những hành vi như bĩu môi, hờn dỗi sẽ nhanh chóng bị hạn chế do không gây được phản ứng.

C. Tâm lí

Sự can thiệp tâm lí được thực hiện trong nhóm là tốt nhất. Liệu pháp nhóm có tác dụng tốt đối với những trường hợp cần phải cải thiện hành vi giữa các cá nhân (ví dụ dạng phản liệt và không phù hợp có khó khăn trong

giao tiếp với người xung quanh). Dạng điều trị này cũng có hiệu quả đối với những người bệnh kiểu nghệ sĩ - những người thường hành động một cách tuỳ hứng và khác thường. Áp lực của nhóm đồng đẳng cũng có xu hướng kìm hãm những hành vi vội vàng. Mặt khác nhóm cũng nhanh chóng xác định được kiểu hành vi của người bệnh và giúp làm tăng giá trị của tự đánh giá. Do vậy những hành vi không phù hợp trước đây có thể dễ dàng được kiểm soát và hạn chế. Liệu pháp cá nhân ngay từ đầu phải là liệu pháp hỗ trợ, cụ thể nhằm giúp đỡ người bệnh tái ổn định và phát huy cơ chế tự vệ. Nếu cá nhân có thể tự quan sát, phân tích hành vi của mình thì có thể sử dụng liệu pháp nội quan và kéo dài hơn. Thầy thuốc cần phải có khả năng kiểm soát những cảm giác phản di chuyển (thường là âm tính) duy trì ranh giới phù hợp trong mối quan hệ (không có sự tiếp xúc cơ thể hay hàm ý như vậy), và kìm hãm đối đầu

D. Thuốc

Nhìn chung hiếm khi có chỉ định điều trị nội trú trừ những trường hợp có ý định tự sát. Hầu hết các trường hợp có thể được điều trị tại các trung tâm chữa trị ban ngày hoặc trong cộng đồng tự giúp đỡ. Có thể chỉ định thuốc ức chế tâm thần trong một giai đoạn ngắn với những rối loạn nội tâm thần không hồi phục tạm thời chuyển thành loạn thần nhất thời (ví dụ dùng Haloperidol uống 2 - 5 mg/3 - 4 giờ cho đến khi người bệnh ổn định và tiếp xúc được với xung quanh). Trong đại đa số các trường hợp, thuốc này chỉ được dùng trong vài ngày và dừng ngay sau khi người bệnh trở lại mức độ thích ứng trước đây. Cũng có thể dùng Carbamazepin, 400 - 800 mg/ngày, uống chia liều để khắc phục tính mất kiểm soát hành vi. Thuốc chống trầm cảm có tác dụng cải thiện lo âu, trầm cảm và nhạy cảm với các phản hồi ở một số người bệnh thể ranh giới. Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin có lựa chọn (SSRI) cũng có thể làm giảm hành vi hung tính ở người bệnh xung động - kích động.

Tiên lượng

Nhìn chung những rối loạn chống đối xã hội và ranh giới có tiên lượng khiêm tốn. Những người bệnh có kết cục xấu có nhiều khả năng có tiền sử cha mẹ lạm dụng thuốc và có tiền sử rối loạn khí sắc trong gia đình. Còn những người bệnh rối loạn dạng phân liệt hoặc thụ động - hung tính có tiên lượng tốt hơn nếu được điều trị phù hợp.

TÂM THẦN PHÂN LIỆT VÀ CÁC RỐI LOẠN LOẠN THẦN KHÁC

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Xa lánh xã hội, thường tiến triển chậm và hay kèm theo lười chăm sóc bản thân.
- Mất ranh giới cái tôi (Ego) kèm theo mất khả năng tự xác định mình như là một thực thể độc lập.
- Mất liên tưởng tư duy, thường kèm theo tư duy chậm chạp hoặc chấp nhận hời hợt và nhanh chóng chuyển từ chủ đề này sang chủ đề khác.
- Tự say mê trong tư duy thầm kín và thường có những bận tâm về tôn giáo hoặc tình dục.
- Có ảo thanh, thường có tính chất xúc phạm.
- Có hoang tưởng, thường là tự đại hoặc sợ bị truy hại.
- Các triệu chứng kéo dài ít nhất 6 tháng.

Các dấu hiệu bổ trợ:

- Cùn mòn cảm xúc hoặc nhanh chóng thay đổi khí sắc mà không phụ thuộc vào hoàn cảnh.
- Mẫn cảm với các kích thích môi trường kèm theo cảm giác tăng nhận thức giác quan.
- Thay đổi hành vi không phù hợp với kích thích môi trường bên ngoài.
- Tư duy cụ thể kèm theo không có khả năng trừu tượng hoá, khái quát hoá không phù hợp.
- Giảm tập trung chú ý và càng kém đi do ảo giác và hoang tưởng.
- Giải thể nhân cách, có những lúc hành động như một người ngoài quan sát hành vi của mình .

Nhận định chung

Các rối loạn tâm thần phân liệt (TTPL) là nhóm các hội chứng rối loạn tư duy, khí sắc và toàn bộ hành vi cũng như là kém chọn lọc kích thích. Việc mô tả đặc điểm cũng như về mặt thuật ngữ của những rối loạn này còn đang rất tuỳ tiện và chịu ảnh hưởng của những yếu tố văn hoá, xã hội và các trường phái tâm thần học khác nhau.

Hiện tại người ta cho rằng nguyên nhân gây ra các rối loạn tâm thần phân liệt là do nhiều yếu tố: di truyền, môi trường và các thành tố sinh lí

bệnh dẫn truyền thần kinh. Cho đến nay cũng chưa có phương pháp xét nghiệm nào khẳng định cho chẩn đoán tâm thần phân liệt. Có thể có hoặc không có tiền sử về những khủng hoảng lớn trong đời sống cá nhân (đổ vỡ, tổn thất, bệnh cơ thể) trước khi sự tan rã tâm thần trở nên rõ nét. "Các rối loạn loạn thần khác" là những rối loạn giống với rối loạn tâm thần phân liệt ở các triệu chứng cấp tính nhưng ít có ảnh hưởng lan toả theo thời gian. Cá nhân thường vẫn hoạt động được ở mức độ cao. Các pha loạn thần cấp thường không làm đảo lộn lối sống của người bệnh và họ có thể nhanh chóng trở lại mức độ hoạt động ban đầu.

Phân loại

A. Các rối loạn tâm thần phân liệt

Các rối loạn tâm thần phân liệt thường được chia nhỏ trên cơ sở một số hiện tượng nổi trội nào đó thường xuất hiện. Điển hình của **tâm thần phân liệt thể vô tổ chức (thanh xuân)** là tính không nhất quán và tính không hợp lí hoặc cảm xúc lụi tàn. Với **tâm thần phân liệt thể căng trương lực** thì điển hình là những rối loạn tâm thần - vận động của một kích thích nào đó (tính thiếu mục đích và định hình) hoặc tính cứng nhắc kết hợp với tự kỉ. Ít khi xảy ra sự lựa chọn nhanh chóng giữa kích thích và sững sờ (xem hội chứng căng trương lực phần dưới). **Tâm thần phân liệt thể hoang.tưởng** bao gồm hoang tưởng bị truy hại hoặc tự đại rõ rệt thường kèm theo ảo giác có nội dung tương tự. **Tâm thần phân liệt thể không bất định** được dùng cho những rối loạn tâm thần phân liệt mà các triệu chứng chưa đủ mức độ đặc hiệu cho chẩn đoán một thể nào. **Tâm thần phân liệt thể di chứng** bao gồm những người bệnh đã có pha rõ ràng cho chẩn đoán tâm thần phân liệt nhưng hiện tại không có các triệu chứng của loạn thần rõ rệt mặc dù vẫn có những dấu hiệu nhẹ như xa lánh xã hội, cảm xúc cùn mòn và hành vi lập dị.

B. Các rối loạn Paranoid (hoang tưởng)

Các rối loạn hoang tưởng là những trạng thái loạn thần trong đó triệu chứng chủ yếu vẫn là hoang tưởng bị truy hại dai dẳng với giảm tối thiểu hoạt động hàng ngày (các rối loạn tâm thần phân liệt thể hiện sự giảm rõ rệt). Hoạt động trí tuệ và nghề nghiệp chỉ bị ảnh hưởng chút ít, trong khi đó các quan hệ xã hội và vợ chồng có xu hướng bị ảnh hưởng rõ rệt. Không phải lúc nào cũng có ảo giác. Rất nhiều người bệnh nhóm này đã bị chẩn đoán nhầm là tâm thần phân liệt thể Paranoid.

C. Các rối loạn cảm xúc - phân liệt

Các rối loạn cảm xúc phân liệt là những trường hợp không phù hợp với một chẩn đoán tâm thần phân liệt hay rối loạn cảm xúc nào. Đây thường là những trường hợp kèm theo các triệu chứng cảm xúc thường đến trước hoặc xuất hiện đồng thời với các biểu hiện loạn thần.

D. Rối loạn dạng phân liệt

Các triệu chứng của rối loạn dạng phân liệt giống với các rối loạn tâm thần phân liệt ngoại trừ thời gian chưa đủ sáu tháng nhưng trên một tuần.

E. Rối loạn loạn thần phản ứng ngắn

Những rối loạn này kéo dài dưới một tuần. Đó là hậu quả của stress tâm lí. Thời gian càng ngắn thì thuyên giảm càng nhanh và tiên lượng tốt hơn.

F. Loạn thần khởi phát muộn

Ở những người xuất hiện các triệu chứng loạn thần sau tuổi 60 thì có đến 40% số trường hợp có những bất thường về thực thể não. Các triệu chứng loạn thần khá điển hình chủ yếu là IQ thấp và giảm sút hoạt động nhận thức.

G. Các trạng thái loạn thần không điển hình

Nhóm này bao gồm các trạng thái có những triệu chứng loạn thần khác nhau. Nguyên nhân thường không rõ ràng, những sự kiện sau đó (ví dụ các triệu chứng mới) có thể làm rõ chẩn đoán. Một ví dụ phổ biến nhất là trạng thái loạn thần mạn tính tiến triển hoặc trong những giai đoạn không lạm dụng thuốc nặng hoặc sau khi ngừng thuốc. Một số trạng thái khác gồm có: rối loạn chức năng thuỳ thái dương, nhiễm HIV và nhiều trạng thái khác cần chẩn đoán phân biệt (xem phần dưới). Các trạng thái này thường có tiền sử bệnh tật rõ ràng, khởi đầu đột ngột và diễn tiến bệnh xen kẽ với các giai đoạn không có triệu chứng.

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng và dấu hiệu thay đổi rõ rệt ở những cá nhân khác nhau cũng như ở các giai đoạn khác nhau trên cùng một người. **Diện mạo** của người bệnh có thể kì dị, ăn mặc lôi thôi. Nhìn chung, **vận động** giảm sút, mặc dù có thể chuyển từ sững sờ căng trương lực đến kích động điên cuồng. Nét nổi bật trong **hành vi xã hội** là xa lánh xã hội kèm theo bất ổn trong quan hệ liên nhân cách và giảm khả năng biểu lộ sự hài lòng. Thường có sự

lệ thuộc và tự nhận thức kém. **Ngôn ngữ cũng thay đổi.** Từ ngữ mang tính cụ thể nhiều hơn là tượng trưng, kèm theo tình trạng dông dài, không liên quan với nhau (thỉnh thoảng lại có thể có trạng thái tự kì) trong các pha cấp tính. Ít khi xuất hiện chứng tạo từ mới, nhại lời, nói lắp liên hồi. Cảm xúc bị cùn mòn, đôi khi không phù hợp. Hầu hết các trường hợp đều có trầm cảm nhưng nó thể hiện không rõ ràng trong những pha loạn thần cấp và rõ ràng hơn trong thời kỳ thuyên giảm. Đôi khi **trầm cảm** bị chẩn đoán nhầm với tác dụng phụ mất vận động của thuốc chống loạn thần. Điều này cũng liên quan đến trạng thái buồn chán, chính trạng thái này làm các triệu chứng bệnh xấu thêm và giảm khả năng đáp ứng điều trị. Nhìn chung người bệnh không thể làm được việc, thời gian cảm thấy nặng nề và điều này tạo cơ hội cho các hoạt động xấu như lạm dụng thuốc, xa lánh xã hội làm nặng thêm các triệu chứng loạn thần.

Nội dung tư duy. Có thể rất khác nhau từ một vài ý tưởng cho đến cả một tổ hợp phong phú các hoang tưởng kèm theo kiểu tư duy đã lỗi thời. Sau cả một cuộc đối thoại dài họ vẫn băn khoăn là liệu đã truyền tải được một chút thông tin nào chưa. Các kích thích cũng tạo ra những đáp ứng rất khác nhau.

Trong một số trường hợp, một câu hỏi đơn giản cũng có thể gây ra cơn giận dữ, trong khi đó ở một lúc khác thì nó lại chẳng gây ra một đáp ứng nào (căng trương lực). Khi ý tưởng Paranoid hiện diện, người bệnh thường hay bồn chồn và kém hợp tác. **Hoang tưởng** là nét điển hình của tư duy Paranoid, nó thường có dạng thu hút tâm trí người bệnh, dường như những hành vi của người khác là rất nguy hiểm. Do vậy người bệnh thường có những hành động đối phó, ví dụ như khoá cửa sổ, cửa ra vào, giữ vũ khí, dán lớp lá nhôm lên trần nhà để chống sóng ra đa và nhiều hành động kì dị khác. Hoang tưởng về cơ thể xoay quanh những vấn đề như cơ thể bị mục nát, ròi bọ đục khoét. **Méo mó tri giác** thường chủ yếu là ảo thính (ảo thị thường liên quan đến trạng thái tâm thần thực tổn) và có thể có cả hư giác (tri giác nhầm) như hình ảnh tri giác bị thay đổi về kích cỡ hoặc độ sáng. Ảo giác nội cảm (cảm giác não bốc cháy, cảm giác máu chảy trong mạch máu), ít khi xuất hiện. Ngoài ra cũng có thể có một số hiện tượng như: cảm giác khiếp sợ không biết cách đùa cợt, trầm cảm hoá (cảm giác bị tách khỏi chính mình) và sợ bị huỷ diệt. Bất kì một triệu chứng nào kể trên cũng đều làm tăng cao mức độ lo âu, tăng tính kích thích và có thể dẫn đến hoảng loạn và ý tưởng tự sát vì người bệnh không đối phó được.

Các triệu chứng tâm thần phân liệt được chia thành hai loại; dương tính và âm tính. Các triệu chứng dương tính bao gồm ảo giác, hoang tưởng và rối loạn tư duy hình thức. Sự xuất hiện của các triệu chứng này có liên quan đến hoạt động tăng tiết dopamin (D2) trong vùng viền trung gian (Mesolimbic region). Các triệu chứng âm tính bao gồm giảm sút các khả năng xã hội, cùn mòn cảm xúc, ngôn ngữ nghèo nàn và có khả năng liên quan đến giảm tiết dopamin trong hệ thống liên vỏ (Mesocortical system).

Giãn não thất và teo vỏ não, như thường thấy trên chụp CT scan., có liên quan đến quá trình mạn tính, tổn hại nặng quá trình nhận thức và không đáp ứng với thuốc an thần. Giảm hoạt động thuỳ trán trên chụp cắt lớp phát xạ position (PET) có liên quan đến những triệu chứng âm tính.

Sự phát triển pha cấp tính trong tâm thần phân liệt thường là sản phẩm cuối của một quá trình mất bù từ từ. Ám ức và lo âu thường xuất hiện sớm, sau đó là trầm cảm và xa lánh, sự chống đỡ không hiệu quả tăng dần từng ngày. Điều này dễ dẫn đến cảm giác hoảng loạn và tăng vô tổ chức với mất khả năng thử và đánh giá tính hiện thực của tri giác. Trạng thái thường được gọi là phân rã tâm thần gồm hoang tưởng, tự kỉ và thâm nhập tâm thần kèm theo chấp nhận trạng thái mất bù. Quá trình này thường bị phức tạp thêm bởi sử dụng cafe, rượu, và các chất kích thích khác. Tuổi thọ của người bệnh tâm thần phân liệt thường ngắn hơn 20% so với bình thường (do tỉ lệ tử vong cao ở những người trẻ hơn)

Chứng uống nhiều có thể gây ngộ độc nước có giảm natri máu được đặc trưng bằng các triệu chứng lú lẫn, ngủ lịm, loạn thần, cơn co giật và thậm chí có thể tử vong. Những hiện tượng này có thể xảy ra ở bất kì rối loạn tâm thần nào, nhưng điển hình nhất vẫn là ở tâm thần phân liệt. Những vấn đề này lại càng làm nặng nề thêm các triệu chứng của tâm thần phân liệt. Những yếu tố bệnh lí có thể gồm thiếu sót của vùng dưới đồi và tiết ADN không hợp lí (loại trừ những nguyên nhân do thuốc gây ra SIADH), các thuốc an thần (tác dụng chống tiết cholin kích thích trung khu khát của vùng dưới đồi tác động lên ADN), hút thuốc lá (nicotin và SIADH), các quá trình tư duy loạn thần (hoang tưởng), và các thuốc khác (ví dụ thuốc lợi tiểu, chống trầm cảm, lithium, rượu). Cần phải loại trừ các nguyên nhân khác của uống nhiều như đái tháo đường, đái tháo nhạt, bệnh thận.

Chẩn đoán phân biệt

Vẫn phải xem lại chẩn đoán tâm thần phân liệt ở bất kì người bệnh nào đã được chẩn đoán trước đó, đặc biệt khi diễn biến lâm sàng không điển hình. Có nhiều người bệnh như vậy đã được chẩn đoán sau đó là những pha không điển hình của rối loạn cảm xúc và đáp ứng tốt với lithium. Các pha hưng cảm cũng rất giống với tâm thần phân liệt. Hơn thế nữa, có nhiều người bị chẩn đoán nhầm là tâm thần phân liệt chỉ do sự bất hợp lí trong phân loại bệnh. Ví dụ, những người bị loạn thần phản ứng ngắn, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, các rối loạn paranoid và rối loạn dạng phân liệt thường dễ bị chẩn đoán là tâm thần phân liệt. Trầm cảm loạn thần, các trạng thái tâm thần thực tổn và bất kì một bệnh nào có kèm theo ý tưởng loạn thần đều có thể bị chẩn đoán là tâm thần phân liệt. Một phần là do xu hướng đáng trách là sử dụng các thuật ngữ thay thế nhau. Các giai đoạn phát triển ở tuổi thiếu niên, những hành vi phản văn hoá cũng có thể bị chẩn đoán nhầm. Cần phải hết sức tránh chẩn đoán nhầm ở những nhóm này bởi lẽ sự sai lầm đó có thể để lại những hậu quả hết sức nặng nề và lâu dài trong cuộc sống của người bệnh.

Cần phải loại trừ các **rối loạn nội khoa** như rối loạn chức năng tuyến giáp, tuyến thượng thận và tuyến yên, phản ứng với các chất độc (ví dụ với thuỷ ngân, các chất dẻo PCB) và tất cả các trạng thái loạn thần thực tổn giai đoạn sớm. Cũng cần phải đặc biệt chú ý phân biệt các cơn **động kinh cục bộ phức tạp** nhất là khi có hiện tượng của tâm thần giác quan. Loạn thần sau để được bàn luận ở mục rối loạn khí sắc. Các trạng thái ngộ độc thuốc do dùng theo đơn, không theo đơn, ma tuý đường phố, cũng có thể giống với những trạng thái loạn thần. Sử dụng dài ngày các amphetamin, cocain và các chất kích thích khác cũng thường gây ra loạn thần rất giống với pha cấp tính của tâm thần phân liệt thể Paranoid. Có thể nghĩ đến lạm dụng thuốc kích thích nếu có cảm giác kiến bò, lắp lời nói và động tác. Phencyclidin (xem phần dưới) cũng có nhiều nét giống với ma tuý và trong nhiều trường hợp phản ứng thuốc rất khó phân biệt với các rối loạn loạn thần khác. Nếu có các dấu hiệu tiểu não, tăng tiết nước bọt, giãn đồng tử, phản xạ gân sâu tăng thì thầy thuốc phải tỉnh táo, nghĩ đến khả năng một trạng thái loạn thần ngộ độc. Ngộ độc hoá chất công nghiệp (cả hữu cơ và kim loại nặng) đều gây ra những rối loạn thoái triển, và những rối loạn chuyển hoá cũng cần phải được lưu ý trong chẩn đoán phân biệt.

Hội chứng căng trương lực thường được nhìn nhận như là một tồn tại duy nhất của các rối loạn phân liệt. Nó cũng được xem là sản phẩm cuối cùng của một loạt các bệnh, trong đó có các tình trạng thực thể khác nhau. U não, viêm não do virus và vi khuẩn, xuất huyết hệ thần kinh trung ương, rối loạn chuyển hoá như nhiễm toan ceton do đái tháo đường, an thần, rối loạn chức năng gan và thận đều có thể gây ra các biến chứng. Điều rất quan trọng khác nữa là ngộ độc thuốc (ví dụ dùng quá liều các thuốc chống loạn thần như fluphenazin hoặc haloperidol) có thể gây ra hội chứng căng trương lực, do đó có thể bị chẩn đoán nhầm thành rối loạn tâm thần phân liệt thể căng trương lực và kéo theo điều trị không phù hợp bằng cách dùng thuốc chống loạn thần nhiều hơn.

Điều trị

A. Thuốc

Thường điều trị nội trú, đặc biệt khi hành vi của người bệnh là vô tổ chức rõ ràng. Sự hợp tác, hỗ trợ của các thành viên trong gia đình sẽ làm giảm nhu cầu nhập viện, do vậy phải xem xét từng trường hợp cụ thể. Phải tập trung chú ý ngăn ngừa người bệnh tự gây tổn thương cho bản thân và cho người khác, phải đáp ứng những nhu cầu thiết yếu của người bệnh. Đối với những pha đầu tiên của rối loạn dạng phân liệt hoặc các pha loạn thần khác chưa rõ nguyên nhân thì cần phải được đánh giá y tế toàn diện và làm CT scan hoặc MRI.

Các thuốc loạn thần (xem phần dưới) là lựa chọn điều trị. Thuốc phong toả phản ứng đối với các kích thích. Nếu duy trì được liệu pháp thuốc an thần phù hợp thì có thể làm giảm được tỉ lệ tái phát xuống 50%. Có thể dùng các thuốc an thần kinh tác dụng kéo dài dạng tiêm đối với những người bệnh không hợp tác điều trị hoặc không đáp ứng thuốc uống. Các **triệu chứng dương tính** như ảo giác, hoang tưởng đáp ứng tốt, trong khi các **triệu chứng âm tính** như xa lánh xã hội, chậm tâm thần - vận động, các mối quan hệ cá nhân nghèo lại ít có cải thiện. Những thuốc chống loạn thần không điển hình như clozapin, risperidon, olanzapin và quetiapin có thể làm giảm những triệu chứng âm tính này. Các thuốc chống trầm cam cũng có thể được dùng kết hợp với thuốc an thần nếu người bệnh có biểu hiện trầm cảm rõ rệt. Những trường hợp kháng thuốc có thể dùng kem lithium, carbamazepin hoặc acid valprovic. Dùng thêm benzodiazepin trong phác đồ

thuốc an thần cũng có tác dụng đối với những người bệnh loạn thần căng trương lực nay kích động mà không đáp ứng với thuốc an thần riêng rẽ như lorazepam, 1-2 mg, đường uống, có thể thuyên giảm nhanh các triệu chứng căng trưởng lực. Dùng benzodiazepin có thể làm giảm liều thuốc an thần. Sốc điện cũng có hiệu quả đối với điều trị căng trương lực.

Các thuốc chống loạn thần bao gồm: **nhóm phenothiazin, thioxanthen** (cả hai đều có cấu trúc giống nhau), **butyrophenon, dihydroindolon, dibenzoxazepin và benzisoxazol** (bảng 8 - 4). Nhìn chung tăng hoạt tính một miligam thuốc thì sẽ tăng kéo theo giảm tác dụng phụ chống tiết cholin và adrenalin, và tăng các triệu chứng ngoại tháp (bảng 8-5). Ví dụ chlopromazin có hoạt tính thấp và tác dụng phụ nặng hơn đối với chống tiết cholin, adrenalin. Tuy vậy chống tiết cholin tăng của Chlopromazin hạ thấp nguy cơ các triệu chứng ngoại tháp. Các phenothiazin bao gồm số lượng lớn những thuốc an thần kinh hiện đang được sử dụng. Chỉ riêng butyrophenon thông thường được dùng trong tâm thần là haloperidol, khác cơ bản về cấu trúc nhưng rất giống với piperazin nhóm phenothiazin, dạng như Perphenazin và Trifluoperazin về hoạt tính và tác dụng phụ. Những thuốc này và haloperidol (Các thuốc phong toả receptor dopamin (D_2) có hoạt tính mạnh, ít tác dụng phụ ở hệ thần kinh tự chủ và tác dụng kích thích ở mức độ thấp đáng kể. Molindon và loxapin có hoạt tính thấp hơn, cũng có tác dụng phụ và an toàn tương tự, như Piperazin nhóm Phenothiazin (tác dụng).Clozapin, Risperidon, Olanzapin và Quetiapin mới chỉ là những thuốc đầu tiên của thế hệ thuốc chống loạn thần mới không điển hình. Clozapin, một dẫn xuất dibenzodiazepin có hoạt tính phong toả receptordopamin (D4) cũng như hoạt tính phong toả receptor của serotonin, histamin và alpha-noradrenalin. Nó có tác dụng điều trị khoảng 30% số trường hợp loạn thần kháng thuốc an thần khác. Tuy nhiên nó cũng có tỉ lệ 1% nguy cơ gây mất bạch cầu hạt, do vậy cần phải xét nghiệm kiểm tra số lượng bạch cầu hàng tuần. Risperidon là một thuốc ức chế tâm thần mới, có tác dụng phong toả một số receptor serotonin (5-HT2) và receptor dopamin (D_2). Tác dụng phụ ngoại tháp do Risperidon ở liều dưới 6 mg thấp hơn đáng kể so với thuốc chống loạn thần thông thường. Nó cũng có hiệu quả như Haloperidol và có thể có hiệu quả như clozapin đối với những trường hợp kháng điều trị và không cần phải xét nghiệm số lượng bạch cầu hàng tuần.

Bảng 8-4. Các thuốc chống loạn thần thông thường

	Liều uống thông thường/ngày	Liều tối đa/ngày[1]	Giá thành	Giá đợt điều trị 30 ngày (tính theo liều tối đa)[2]
Các phenothiazin				
Chlorpromazin (Thorazine, các thuốc khác)	100 - 400mg	1g	0,19 USD/200mg	28.50 USD
Thioridazin (Mellaril)	100 - 400mg	600mg	0,50USD/200mg	45.00 USD
Mesoridazin (Serentil)	50 - 200mg	400mg	1,06 USD/100mg	127,20 USD
Perphennazin (Trilafon) (3)	16-32mg	64mg	1,08 USD/16mg	129.60 USD
Trifluoperazin (Stelazin)	5 - 15mg	60mg	1,52 USD/10mg	273,60USD
Fluphenazin (Permitil, Prolixin) (3)	2 - 10mg	60mg	1,18 USD/10mg	212.40 USD
Các thioxanthin				
Thiothixen (Navane)	5 - 10mg	80mg	0,60 USD/10mg	144.00 USD
Dihydroindolon				
Molindon (Moban)	15 - 100mg	225mg	1,76 USD/50mg	237,60 USD
Dibenzoxazepin				
Loxapin (Loxitan)	20 - 60mg	200mg	1,56 USD/50mg	187,20 USD
Dibenzodiazepin				
Clozapin (Clozaril)	300 - 450mg	900mg	3,52 USD/100mg	950,40 USD
Dibenzothiazepin				
Quetiapin (Seroquel)	150 - 450mg	750 mg		
Butyrophenon				
Haloperidol (Hadol)	2 - 5mg	80mg	1,12 USD/20mg	134,40 USD
Benzisoxazol				
Risperidon[3] (Risperdal)	2 - 6mg	10mg	3,40 USD/2mg	510,00 USD
Thienbenzodiazepin				
Olanzapin (Zyprexa)	5 - 10mg	20mg	7,97 USD/10mg	239,10 USD

[1] Ở một số trường hợp có thể cao hơn

[2] Giá bán lẻ (tính trungbình) cho đợt điều trị 30 ngày. Trích Drug Topics Red Book. 3 - 1998 bổ sung mới Vol 17 No.3.

[3] Với risperidol liều dùng trên 6mg ngày tăng nguy cơ hội chứng ngoại tháp. Risperidon 6mg tương đương với haloperidol 20mg

Bảng 8.5. Khả năng tương đối và tác dụng phụ của các thuốc ức chế tâm thần

	Tỉ lệ chlorpromazin	Tác dụng chống tiết cholin	Tác dụng ngoại tháp
Nhóm Phenothiazin			
Chlorpromazin	1 : 1	4	1
Thioridazin	1:1	4	1
Mesoridazin	1:2	3	2
Perphenazin	1:10	2	3
Trifluoperazin	1:20	1	4
Fluphenazin	1:50	1	4
Thioxanthen			
Thiothixen	1:20	1	4
Dihydroindolon			
Melindon	1:7	2	3
Dibenzoxazepin			
Loxapin	1:10	2	3
Butyrophenon			
Haloperidol	1:50	1	4
Dibenzodiazepin			
Clozapin	1:1	4	
Benzisoxazol			
Risperidon	1:50	1	1
Thienbenzodiazepin			
Olanzapin	1:20	1	1
Dibenzothiezepin			
Quetiapin	1:1	1	

Chú thích: 4 = tác dụng mạnh; 1= tác dụng yếu

Olanzapin là một chất phong toả mạnh các recerptor muscarinic, kháng Cholinergic, 5-HT_2 và dopamin D_1, D_2, D_4. Dùng Olanzapin liều cao (12,5 - 17,5 mg/ngày) có tác dụng hơn so với liều thấp. Nó có tác dụng tốt hơn so với haloperidol trong điều trị các triệu chứng âm tính. Tuy nhiên nó lại liên quan đến tăng alanin aminotransferase huyết thanh hơn là haloperidol. Những phản ứng loạn trương lực do olanzapin thấp hơn so với haloperidol và nó cũng ít gây loạn vận động muộn. Những tác dụng phụ thường gặp nhất của thuốc này là trạng thái mơ màng kích động, tăng kích thích, đau đầu, mất ngủ, chóng mặt, rối loạn tiêu hoá và tăng cân. Vai trò của thuốc đối với người bệnh khó trị cần được làm sáng tỏ.

Quetiapin là một thuốc an thần kinh phong bế receptor 5 - HT_2 cao tương đối so với receptor D2 cũng như áp lực cao tương đối với receptor, adrenalinergic anpha 1 và anpha 2. Nó cũng có tác dụng như haloperidol trong điều trị các triệu chứng dương tính và âm tính của tâm thần phân liệt mà lại ít có tác dụng phụ ngoại pháp, thậm chí dùng ở liều cao. Những tác dụng phụ thường gặp hơn: trạng thái buồn ngủ, chóng mặt và giảm huyết áp tư thế. Do có liên quan đến sự thay đổi thủy tinh thể ở những người bệnh điều trị dài ngày nên việc khám mắt cần phải được thực hiện ngay từ lúc bắt đầu điều trị nhằm phát hiện sớm quá trình đục thuỷ tinh thể, sau đó kiểm tra định kì mỗi 6 tháng.

Không có thuốc chống loạn thần nào gây ra sự lệ thuộc thuốc, do vậy chúng có mức độ an toàn rất rộng giữa hiệu quả điều trị và mức độ gây độc. Tất cả đều làm giảm đáp ứng adrenalinergic. Đáp ứng trước đây của người bệnh, những hiểu biết về thuốc và tác dụng phụ của nó là những cái giúp cho sự lựa chọn thuốc hợp lí.

Chỉ định lâm sàng

Các thuốc chống loạn thần được sử dụng để điều trị tất cả các thể của TTPL cũng như ý tưởng loạn thần trong loạn thần tổn thương thực thể não, sảng và sa sút trí tuệ, loạn thần do thuốc, trầm cảm loạn thần và hưng cảm. Chúng cũng có hiệu quả đối với rối loạn Tourette. Các thuốc này còn làm giảm nhanh chóng mức độ kích thích, có thể là gián tiếp, cải thiện dần quá trình xã hội hoá và tư duy của người bệnh. Tỉ lệ cải thiện tốt chiếm đến 80%. Những người sau khi dùng thuốc chống loạn thần có các triệu chứng hành vi xấu đi thì có thể là một tình trạng thực tổn chưa được chẩn đoán, ví dụ nhiễm độc chống tiết cholin.

Những triệu chứng được cải thiện sau khi dùng thuốc ức chế tâm thần gồm có tăng động, thù địch, hung tính, hoang tưởng, ảo giác, bồn chồn và ngủ kém. Những trường hợp rối loạn thần cấp và có tiền sử bệnh tốt thì nhìn chung đáp ứng điều trị tốt. Nguyên nhân chủ yếu gây thất bại trong điều trị loạn thần cấp là liều dùng không phù hợp và nguyên nhân gây tái phát chủ yếu không tuân thủ chế độ điều trị.

Dạng liều và đặc điểm

Ranh giới của liều rất rộng. Ví dụ, haloperidol, 1 mg thuốc uống lúc ngủ có thể phù hợp với người bệnh cao tuổi bị sa sút trí tuệ nhẹ, trong khi đó với người bệnh TTPL cấp tính trẻ tuổi có thể dùng đến 60 mg/ngày. Liều khởi đầu 10 - 20mg/ngày là tương đối phù hợp cho hầu hết người bệnh. Để đáp ứng nhanh, có thể bắt đầu bằng dùng haloperidol, 10 mg tiêm bắp. Bằng cách này thuốc được hấp thụ nhanh và đạt nồng độ trong huyết tương cao gấp 10 lần liều tương đương. Các hiện tượng như kích động tâm thần - vận động, tư duy dồn dập, kích thích toàn thể sẽ nhanh chóng thuyên giảm. Có thể nhắc lại liều sau mỗi 3 - 4 giờ. Nếu người bệnh không đỡ, liều uống phải được thay thế bằng dùng đường ngoài tiêu hoá.

Có rất nhiều yếu tố chi phối đến quá trình hấp thụ thuốc uống. Trước hết là tiền sử có phẫu thuật dạ dày - ruột và các thuốc dùng kèm theo, ví dụ, các kháng acid (xem bảng 8 - 6). Có sự khác nhau về chủng tộc trong chuyển hoá thuốc an thần. Ví dụ, nhiều người Châu Á chỉ cần nửa liều thông thường. Khả năng sinh học cũng còn bị ảnh hưởng bởi các yếu tố khác như hút thuốc lá, kích thích enzym vi thể gan do rượu hoặc các thuốc barbiturat và các thuốc làm thay đổi enzym như carbamazepin hoặc methylphenidat. Phát hiện mức độ thuốc trong huyết tương hiện không phải là sự trợ giúp lâm sàng chủ yếu.

Sau khi đã xác định được liều/ngày, việc chia liều là không cần thiết. Hầu hết người bệnh có thể dùng một lần/ngày và thường là vào buổi tối trước khi đi ngủ. Điều này đặc biệt phù hợp khi tác dụng an thần của thuốc là để có giấc ngủ đêm tốt và tránh được những tác dụng an thần không mong muốn vào ban ngày. Risperidon là ngoại lệ, nó được chia làm hai lần/ngày. Phải đặc biệt lưu ý đối với người bệnh bị lần đầu, chỉ được giảm thuốc từ từ sau 6 tháng ổn định và kiểm soát chặt chẽ; tỉ lệ tái phát ở trường hợp này thấp hơn so với những người đã có nhiều cơn.

Bảng 8.6. Tương tác của thuốc chống loạn thần với các thuốc khác

Thuốc	Tác dụng
Các thuốc kháng acid	Giảm khả năng hấp thụ thuốc chống loạn thần
Tất cả tác nhân chống tiết cholin	Tăng tác dụng kháng cholinergic
Nhóm barbiturat	Ức chế hệ thần kinh trung ương và giảm nồng độ thuốc chống loạn thần
Carbamazepin	Giảm nồng độ thuốc an thần kinh
Cimetidin	Tăng nồng độ chlorpromazin
Chống trầm cảm ba vòng	Tăng nồng độ thuốc chống trầm cảm trong máu
Guanadrel	Tăng tác dụng giảm huyết áp
Guanethidin	Giảm tác dụng hạ huyết áp
Indomethacin	Trạng thái lơ mơ (cùng với haloperidol)
Levodopa	Giảm tác dụng chống Parkinson
Methyldopa	Giảm tác dụng hạ huyết áp
Phenytoin	Tăng nồng độ phenytoin
Propranolol	Tăng nồng độ thioridazin
Các thuốc lợi tiểu thiazid	Tăng hiệu quả hạ huyết áp
Trihexyphenidyl	Tăng nồng độ thuốc chống loạn thần

Người bệnh tâm thần - đặc biệt là những người có hội chứng paranoid - thường từ chối dùng thuốc. Trong những trường hợp này và những trường hợp không đáp ứng với thuốc đường uống, có thể sử dụng dạng tiêm tác dụng chậm enanthat và decanoat của fluphenazin (dạng decanoat có tác dụng chậm hơn một chút nhưng tác dụng phụ ngoại tháp lại ít hơn hoặc dạng decanoat của haloperidol, tiêm sâu dưới da hoặc tiêm bắp). Để đạt tác dụng của thuốc thường kéo dài từ 7 đến 28 ngày. Những người không bị phụ thuộc vào uống thuốc (hoặc dùng quá liều và kích thích nhẹ) nhìn chung chấp thuận đến chỗ bác sĩ để "bắn" thuốc. Liều thông thường của những chế phẩm fluphenazin tác dụng kéo dài là 25 mg/2 tuần. Liều và tần suất dùng thuốc cũng khác nhau: từ 100 mg/tuần đến 12,5 mg/tháng. Sử dụng liều nhỏ nhất có hiệu quả càng ít lần càng tốt.

Liều tiêm 25 mg/tháng fluphenazin dạng decanoat tương đương với 15 - 20 mg fluphenazin /ngày,uống. Dùng kết hợp cả benzodiazepin (ví dụ lorazepam,2 mg/ngày đường uống chia làm 2 lần) có thể làm giảm được liều thuốc ức chế tâm thần cần dùng đường uống hoặc ngoài đường tiêu hoá.

Haloperidol tiêm tĩnh mạch là loại thuốc an thần thông dụng nhất được dùng theo cách này. Thông thường được dùng ở các đơn vị điều trị tích cực trong xử trí người bệnh bị kích động, sảng. Tiêm tĩnh mạch haloperidol phải chậm, dưới 1mg/phút để hạn chế tác dụng phụ tim mạch và ngoại tháp.

Tác dụng phụ

Tác dụng phụ như an thần giảm dần từ các thuốc hoạt tính miligam thấp như chlopromazin hoặc thioridazin đến những thuốc hoạt tính miligam cao hơn như fluphenazin và haloperidol. Tuy nhiên tác dụng ngoại tháp lại tăng dần (chlorprothixen được xem là giống với chlorpromazin).

Những tác dụng phụ kháng cholinergic thường gặp nhất gồm khô miệng (điều này có thể dẫn đến uống nhiều các chất bổ dưỡng và làm tăng cân), thị lực gần bị mờ, bí đái (đặc biệt là ở nam giới nhiều tuổi có phì đại tuyến tiền liệt), đầy bụng chậm tiêu, trào ngược thực quản, tắc ruột, mê sảng và ở những người hẹp góc tiền phòng dễ bị glocom cấp. Những tác dụng phụ thần kinh tự chủ khác gồm: hạ huyết áp tư thế đứng và rối loạn chức năng tình dục - những vấn đề về đạt độ cương cứng (bao gồm cả xuất tinh ngược) và cực khoái ở nam giới (khoảng 50% số trường hợp) và ở phụ nữ (khoảng 30% số trường hợp). Chậm đạt đến cực khoái thường là một yếu tố từ chối dùng thuốc. Những thay đổi điện tim thường xuất hiện nhưng ít có những loạn nhịp rõ rệt có giá trị lâm sàng. Ở những người bệnh nhiều tuổi và người có tiền sử bệnh tim có nguy cơ thay đổi điện tim lớn hơn nhiều. Những thay đổi trên điện tâm đồ thường gặp gồm: giảm biên độ sóng T, sóng U nhô cao, đoạn ST chênh xuống và kéo dài khoảng QT. Nhìn chung những thay đổi trên điện tâm đồ không làm thay đổi phác đồ điều trị. Tuy nhiên trong một số trường hợp đặc biệt, sự thay đổi này (torsade de pointes) liên quan đến việc sử dụng haloperidol đường tĩnh mạch liều cao (thường > 100 mg/24 giờ).

Tác dụng phụ chuyển hoá và nội tiết gồm tăng cân, tăng glucose máu, thân nhiệt không ổn định (nhất là trong thời tiết nóng) và ngộ độc nước có thể do tiết hormon chống bài niệu không phù hợp.

Ở người bệnh nữ hay thấy những bất thường về tiết sữa và kinh nguyệt (trong mức độ có thể, tránh dùng thuốc chống loạn thần cho người bệnh ung thư vú bởi nguy cơ do tăng cao prolactin ở vú). Cả thuốc ức chế tâm thần và chống trầm cảm đều ức chế sự di chuyển của tinh trùng. Ít gặp vàng da do ứ mật và suy tuỷ xương, đó là những phản ứng mẫn cảm và chỉ thường xuất hiện trong vòng hai tháng đầu điều trị. Chúng giảm đi khi ngừng thuốc. Có sự nhạy cảm chéo trong các phenothiazin và phải dùng thuốc thuộc nhóm khác khi có phản ứng dị ứng.

Clozapin liên quan đến 1,6% nguy cơ mất bạch cầu hạt (ở người Do Thái Đông Âu, tỉ lệ này còn cao hơn). Chính vì vậy, khi sử dụng thuốc này cần phải xét nghiệm máu hàng tuần. Ngoài ra thuốc còn làm giảm ngưỡng co giật và nhiều tác dụng phụ khác như an thần, hạ huyết áp, tăng nồng độ enzym gan, tăng tiết nước bọt, ngừng hô hấp, tăng cân, biến đổi trên điện não và điện tim.

Dùng chlorpromazin và Thioridazin liều khá cao có nguy cơ nhạy cảm ánh sáng, bệnh li võng mạc và tăng nhiễm sắc tố. Sự xuất hiện những điểm lắng đọng melanin ở thuỷ tinh thể có liên quan đến tổng liều đã được dùng. Do vậy phải khám mắt định kì cho những người bệnh dùng thuốc dài ngày. Chưa xác định được khả năng gây quái thai do dùng những thuốc này, tuy nhiên cần phải thận trọng khi dùng thuốc, đặc biệt là trong ba tháng đầu thời kì thai nghén. Ngưỡng co giật giảm, tuy nhiên việc dùng những thuốc này vẫn an toàn đối với động kinh đã được kiểm soát bằng thuốc chống co giật

Hội chứng an thần kinh ác tính (Neuroleptic malignant syndrome - NMS)

Là một trạng thái giống căng trương lực thể hiện bằng những dấu hiệu ngoại tháp, thay đổi huyết áp, thay đổi ý thức rất cao. Hội chứng này không thường gặp nhưng là một biến chứng nghiêm trọng khi dùng thuốc an thần. Cứng cơ,vận động không tự chủ, lú lẫn, rối loạn phát âm và rối loạn ngôn ngữ xuất hiện kèm theo nhợt nhạt, không ổn định tim - mạch, sốt, sung huyết phổi và tăng tiết mồ hôi có thể dẫn đến sững sờ, hôn mê và tử vong. Nguyên nhân có thể liên quan đến nhiều yếu tố bao gồm thiếu kiểm soát liều dùng thuốc hướng thần, bệnh cảm xúc, giảm sắt huyết thanh, mất nước và tăng nhạy cảm của các receptor dopamin. Kết hợp thuốc an thần với lithium có thể làm tăng tính dễ bị công kích và khả năng này hầu như tăng cao ở người bệnh rối loạn cảm xúc. Trong hầu hết các trường hợp, những

triệu chứng xuất hiện trong vòng hai tuần đầu dùng thuốc ức chế tâm thần. Với liều lượng nhỏ các thuốc trên, hội chứng này có thể xuất hiện. Tiêm bắp cũng là một yếu tố nguy cơ. Creatinkinase tăng và tăng bạch cầu với công thức chuyển trái xuất hiện sơm trong gần một nửa số trường hợp. Điều trị phải bao gồm cả kiểm soát sốt và chống mất nước. Có thể chỉ định các chủ vận dopamin như bromocriptin 2.5 - 10 mg/ngày chia 3 lần uống; amantadin 100 - 200 mg/ngày chia 2 lần uống. Khi cần có thể dùng dantrolen 50 mg tiêm tĩnh mạch (nhưng không vượt quá 10 mg/kg/ngày) để giải toả trạng thái co cứng. Hiện tại người ta vẫn còn đang tranh luận về hiệu quả của ba thuốc này cũng như việc sử dụng các thuốc chẹn kênh calci và benzodiazepin. Liệu pháp sốc điện cũng có hiệu quả trong những trường hợp kháng điều trị. Với người có hội chứng NMS, việc sử dụng clozapin cũng tương đối an toàn và hiệu quả như thuốc ức chế tâm thần. Cần phải chẩn đoán phân biệt hội chứng này với căng trương lực gây tử vong cấp tính, tăng thân nhiệt ác tính, các hội chứng nhiễm độc thần kinh (bao gồm cả AIDS) và nhiều trạng thái khác như viêm não virus, bệnh Wilson, hội chứng chống tiết cholin trung ương và những trạng thái tăng trương lực(ví dụ, uốn ván, ngộ độc strychnin).

Chứng tăng động

Là một hiện tượng thường gặp nhất (khoảng 20% số trường hợp) và còn được gọi là triệu chứng ngoại tháp. Triệu chứng này thường xuất hiện sớm trong quá trình điều trị (và có thể vẫn còn hiện diện cả khi đã ngừng thuốc an thần). Nó cũng dễ bị nhầm là lo âu hoặc sự trầm trọng hơn của loạn thần. Điểm nổi bật của triệu chứng này là người bệnh luôn trong trạng thái vận động, ngồi xuống, đứng lên, đi đi lại lại. Hiện tượng này bao gồm cả ý định tự sát, hoặc cảm giác khiếp sợ, hoảng hốt, giận giữ hoặc dằn vặt tình dục. Mất ngủ cũng là hiện tượng thường thấy. Trong tất cả các trường hợp cần phải xem xét lại liều hoặc loại thuốc an thần đã chỉ định. Một điểm nữa cũng phải chú ý là hút thuốc lá. Nguy cơ xuất hiện tăng động ở người bệnh nữ hút thuốc sẽ tăng cao. Có thể cho dùng các thuốc chống Parkinson như trihexyphenidyl, 2 - 5 mg/ngày chia 3 lần uống, hoặc benztropin mesylat, 1 - 2 mg/ngày chia 2 lần. Trong những trường hợp kháng điều trị có thể dùng propranolol, 30 - 80 mg/ngày uống; diazepam 5 mg/ngày chia 3 lần uống hoặc amantadin 100 mg/ngày chia 3 lần uống

Rối loạn trương lực cấp tính

Thường xuất hiện sớm, mặc dù cũng đã có những thông báo về sự xuất hiện muộn ở một số trường hợp (hầu hết ở nam giới sau vài năm điều trị), những người trước đây sớm có những phản ứng loạn trương lực nặng và rối loạn khí sắc (xem phần dưới). Nguy cơ rối loạn trương lực cấp cao hơn ở những người bệnh trẻ tuổi. Những dấu hiệu phổ biến nhất gồm các cơn co cơ bất thường vùng đầu, cổ và lưỡi. Những hiện tượng khác cũng hay xuất hiện như vẹo cổ, rối loạn vận động nhãn cầu, khó nuốt, khó nhai và co cơ nhai. Co thắt thực quản rất nguy hiểm. Ít thấy những cơn co cơ ở lưng, cánh tay và chân. Có thể chỉ định diphenhydramin 50 mg tiêm bắp để giải quyết cơn cấp tính. Sau đó phải dùng benzetropin mesylat 2 mg/ngày chia 2 lần uống trong vài tuần sau, đó ngừng từ từ bởi vì có một số triệu chứng ngoại tháp cần phải sử dụng dài ngày các thuốc chống Parkinson (tất cả thuốc này đều có tác dụng gần như nhau - mặc dù trihexyphenidyl có xu hướng kích thích vừa phải và benztropin có tác dụng an thần nhẹ).

Hội chứng Parkinson do thuốc rất khó phân biệt với bệnh Parkinson ngẫu phát nhưng có thể hồi phục xuất hiện muộn hơn trong quá trình điều trị so với các triệu chứng ngoại tháp trước đó và trong một số trường hợp xuất hiện sau cả khi đã dừng thuốc an thần. Tình trạng này bao gồm những dấu hiệu điển hình của vô cảm, giảm cử động ở mặt và cánh tay (chứng mất vận động có thể rất giống với trầm cảm), đi bước ngắn và nhanh, cứng đơ, mất dáng vẻ mềm mại, run lắc. Người bệnh AIDS dễ bị tác dụng phụ ngoại tháp. Thuốc an thần hoạt tính cao thường cần dùng thêm các thuốc chống Parkinson (bảng 8-5). Phải giảm liều thuốc an thần và dùng thuốc chống Parkinson với liều lượng như trên để có thể đạt được sự thuyên giảm tức thì. Sau 4 - 6 tuần có thể ngừng các thuốc chống Parkinson mà không có những triệu chứng tái phát. Để giải quyết bất kỳ triệu chứng ngoại tháp nào có thể dùng amantadin 100 - 400 mg/ngày thay thế cho các thuốc chống Parkinson. Trạng thái căng trương lực do thuốc an thần rất giống với trạng thái sững sờ căng trương lực có co cứng, chảy nước dãi, đái dầm. Trạng thái này thường đáp ứng chậm với ngưỡng thuốc hoặc sử dụng các thuốc chống Parkinson.

Loạn vận động muộn

Là một hội chứng gồm những vận động bất thường, không chủ định và định hình của mặt, miệng, lưỡi, thân, các cánh tay, chân, xuất hiện sau vài tháng hoặc (nhiều khi) vài năm điều trị bằng thuốc an thần. Có khoảng 20 -

35% số người bệnh điều trị dài ngày bằng thuốc an thần xuất hiện hội chứng này. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng như nhiều tuổi, nhiều năm điều trị, hút thuốc lá và tiểu đường. Vôi hoá tuyến tùng cũng chiếm tỉ lệ cao ở trạng thái này, ở giới hạn này bờ 3:1. Chưa rõ sự khác nhau giữa các thuốc ức chế tâm thần trong sự phát triển hội chứng này.

Những biểu hiện sớm bao gồm vận động lưỡi theo kiểu sâu đo, khó thè lưỡi, máy cơ mặt (tic), tăng tần suất chớp mắt hoặc tăng vận động hàm. Những biểu hiện muộn bao gồm: vận động má - lưỡi - nhai, đánh môi, các cử động nhai há - ngậm mồm, rối loạn phản xạ nôn, phồng má, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn hô hấp hoặc vận động dạng múa giật ở các đầu chi (xuất hiện ở người bệnh trẻ nhiều hơn). Các triệu chứng không nhất thiết là xấu đi, cá biệt ở một số trường hợp, những triệu chứng này lại giảm đi ngay cả khi tiếp tục dùng thuốc an thần. Các rối loạn vận động không xuất hiện lúc ngủ, khi tỉnh táo có thể kiềm chế được chốc lát. Stress và sự vận động ở những bộ phận khác của cơ thể thường làm tình trạng xấu đi.

Cần phải phân biệt các dấu hiệu sớm của rối loạn vận động với dấu hiệu có thể hồi phục do lắp răng giả không vừa hoặc do các thuốc không phải loại an thần như Levodopa, chống trầm cảm ba vòng (tricyclic antidepressant - TCA), các thuốc chống Parkinson, chống co giật và các kháng histamin. Một trạng thái thần kinh khác cũng cần phải chẩn đoán phân biệt là múa giật Huntington bằng thăm khám và khai thác kỹ tiền sử.

Điều quan trọng là phòng ngừa, cần phải sử dụng lượng thấp nhất thuốc an thần để dập tắt các triệu chứng loạn thần. Cần phải phát hiện sớm các biểu hiện của loạn vận động. Khi phát hiện được các triệu chứng phải dừng ngay các thuốc chống tiết cholin và giảm từ từ thuốc an thần. Khi ngừng thuốc an thần có thể xuất hiện sụt cân và suy mòn. Trong nhiều trường hợp không được phát hiện các rối loạn vận động sẽ thuyên giảm. Không được dùng thuốc cho người bệnh cho đến khi các triệu chứng loạn thần xuất hiện trở lại và khi đó bắt đầu lại từ liều thấp, sau tăng dần cho đến khi đạt được được sự cải thiện lâm sàng. Nếu sử dụng lại thuốc an thần thì Clozapin và Olanzapin là những thuốc ít gây tái phát. Sử dụng các thuốc hỗ trợ như nhóm benzodiazepin hoặc lithium góp phần một cách trực tiếp hoặc gián tiếp kiểm soát các triệu chứng loạn thần với các liều thấp thuốc an thần. Nếu hội chứng rối loạn vận động tái xuất hiện và vẫn cần phải tiếp tục dùng thuốc an thần để kiểm soát các triệu chứng loạn thần thì cần phải có sự

chấp thuận. Tất cả các thuốc như nhóm benzodiazepin, buspiron (liều 40 - 160 mg/ngày), phosphatidylcholin, clonidin, các thuốc chẹn kênh calci, vitamin E và propranolol đều có tác dụng hạn chế trong điều trị tác dụng phụ rối loạn vận động.

B. Xã hội

Sự quan tâm của xã hội có ý nghĩa đặc biệt quan trọng đối với những người bị bệnh mạn tính, là những người có tiền sử nhập viện một vài lần, các mặt hoạt động vẫn ở mức độ thấp và những triệu chứng bệnh chưa bao giờ hết hoàn toàn. Sự hắt hủi của gia đình và thất bại trong công việc là điều thường thấy. Trong những trường hợp này, sự quan tâm chăm sóc của những nhân viên giầu kinh nghiệm tại gia đình người bệnh là điều rất quan trọng. Có mối quan hệ rất chặt chẽ giữa sự ổn định của hoàn cảnh sống và lượng thuốc ức chế tâm thần cần phải sử dụng vì môi trường tốt sẽ làm giảm kích thích và do vậy cũng làm giảm lượng thuốc cần dùng. Những nhóm tự giúp đỡ nhau cần phải được phát huy ở bất kì lúc nào có thể. Những nhóm như vậy tạo nên một mạng lưới cùng chia sẻ, học tập và hỗ trợ qua lại giúp người bệnh hội nhập với xã hội thông qua những dạng hoạt động phù hợp với họ. Phục hồi nghề nghiệp và các cơ sở giới thiệu,tư vấn nghề nghiệp (ví dụ như công ty công nghiệp thiện trí) cung cấp việc đánh giá, đào tạo và cơ hội làm việc ở những mức độ phù hợp với tình trạng sức khoẻ của người bệnh.

C. Tâm lí

Nhu cầu về liệu pháp tâm lí là rất khác nhau, phụ thuộc vào tình trạng hiện tại và bệnh sử của người bệnh. Đối với những người chỉ có một pha loạn thần duy nhất và trước đây có mức độ thích ứng tốt thì có thể chỉ định liệu pháp tâm lí củng cố nhằm hỗ trợ họ tái tích hợp những kinh nghiệm và kiến thức đã có, thấu hiểu một số vấn đề trước đây và có khả năng tự mình phát hiện sớm các dấu hiệu của stress. Với rối loạn dạng này, nếu dùng liệu pháp tâm lí chiều sâu dễ gây ra phản tác dụng. Một điều cũng rất quan trọng khác nữa là cần phải thực hiện liệu pháp tâm lí gia đình nhằm hỗ trợ cùng người bệnh giải toả stress và tăng cường các mối quan hệ với người bệnh trong việc đối phó với stress.

D. Hành vi

Các kĩ thuật hành vi (xem phần trên) thường được dùng nhiều ở các hệ thống điều trị, như các trung tâm điều trị ban ngày. Tuy nhiên cũng chẳng

có lí do gì để không kết hợp với gia đình hoặc các hệ thống điều trị khác. Có nhiều kĩ thuật hành vi được sử dụng một cách vô tình (vi dụ, củng cố dương tính như một từ, một câu khen hoặc một cái gật đầu sau một số hành vi dương tính). Tuy nhiên những kĩ thuật hành vi sẽ trở thành các công cụ mạnh nếu nó được suy nghĩ, lựa chọn một cách cẩn thận để giúp cho người bệnh học những hành vi được xã hội chấp nhận. Nghe nhạc từ cassette xách tay hoặc dùng tai nghe cũng là một trong những cách kéo chú ý của người bệnh ra khỏi ảo thính.

Tiên lượng

Ở bất kì trạng thái loạn thần nào, phần lớn những trường hợp có các triệu chứng dương tính như hoang tưởng ảo tưởng, ảo giác, đều có tiên lượng tốt khi dùng thuốc. Các triệu chứng âm tính như cùn mòn cảm xúc, xa lánh xã hội rất khó điều trị và đây cũng là nguyên nhân chủ yếu làm cho người bệnh TTPL không đạt được hiệu quả hoạt động cao . Hoàn cảnh lao động không phù hợp và thiếu liệu pháp tâm lí gia đình cũng là hai lí do khác khiến cho tiên lượng khiêm tốn ở phần lớn người bệnh TTPL. Loạn thần có liên quan tới tiền sử dùng ma tuý cũng có tiên lượng không tốt bởi lẽ hệ thần kinh trung ương đã bị tổn thương do ma tuý hoặc liên quan đến một bệnh nội khoa.

RỐI LOẠN KHÍ SẮC (TRẦM CẢM VÀ HƯNG PHẤN)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

Có mặt trong hầu hết các loại trầm cảm:

- Khí sắc giảm, từ buồn rầu cho đến cảm giác tội lỗi, không xứng đáng, vô vọng.
- Tư duy trì trệ, bao gồm cả mất khả năng tập trung chú ý, cân nhắc, ra quyết định
- Mất hứng thú, giảm sút hoạt động và giải trí
- Có những phàn nàn về cơ thể như đau đầu, rối loạn giấc ngủ, ngủ ít hoặc quá nhiều; giảm năng lượng, ăn không ngon, không có hứng thú hoạt động tình dục
- Lo âu

Có mặt trong một số trầm cảm nặng

- Trì trệ hoặc kích động tâm thần - vận động
- Hoang tưởng nghi bệnh hoặc bị truy hại
- Xa lánh các hoạt động
- Có các triệu chứng thực thể nặng, ví dụ chán ăn, mất ngủ, giảm nhu cầu hoạt động tình dục, sụt cân và nhiều phàn nàn cơ thể khác
- Ý tưởng tự sát

Có trong hưng cảm

- Khí sắc thay đổi từ sảng khoái đến trạng thái kích thích
- Rối loạn giấc ngủ
- Tăng hoạt động
- Tư duy dồn dập
- Hoang tưởng khuyếch đại
- Các triệu chứng loạn thần khác

Nhận định chung

Trầm cảm là một hiện tượng thường gặp, có khoảng 30% số người bệnh được chăm sóc ban đầu có các triệu chứng trầm cảm. Trầm cảm có thể là sự biểu hiện cuối cùng của: (1) các yếu tố di truyền (rối loạn chức năng dẫn truyền thần kinh), (2) những vấn đề phát triển tâm thần (khuyết tật nhân cách, các sự kiện thời thơ ấu) hoặc (3) stress tâm lí (li hôn, thất nghiệp). Nó thường xuất hiện dưới dạng phàn nàn cơ thể khi các triệu chứng âm tính tiến triển. Nếu phiền muộn và buồn bã là những phản ứng bình thường đối với một sự mất mát nào đó thì trầm cảm lại không phải như vậy. Người bệnh có nỗi phiền muộn thì mong muốn tạo ra sự thông cảm, chia sẻ của thầy thuốc. Ngược lại, trầm cảm tạo ra sự thất vọng và kích thích ở thầy thuốc. Phiền muộn kèm theo tính tự trọng còn nguyên vẹn, trong khi đó trầm cảm lại làm nổi lên cảm giác tội lỗi và không xứng đáng.

Hưng cảm cũng thường kết hợp với trầm cảm và có thể xuất hiện riêng lẻ hoặc trong chu kì cùng với trầm cảm.

Biểu hiện lâm sàng

Nhìn chung có bốn dạng trầm cảm với những triệu chứng tương tự trong mỗi dạng.

A. Rối loạn thích ứng kèm theo trầm cảm

Trầm cảm có thể xuất hiện với góc độ là một phản ứng đáp lại tác động gây stress nào đó hoặc một tình huống cuộc sống nặng nề, thường là sự mất mát của bản thân: mất người thân (phản ứng phiền muộn), li hôn v.v...; khủng hoảng tài chính (nguy khốn) hoặc mất vai trò đã có như cần cho mọi người. Giận dữ thường đi kèm theo mất mát và sau đó lại thường chuyển thành cảm giác tội lỗi. Rối loạn này thường xuất hiện trong khoảng thời gian 3 tháng của tác nhân gây stress và tạo ra những tổn thiệt đáng kể trong các hoạt động nghề nghiệp và xã hội. Các triệu chứng từ buồn nhẹ nhàng, lo âu, kích thích, lo lắng, kém tập trung, chán nản và các phàn nàn cơ thể cho đến những triệu chứng nặng của nhóm tiếp theo.

B. Rối loạn trầm cảm

Các phân nhóm gồm những pha trầm cảm chủ yếu và loạn khí sắc

1. Pha trầm cảm chủ yếu (ví dụ, rối loạn đơn cực - nội sinh sầu uất)

Là một giai đoạn của trầm cảm nặng, có thể xuất hiện bất cứ lúc nào. Nhiều người nghĩ đến nguyên nhân của nó là những lệch lạc về sinh lí và chuyển hoá. Phàn nàn của người bệnh cũng rất khác nhau nhưng thườnng bao gồm mất hứng thú (mất khoái cảm), xa lánh các hoạt động và cảm giác tội lỗi cho đến không tập trung chú ý, rối loạn một số chức năng nhận thức, lo âu, mệt mỏi triền miên, cảm giác không xứng đáng, các phàn nàn cơ thể (những phàn nàn cơ thể không thể xác định được thường là sự thể hiện của trầm cảm) và mất hứng thú tình dục. Thay đổi chu kì ngày đêm cũng thường gặp. Các dấu hiệu thực vật cũng thường xuất hiện như mất ngủ, chán ăn kèm theo sút cân và táo bón. Đôi khi cũng có kinh động nặng và ý tưởng loạn thần (tư tưởng paranoid, hoang tưởng cơ thể). Những triệu chứng này thường gặp hơn trong trầm cảm thời kì sau mãn kinh. Các triệu chứng paranoid bao gồm những nghi ngờ chung cho đến những ý tưởng hoang tưởng. Hoang tưởng cơ thể thường xoay quanh cảm giác nguy cơ bị huỷ diệt hoặc ý tưởng nghi bệnh (ví dụ, cơ thể thối mục cùng với bệnh ung thư). Ít khi gặp ảo giác.

2. Rối loạn khí sắc

Là một rối loạn trầm cảm mạn tính. Những tiêu chuẩn cho chẩn đoán rối loạn này là buồn rầu, mất hứng thú và xa lánh các hoạt động trong thời gian trên 2 năm diễn ra dai dẳng. Nhìn chung các triệu chứng là nhẹ hơn nhưng kéo dài hơn so với pha trầm cảm điển hình.

3. Rối loạn trầm cảm không xác định

Nhóm này bao gồm một số phân nhóm nhỏ. **Trầm cảm không điển hình** gồm có các triệu chứng như ngủ nhiều, ăn nhiều, trạng thái lờ đờ như ngái ngủ tăng khả năng phản ứng. Những người bệnh này cần phải được chẩn đoán phân biệt với những rối loạn lưỡng cực. **Rối loạn cảm xúc theo mùa** (Seasonal affective disorder - SAD) là sự rối loạn nhịp thời gian, thường xuất hiện vào mùa đông và người ta cho rằng hiện tượng này là do giảm tiếp xúc với ánh sáng đủ quan phổ. Những triệu chứng thường gặp gồm thèm ăn chất bột, lờ đờ như ngái ngủ, nói nhiều và ngủ nhiều. **Rối loạn cảm xúc trước hành kinh** thường có các triệu chứng trầm cảm trong pha cuối (hoàng thể) của chu kì kinh nguyệt và có thể kéo dài hàng năm.

Rối loạn trầm cảm trước và sau khi đẻ thường xuất hiện trong vòng từ hai tuần đến 6 tháng sau khi đẻ. Hầu hết phụ nữ (lên đến 80%) đều phải trải qua những biến đổi cảm xúc ở mức độ nhẹ vào giai đoạn sau khi đẻ. Đối với một số trường hợp (10 - 15%), các triệu chứng này nặng hơn và giống với những triệu chứng gặp ở trầm cảm nặng, kèm theo tăng chú ý đến trẻ sơ sinh (ý nghĩ ám ảnh về gây tổn thương hoặc không có khả năng chăm sóc con). Khi những triệu chứng loạn thần xuất hiện (thường liên quan đến sự thiếu ngủ), hành vi trở nên thất thường, có những triệu chứng giống với hưng cảm. Loạn thần sau đẻ có tỉ lệ thấp hơn nhiều (< 2%), thường xuất hiện trong 2 tuần đầu và cần được xử lí từ sớm và tích cực. Khả năng dễ bị tổn thương sinh học do những thay đổi hormon và các tác nhân tâm lí gây stress là những nguyên nhân chính. Tỉ lệ xuất hiện pha thứ hai chiếm 25% và có thể giảm xuống bằng điều trị dự phòng.

C. Rối loạn lưỡng cực

Rối loạn lưỡng cực (các pha hưng cảm và trầm cảm) và những pha hưng cảm riêng rẽ thường xuất hiện sớm hơn (ở trước tuổi 20 hoặc những năm đầu tuổi trưởng thành) so với những pha trầm cảm đơn độc.

1. Pha hưng cảm

Là sự thay đổi cảm xúc được đặc trưng bằng phấn kích kèm theo tăng hoạt động, tăng kích thích, các ý tưởng diễn ra nhanh chóng, dồn dập, dễ sao lãng và ít có nhu cầu ngủ. Hăng hái quá mức và hành vi phấn khích lúc đầu dường như lôi cuốn được người khác nhưng tính kích thích, cảm xúc không ổn định dễ dàng chuyển sang trầm cảm, hành vi xâm kích dần dần

dẫn đến những khó khăn trong các mối quan hệ với người khác. Có những việc làm mà sau đó lại hối tiếc ví dụ tiêu sang, xin thôi việc, cưới vội vàng, quan hệ tình dục, hành vi phô trương, sự xa lánh của bạn bè hoặc gia đình. Những pha hưng cảm không điển hình có thể có hoang tưởng giầu sang, ý tưởng paranoid, ảo thanh thường liên quan đến tri giác khuyếch đại. Các pha thường xuất hiện một cách đột ngột (đôi khi trước đó có stress) và có thể kéo dài từ vài ngày đến vài tháng. Thường có xu hướng đạt đỉnh điểm vào mùa xuân và mùa hè. Nhìn chung, các pha hưng cảm ngắn hơn những pha trầm cảm. Trong hầu hết các trường hợp, pha hưng cảm chỉ là một phần của rối loạn lưỡng cực (hưng - trầm cảm). Những người bệnh mà trong một năm có trên bốn chu kì liên tục, không thuyên giảm còn được gọi là "chu kì nhanh" (lạm dụng thuốc, đặc biệt là cocain có thể giống với chu kì nhanh). Những người bệnh này có tỉ lệ nhược giáp cao. Khác với những người bệnh TTPL, người bệnh hưng cảm sử dụng có hiệu quả hơn những thủ đoạn liên nhân cách và cũng nhạy cảm hơn đối với những thủ đoạn của người khác, biết cách lợi dụng điểm yếu và khả năng chịu đựng của người khác để làm lợi cho mình. Sự sáng tạo cũng tương quan dương tính với các rối loạn khí sắc. Tuy nhiên thực hiện những công việc tốt nhất thường ở khoảng giữa của hai pha hưng cảm và trầm cảm.

2. Rối loạn cảm xúc chu kì

Là một rối loạn cảm xúc có những pha trầm cảm và hưng cảm nhẹ. Các triệu chứng phải kéo dài ít nhất hai năm và phải nhẹ hơn các triệu chứng xuất hiện ở các pha trầm cảm hoặc hưng cảm. Rất ít khi các triệu chứng này chuyển hoàn toàn sang pha trầm cảm hoặc hưng cảm. Khi đó thì có thể được xếp vào rối loạn lưỡng cực.

D. Rối loạn cảm xúc thứ phát do bệnh hoặc do thuốc

Bất kì một bệnh nào đó dù nặng hay nhẹ đều có thể gây ra trầm cảm. Các tình trạng bệnh như viêm khớp dạng thấp, xơ cứng rải rác, bệnh tim mạn tính dễ gây ra trầm cảm hơn là những bệnh khác. Những biến đổi hormon đóng vai trò rõ rệt trong một số trạng thái trầm cảm. Những mức độ khác nhau của trầm cảm xuất hiện vào những thời điểm khác nhau của rối loạn TTPL, bệnh thần kinh trung ương và trạng thái tâm thần thực tổn. **Phụ thuộc rượu** thường cũng kèm theo trầm cảm nặng.

Khi dùng reserpin có thể xuất hiện kiểu trầm cảm do thuốc kinh điển cả về lâm sàng và hoá thần kinh. Các corticosteroid và thuốc uống ngừa thai đều có thể gây ra những biến đổi cảm xúc. Các thuốc ha huyết áp như methyldopa, guanethidin và clonidin có liên quan đến sự phát triển các hội chứng trầm cảm cũng như các thuốc digitalin và thuốc chống Pakinson (ví dụ, levodopa). Các thuốc chẹn beta cũng có vai trò trong bệnh trầm cảm; tuy nhiên, người ta cũng chưa xác định được rõ liệu các thuốc chẹn beta không tan trong mỡ ít liên quan hơn so với các thuốc chẹn beta đến trầm cảm hay không. Rất ít khi các thuốc Disulfiram và kháng cholinesterase có liên quan đến những triệu chứng trầm cảm. Tất cả các thuốc kích thích khi bị dừng đều gây ra hội chứng trầm cảm. Rượu, các thuốc an thần, thuốc phiện cũng như hầu hết các thuốc gây ảo giác đều gây trầm cảm và thật nghịch lí là lại thường được dùng để điều trị trầm cảm.

Chẩn đoán phân biệt

Do trầm cảm có thể là một bộ phận của bệnh bất kì - dù rằng triệu chứng là phản ứng hay là thứ phát - nên phải chú ý đến những vấn đề thích ứng của cuộc sống cá nhân và vai trò của các thuốc (ví dụ, reserpin, corticosteroid, levodopa). Cần phải chẩn đoán phân biệt với TTPL, cơn động kinh cục bộ phức tạp, các hội chứng thực tổn não, rối loạn hoảng loạn và các rối loạn lo âu. Cũng cần phải loại trừ rối loạn tế nhị chức năng tuyến giáp.

Biến chứng

Trầm cảm càng kéo dài bao lâu thì càng dễ bị cố định hoá bấy nhiêu - đặc biệt khi có yếu tố củng cố thứ phát. Biến chứng quan trọng nhất là tự sát. Hiện tượng này thường kèm theo một số yếu tố hung tính. Tỉ lệ tự sát trong dân cư dao động từ 9 trên 100.000 dân ở Tây Ban Nha đến 20 trên 100.000 dân ở Mỹ và 58 người trên 100.000 dân ở Hungari. Ở những người trầm cảm, nguy cơ tự sát là từ 10 - 15%. Nam giới có tỉ lệ tự sát thành công cao hơn, nhất là ở nhóm người nhiều tuổi, trong khi đó ở phụ nữ ý định tự sát nhiều hơn nhưng tỉ lệ thành công thấp hơn, Tỉ lệ tự sát cũng tăng cao ở nhóm người trẻ, độ tuổi 15 - 35. Ở những người bệnh ung thư, các bệnh đường hô hấp, AIDS, chạy thận nhân tạo có tỉ lệ tự sát cao hơn. Rượu cũng là một yếu tố rất đáng kể trong nhiều trường hợp có ý định tự sát.

Dựa vào ý định tự sát, có thể chia thành bốn nhóm người chính:

(1) Những người bị quá tải bởi những vấn đề cuộc sống (sự tuyệt vọng của

những con người bình thường). Cũng phải nói thêm rằng có rất nhiều người rơi vào tình trạng này. Ở đây có sự trái ngược rất lớn: họ thực sự không muốn chết, nhưng họ cũng không muốn tiếp tục như trước. Do vậy có thể có những hành động hung tính, tự phát, không liên quan đến trầm cảm.

(2) Những người luôn có ý định kiểm soát người khác. Đó là ý đồ rất rõ ràng nhằm tiếp cận người khác để gây đau đớn hoặc kiểm soát.

(3) Những người bị trầm cảm nặng (nhóm nguy cơ cao).Nhóm này bao gồm cả các nguyên nhân ngoại sinh (ví dụ, AIDS, tỉ lệ tự sát ở những người bệnh này cao hơn 30 lần so với bình thường) và nội sinh (ví dụ,rối loạn khủng hoảng).Nhóm này cũng bao gồm cả những người có thể không được chẩn đoán là trầm cảm nhưng lại có thể chịu đựng quá mức các stress nghiêm trọng. Lo âu, hoảng loạn và sợ hãi cũng là những dấu hiệu chỉnh trong hành vi tự sát. Cần phải lưu ý đến những người dường như có sự cải thiện rõ rệt nhưng sự cải thiện đó có thể là do họ đã đi đến những quyết tự sát.

(4) Những người có bệnh tâm thần (nhóm nguy cơ cao). Họ là những người không cố gắng trình bày, giải thích thái độ, quan điểm của mình, do vậy hành vi của họ rất khó dự đoán. Họ thường tự sát thành công một khi có ý định, mặc dù về tổng thể, nhóm này chiếm tỉ lệ không cao (tỉ lệ tự sát ở những người bệnh TTPL cao gấp 10 lần so với người bình thường. Hành vi nhảy cầu tự tử là thường gặp nhất. Tuy một nghiên cứu thông báo về 100 trường hợp nhảy cầu thì 47% là người bệnh TTPL).

Mục đích đầu tiên của thăm khám tâm thần là đánh giá nguy cơ tự sát hiện tại và mức độ cần thiết để điều trị nội trú thay thế cho quản lí ngoại trú. Những cái dễ chú ý thấy dường như lại không phải là một ý định tự sát thực sự, vi dụ, uống một lượng nhỏ thuốc hoặc chất độc hoặc vết xước rõ rệt ở cổ tay; hành động theo dõi một người nào đó hoặc sớm thông báo về ai đó; một ý định nếu để ý sớm có thể nhận ra được. Rượu, cảm giác vô vọng, các tư duy hoang tưởng, mất hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn hứng thú cuộc sống hoặc không còn khả năng cảm thấy những điều thú vị đều tương quan với ý định tự sát. Một yếu tố nguy cơ khác là những ý định tự sát trước đây, tiền sử gia đình có người tự sát, bệnh nội khoa hoặc tâm thần (ví dụ, lo âu, trầm cảm, loạn thần), nam giới, tuổi già, ngẫm nghĩ về phương pháp gây rối và sử dụng thuốc (bao gồm cả sử dụng thuốc an thần hoặc rượu dài ngày), đều đóng góp một phần vào những xung động hoặc sự chuyển đổi khí sắc. Không thể điều trị có kết quả cho những người bệnh có nguy cơ tự sát nếu như họ tiếp tục dùng ma tuý.

Tốt nhất việc đánh giá trạng thái khí sắc của người bệnh cần được thực hiện theo kế hoạch và ý định hướng tới tương lai, đến những phản ứng của cá nhân đối với dự định và những suy nghĩ của người bệnh về phản ứng của người khác. Nguồn lực tức thời của người bệnh cũng cần được đánh giá đó là những người có vai trò quan trọng, cổ vũ của gia đình, hoàn cảnh nghề nghiệp, nguồn tài chính v. v ...

Nếu không có chỉ định điều trị nội trú (ví dụ, điệu bộ, ý định bột phát; xem phần trên) thì bác sĩ phải thiết lập kế hoạch điều trị hoặc hoặc quyết định chuyển viện phù hợp. Chỉ được cấp một lượng thuốc nhỏ cho những người bệnh có nguy cơ cao. Mặc dù các thuốc ba vòng và SSRI có liên quan như nhau đến rủi ro về ý định tự sát, thì nguy cơ tự sát thành công khi dùng quá liều thuốc ba vông vẫn cao hơn. Không được để súng và thuốc trong nhà của người bệnh. Cấm lái xe cho đến khi người bệnh có cải thiện tốt. Vấn đề thường xấu đi do những hậu quả kéo dài của những ý định tự sát, ví dụ, tổn thương não do thiếu oxy; bệnh lí thần kinh ngoại vi do ở lâu một tư thế gây chèn ép thần kinh và những vấn đề nội hoặc ngoại khoa như chít hẹp thực quản, rối loạn chức năng gan.

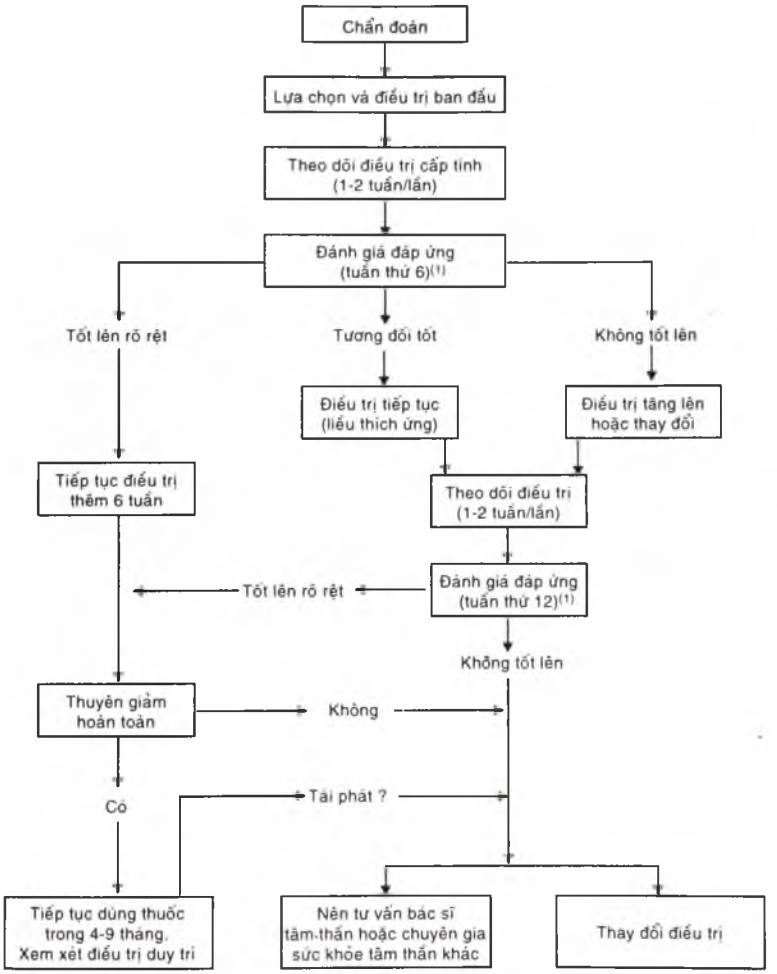
Những nguyên nhân tự thương thường gặp nhất là cắt cổ tay (và những hiện tượng khác như tự thiến, tự cắt cụt, tự khoét mắt đều liên quan đến loạn thần), có thể rất khác với ý định tự sát. Tuy nhiên kế hoạch điều trị cũng cần canh chừng ý định tự sát và phải thận trọng ngay từ đầu.

Rối loạn giấc ngủ do trầm cảm sẽ bàn tới ở phần dưới.

Điều trị trầm cảm

A. Thuốc

Thường không cần dùng thuốc đối với trầm cảm do rối loạn phản ứng, chỉ cần duy trì liệu pháp tâm lí qua đi theo thời gian. Đối với những trường hợp nặng, nhất là có những dấu hiệu và triệu chứng thần kinh tự chủ kéo dài trên vài tuần thì có thể chỉ định thuốc chống trầm cảm. Liệu pháp thuốc cũng có thể được chỉ định đối với trường hợp tiền sử gia đình ở đời thứ nhất bị trầm cảm chu yếu hoặc trong tiền sử cá nhân có giai đoạn tiền triệu chứng.



(1) Thời gian đánh giá (tuần thứ 6 và thứ 12) dựa trên những cứ liệu rất tương đối.
Khi cần thiết có thể điều chỉnh phác đồ sớm cho những người bệnh hoàn toàn không đáp ứng

Hình 8.2 : Sơ đồ điều trị trầm cảm (được phép của Cơ quan nghiên cứu và chiến lược chăm sóc sức khỏe : Trầm cảm trong chăm sóc ban đầu)

Có thể chia thuốc chống trầm cảm thành ba nhóm: (1) chống trầm cảm ba vòng (TCA) và các thuốc tương tự về lâm sàng; (2) các thuốc chống trầm cảm mới hơn bao gồm cả thuốc ức chế tái hấp thụ chọn lọc serotonin (SSRI) và bupropion, venlafaxin, nefazodon và mirtazapin; (3) các thuốc ức chế monoamin oxidase (MAO). Những thuốc này sẽ được mô tả chi tiết ở dưới. Liệu pháp sốc điện cũng có tác dụng tốt đối với mọi dạng trầm cảm và cũng nhanh chóng giải quyết những pha hưng cảm. Nó cũng rất có hiệu quả đối với trầm cảm sau đẻ. Điều trị bằng vitamin liều cao, châm cứu, ngủ điện không tỏ ra có giá trị trong bất kì trạng thái tâm thần nào.

Cần phải điều trị nội trú nếu như có hiện tượng tự sát hoặc cần phải điều trị kết hợp nhiều phương pháp.

Việc lựa chọn thuốc cần phải xem xét đến tiền sử đáp ứng trước đây (nếu có thông tin). Nếu có người thân trong gia đình đáp ứng với một thuốc cụ thể nào đó thì có thể dự đoán rằng người bệnh cũng đáp ứng với loại thuốc này. Nếu không có thông tin thì có thể lựa chọn Desipramin với liều lượng khởi đầu là 50 mg, sau tăng dần đến 150mg/ngày, hoặc Sertralin, 50 mg/ngày để thử toàn diện. Việc thử thuốc cần phải được theo dõi chặt chẽ, cứ mỗi 1 -2 tuần cho đến tuần thứ sáu. Nếu tốt, thuốc có thể được dùng trong 6 - 12 tháng với liều lượng đầy đủ trước khi giảm liều. Những nghiên cứu mới đây cho rằng cần phải dùng liều đầy đủ thuốc chống trầm cảm vô hạn định đối với những người đã có hơn hai pha sau tuổi 40 hoặc một pha sau tuổi 50. Nếu đap ứng không phù hợp mặc dù chẩn đoán đã được xác định và liều thuốc phù hợp thì có thể dùng thử thuốc nhóm khác (ví dụ, Fluoxetin). Nếu thuốc thứ hai cũng không thành công nên xem đến lithium (ví dụ, 600 - 900 mg/ngày) hoặc chế phẩm tuyến giáp (ví dụ, Liothyronin, 25 µg/ngày). Điều trị rối loạn khí sắc cũng theo cách này. Cơ quan nghiên cứu và chiến lược chăm sóc sức khoẻ đã đưa ra những hướng dẫn thực hành lâm sàng dạng sơ đồ quyết định điều trị (hình 8 - 2).

Có thể điều trị trầm cảm loạn thần bằng cách kết hợp thuốc ức chế tâm thần như perphenazin và thuốc chống trầm cảm như SSRI với liều thông thường.

Với trầm cảm không điển hình (bao gồm cả SAD) thì có thể dùng thuốc ức chế MAO hoặc thuốc mới như SSRI cũng cho kết quả tốt. Có thể dùng liệu pháp quang học trong SAD.

Các thuốc kích thích như dextroamphetamin (5 - 30 mg/ngày) và methylphenidat (10 - 45 mg/ngày) có thể phục hồi các hứng thú trong một

đợt điều trị trầm cảm ngắn ngày ở các bệnh nội khoa và lão khoa. Tỉ lệ hiệu quả của nó đạt đến 50 - 60 %, thấp hơn một chút so với các thuốc khác. Các thuốc kích thích có điểm đáng chú ý là bắt đầu tác dụng nhanh (vài giờ) và ít tác dụng phụ (nhịp tim nhanh, kinh động) ở hầu hết người bệnh. Liều thường được chia làm hai lần, dùng sớm trong ngày (ví dụ 7 giờ sáng và trưa) để tránh ảnh hưởng đến giấc ngủ. Những thuốc này còn được dùng như thuốc bổ trợ trong trầm cảm kháng điều trị.

Thận trọng: Người bệnh trầm cảm có thể có ý nghĩ tự sát, do vậy cần phải kiểm soát được thuốc cấp cho họ. Các thuốc ba vòng cũ có chỉ số điều trị hẹp và một trong các ưu thế của thuốc mới là giới hạn an toàn rộng hơn. Trong tất cả các trường hợp quản lí được đối với trạng thái trầm cảm, cần phải luôn chú ý đến giảm thiểu nguy cơ tự sát.

1. Các thuốc chống trầm cảm ba vòng và những thuốc tương tự về lâm sàng

Đã nhiều năm nay những thuốc này là trụ cột trong liệu pháp thuốc đối với trầm cảm. Chúng cũng có hiệu quả trong điều trị những rối loạn hoảng loạn, các hội chứng đau và trạng thái lo âu. Ngoài ra một số thuốc trong nhóm này còn có tác dụng điều trị rối loạn ám ảnh - cưỡng chế (Clomipramin), đái dầm (imipramin), trầm cảm loạn thần (moxapin) và hạn chế thèm thuốc trong trạng thái cai cocain (desipramin).

Điểm nổi bật của thuốc chống trầm cảm ba vòng thể hiện ở những sự giống nhau hơn là những sự khác nhau giữa chúng. Sự đáp ứng lâm sàngcó thể xuất hiện chậm đến vài tuần. Do vậy không nên tăng liều nhanh một phần là vì các tác dụng phụ, còn một phần là do các tác động dẫn truyền thần kinh ở đây. Chúng ảnh hưởng đến cả sự tái hấp thụ serotonin và norepinephin; một số thuốc có tác dụng chủ yếu trên tai bắt giữ serotonin còn các thuốc khác lại chủ yếu tác động trên hệ dẫn truyền thần kinh norepinephrin.Những người bệnh nhận cùngliều thuốc lại khác nhau rõ rệt về mức thuốc trị liệu đạt được ở người nhiều tuổi thường cần liều thấp hơn và việc xác định rõ nồng độ thuốc trong huyết tương cũng có giá trị nhất định khi đáp ứng lâm sàng tỏ ra thất vọng. Nortriptylin thường có hiệu quả khi nồng độ huyết tương ở trong khoảng từ 50 -150 ng/ml; impramin: 200 - 250 ng/ml còn desipramin ở nồng độ 100 - 250 ng/ml. Nồng độ trong máu cao không hiệu quả hơn nồng độ trung bình, thậm trí có thể còn phản tác dụng (ví dụ, gây ra trạng thái sảng, co giật). Người bệnh có tác dụng phụ đường tiêu hoá thì

cần phải theo dõi mức thuốc trong huyết tương để đánh giá mức độ hấp thu thuốc. Hầu hết các thuốc chống trầm cảm ba vòng được dùng một lần trong ngày, trước khi đi ngủ, bắt đầu từ liều tương đối thấp (25mg nortriptylin/ngày, uống) và tăng dần cứ 25 mg trong vài ngày nếu dung nạp cho đến khi đạt được đáp ứng điều trị (như 100 - 150 mg nortriptylin) hoặc liều tối đa nếu cần (150 mg nortriptylin). Nguyên nhân thường gặp nhất của thất bại điều trị là điều trị thử không đầy đủ. Điều trị đầy đủ bao gồm dùng liều tối đa hàng ngày, trong ít nhất 2 tuần và tốt hơn là 4 tuần. Để đạt được liều tối đa phải mất khoảng 6 tuần. Do những tác dụng phụ an thần và kháng cholinergic, nên cần bắt đầu clomipramin ở liều thấp (25 mg/ngày, uống) và tăng chậm trong các liều nhỏ tới 100 mg/ngày, giữ ở mức này trong vài ngày, sau đó tăng từ từ, nếu cần thiết có thể lên đến 250 mg/ngày. Nếu dùng bất kì một loại thuốc nào giống TCA trong điều trị rối loạn hoảng loạn thì phải bắt đầu từ liều rất thấp (ví dụ, 10 - 25 mg/ngày) và cũng phải tăng chậm.

Các thuốc chống trầm cảm ba vòng có tác dụng phụ kháng tiết cholin ở những mức độ khác nhau (100mg amitriptylin tương đương với 5 mg atropin). Do vậy phải thận trọng với tác dụng phụ này ở nam giới nhiều tuổi có tăng sản tuyến tiền liệt. Tác dụng kháng tiết cholin còn ảnh hưởng xấu đến những vấn đề nội khoa khác như cảm nhiệt, những vấn đề về răng do chứng khô miệng. Giảm huyết áp tư thế đứng cũng thường gặp, thậm trí có thể không thuyên giảm theo thời gian. Đây cũng là vấn đề chính của phụ nữ cao tuổi bị loãng xương, họ có thể bị gãy xương vùng chậu sau một cú ngã. Tác dụng kháng cholinergic của TCA cũng còn ảnh hưởng đến hoạt động của tim, trực tiếp làm yếu cơ tim (tác dụng giống Quinidin), can thiệp vào các nơron adrenergic. Những yếu tố này có thể làm thay đổi mức độ, nhịp và mức co bóp, đặc biệt đối với những người bệnh có bệnh tim trước đó, ví dụ như bloc nhánh hoặc cả hai nhánh. Những thay đổi điện tâm đồ từ thay đổi lành tính đoạn ST và sóng T, nhịp xoang nhanh cho đến loạn nhịp nặng và phức tạp cần phải có sự điều chỉnh thuốc. Do các thuốc TCA có tác dụng chống loạn nhịp cấp I nên phải dùng thận trọng đối với những người bị bệnh thiếu máu cục bộ ở tim hoặc loạn nhịp tim. Các thuốc SSRI hoặc những thuốc chống trầm cảm không điển hình có thể là sự lựa chọn ban đầu tốt hơn cho những người bệnh dễ có cơn (ví dụ, tiền sử có chấn thương sọ não, cai rượu). Ngoài ra cũng còn hay gặp mất nhu cầu tình dục và rối loạn cương cứng xuất tinh và cực khoái và có thể không thực hiện chế độ điều trị. Trazodon ít khi gây cương đau dương vật, nếu có thì cần phải điều trị trong vòng 12 giờ (epinephrin 1 : 1000 tiêm thẳng vào thể hang). Cũng rất ít khi gặp các biến chứng khác như sảng,

kích động và hứng cảm. Dừng đột ngột một số thuốc này có thể gây ra "phản tiết cholin", thể hiện ở đau đầu và nôn mửa kèm theo đau bụng. Dùng quá liều các thuốc ba vòng thường gây ra hậu quả nghiêm trọng bởi lẽ chỉ số điều trị hẹp và các tác dụng giống quinidin.

2.SSRI và các thuốc chống trầm cảm không điển hình

Ưu điểm lớn nhất của các loại thuốc này là chúng không gây ra các tác dụng phụ về tim mạch hoặc kháng cholinergic hoặc làm tăng cân rõ rệt như các thuốc ba vòng.

Các thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc serotonin(SSRI) bao gồm fluoxetin, sertralin paroxetin và fluvoxamin. Các thuốc chống trầm cảm không điển hình gồm có, bupropion có tác dụng thông qua hệ dẫn truyền thần kinh dopamin; venlafaxin,thuốc ức chế tái hấp thu của serotonin và norepinephrin; nefazodon, thuốc phong toả tái hấp thụ serotonin và ức chế các receptor sau xinap 5 - HT2 ; và mirtazapin chẹn có lựa chọn các receptor adrenalin anpha 2 trước xinap và tăng cường dẫn truyền cả serotoninergic và noradrenergic. Tất cả các thuốc này đều có hiệu quả trong điều trị trầm cảm cả dạng điển hình và không điển hình. Các thuốc SSRI còn có hiệu quả trong điều trị các hưng cảm, chứng ăn vô độ và các rối loạn ám ảnh, cưỡng chế, trong khi đó bupropion có thể có một số tác dụng đặc biệt trong điều trị rối loạn lưỡng cực chu kỳ nhanh. Thuốc không có tác dụng rõ rệt trong một số hội chứng đau như các thuốc ba vòng, mặc dù venlafaxin có thể có một số tác dụng trong điều trị đau bệnh lý thần kinh.

Hầu hết thuốc của nhóm này đều có xu hướng tăng hoạt động và cần phải dùng vào buổi sáng để tránh gây mất ngủ. Tuy nhiên, một số người có thể dùng thuốc an thần thì nên dùng thuốc vào lúc đi ngủ vì phản ứng này thường gặp với các thuốc như paroxetin, fluvoxamin và mirtazapin đều có chung tác dụng như trên.

Các thuốc SSRI có thể được dùng một lần/ngày. Bupropion thường được dùng 3 lần/ngày, nefazodin và venlafaxin thường được dùng 2 lần/ngày. Hiện nay bupropion và renlafaxin đã có dạng giải phóng chậm. Đây thường là sự đáp ứng chậm. Ví dụ fluoxetin cần đến 2 - 6 tuần mới có tác dụng trong trầm cảm, 4-8 tuần mới có hiệu quả trong rối loạn hoảng loạn và 6-12 tuần trong điều trị rối loạn ám ảnh cưỡng chế. Đối với trầm cảm, liều khởi đầu (10 -12 mg) là liều thông thường hàng ngày, trong khi đối với rối loạn ám ảnh cưỡng chê có thể dùng đến 80 mg/ngày.

Một số người bệnh, nhất là những người nhiều tuổi, có khả năng dung nạp được và có hiệu quả ở liều thấp 10 mg/ngày. Những thuốc SSRI khác (sertralin, paroxetin, fuvoxamin) có thời gian bán huỷ ngắn hơn và ít ảnh hưởng đến các enzym gan làm giảm tác động của thuốc trên chuyển hoá các thuốc khác (không làm tăng nồng độ huyết thanh, các thuốc khác nhiều như fluoxetin). Thời gian bán huỷ ngắn cũng cho phép nhanh chóng loại bỏ tác dụng phụ bất lợi nếu có. Venlafaxin có khuynh hướng hiệu quả hơn ở liều cao trên 200 mg/ ngày, mặc dù ở một số người bệnh đáp ứng với liều 75 mg/ngày.

Tác dụng phụ thường gặp của tất cả những thuốc này là đau đầu, buồn nôn, ù tai, mất ngủ và kích thích. Với thuốc SSRI thường gặp hiện tượng nằm ngồi không yên. Các triệu chứng ngoại tháp khác (ví dụ rối loạn trương lực) ít xuất hiện ngoại trừ trong trạng thái cai thuốc. Ngoài ra các thuốc SSRI còn gây ra các tác dụng phụ rất thường gặp trong hoạt động tình dục như liệt dương, phóng tinh ngược và rối loạn cực khoái.

Có thể uống cyproheptadin 4 mg trước khi quan hệ tình dục để hạn chế mất cực khoái do thuốc. Sử dụng bupropion phụ trợ (75-150 mg/ngày) cũng có thể hạn chế những tác dụng phụ trong hoạt động tình dục. Từ những nghiên cứu trước đây ở người bệnh ăn vô độ, người ta cho rằng bupropion có liên quan đến việc gây ra cơn động kinh. Các thuốc SSRI là các chất phong toả tái hấp thu serotonin mạnh. Do vậy nếu dùng liều cao hoặc kết hợp với các chất ức chế MAO khác, bao gồm cả các thuốc chống parkinson như selegilin, có thể gây ra " Hội chứng serotonin ". Hội chứng này thể hiện bằng co cứng, sốt cao, bất ổn thần kinh tự chủ, giật cơ, lú lẫn, sảng và hôn mê. Ở người già, hội chứng này có thể là vấn đề phức tạp. Đã có những thông báo về một số trường hợp đau thắt ngực có liên quan đến SSRI.

Mặc dù trước đây có những nghiên cứu đề cập đến khả năng SSRI gây ra co thắt mạch trong bệnh động mạch vành song con rất ít cứ liệu lâm sàng về vấn đề này. Cũng đã có một số nghiên cứu hiện nay cho rằng fluoxetin có thể có tác dụng bảo vệ tim bằng cách tấn công các cục máu đông, tuy nhiên ý nghĩa thực tiễn lâm sàng của nghiên cứu này vẫn còn khiêm tốn.

Nghiên cứu mới đây chỉ ra rằng fluoxetin không làm tăng thêm nguy cơ tật chứng thai nhi khi nó được dùng trong thời kì người mẹ mang thai. Cả thuốc chống trầm cảm 3 vòng và fluoxetin đều có nguy cơ cao gây sảy thai. Tuy nhiên sảy thai cũng có thể liên quan đến rối loạn trầm cảm.

Venlafaxin được ghi nhận là dung nạp tốt mà không gây tác dụng phụ về tim mạch và kháng tiết cholin. Những tác dụng phụ chủ yếu là buồn nôn, kích thích, vã mồ hôi . Tuy nhiên venlafaxin cũng có thể có một số tương tác thuốc - thuốc. Do vậy cần phải theo dõi huyết áp bởi lẽ ở một số người bệnh có thể có tăng huyết áp khi tăng liều nefazodon là thuốc mới không có tác dụng kháng tiết cholin của thuốc chống trầm cảm ba vòng và trạng thái kích động do SSRI. Không nên chỉ định nefazodon với terfenadin, astemizol hoặc cisaprid. Do nefazodon ức chế các isoenzym cytochrom P450 - 3A4 ở gan nên việc sử dụng đồng thời với các thuốc khác có thể dẫn đến kéo dài QT nghiêm trọng, mạch nhanh thất hoặc tử vong.

Mirtazapin cũng là thuốc chống trầm cảm được đưa ra gần đây nhất. Những tác dụng phụ thường gặp nhất của thuốc là ngủ gà, kích thích ăn, tăng cân và chóng mặt. Cũng đã có những nghiên cứu thông báo hiện tượng mất tế bào hạt ở 2 trong số 2796 bệnh nhân. Mặc dù thuốc được chuyển hoá bởi isoenzym P450 song không phải là chất ức chế trong hệ thông này. Với những kinh nghiệm còn hạn chế, chúng tôi cho rằngmirtazapin không thể là thuốc được dùng đầu tiên. Thuốc được chỉ định dùng liều duy nhất trước khi đi ngủ, khởi đầu từ 15 mg và tăng 15mg tuần tiếp theo hoặc tuần sau đó đến 45 mg.

3.Các thuốc ức chế monoamin oxydase

Nhìn chung các thuốc ức chế MAO được dùng hiện nay như là thuốc chống trầm cảm hàng thứ ba (sau các thuốc ba vòng hoặc các thuốc mới hơn) do đó đòi hỏi phải tuân thủ chế độ ăn kiêng nghiêm ngặt (xem bảng 8 - 7). Chúng được xem như là sự lựa chọn đầu tiên để điều trị trầm cảm không điển hình (kèm theo kháng nhạy cảm) hoặc cho rối loạn hoảng loạn hay trầm cảm kháng điều trị.

Bảng 8 - 7. Các chất kiêng ăn khi dùng thuốc ức chế MAO

1. Các loại pho mat, ngoại trừ pho mat kem, pho mat trắng và sữa chua tươi
2. Các loại thịt có sử dụng men, để dài ngày, ví dụ như xúc xích Bologna, Salami (những loại xúc xích Ý N.D)
3. Đậu quả to, ví dụ như đậu Trung Quốc
4. Gan các loại
5. Thịt và các tinh chất lên men
6. Vang các loại, cônhắc, bia
7. Đậu phụ, patê tôm, dưa bắp cải

Các thuốc ức chế MAO cần phải tăng liều từ từ và có thể được dùng vào buổi sáng hoặc chiều, tuỳ theo tác dụng của thuốc đối với giấc ngủ. Thường thuốc đạt tác dụng với liều tương đối thấp (bảng 8 - 8).

Nồng độ của thuốc trong máu không phù hợp với đáp ứng điều trị Các thuốc ức chế MAO thường gây ra các triệu chứng của tụt huyết áp tư thế đứng (có thể dai dẳng) và các tác dụng thần kinh giao cảm như loạn nhịp tim, vã mồ hôi, run. Buồn nôn, mất ngủ, và rối loạn chức năng tình dục cũng là những triệu chứng thường gặp. Trazodon, 25 - 75 mg uống trước lúc đi ngủ có thể giải quyết được tình trạng mất ngủ do MAO. Tác dụng lệ thần kinh trung ương bao gồm kích động và loạn thần nhiễm độc. Chế độ ăn kiêng (bảng 8-7) và sử dụng điều độ các chế phẩm thuốc có chứa phenylpropanolamin, phenylephrin, meperidin, dextromthorphan và giả ephedrin sẽ là sự hỗ trợ tốt cho các thuốc ức chế MAO typ A (những thuốc này được bán để điều trị trầm cảm) vì việc giảm mức độ monoamin oxidase thích ứng sẽ là cho người bệnh kém dung nạp các amin ngoại lai (ví dụ, tyramin trong thực phẩm). Việc điều trị cơn tăng huyết áp do thuốc cũng giống như đối với u tế bào ưa crôm (xem chương 9). Nhưng cũng có những thông báo về sự thành công với Nifedipin, 10 mg dạng kẹo nhai và đặt dưới lưỡi sẽ làm ổn định huyết áp sau 1 - 5 phút. Kiêng dùng các loại thực phẩm và thuốc giống giao cảm (tiết adrenalin; kể trên là có tác dụng trong quá trình điều trị trong vòng 1 tháng sau khi dừng điều trị. Kết thúc điều trị bằng các thuốc ức chế MAO có thể kèm theo lo âu, kích động, giảm nhận thức và đau đầu.

Giảm liều thật từ từ và sử dụng benzodiazepin một đợt ngắn có thể cải thiện các triệu chứng.

Bảng 8.8. Các thuốc chống trầm cảm thường dùng

	Liều uống trung bình ngày (mg)	Liều tối đa /ngày (mg)	Tác dụng an thần[1]	Tác dụng kháng tiết cholin[1]	Giá thành đơn vị	Giá đợt điều trị 30 ngày (dùng liều tối đa)[2]
Các thuốc chống trầm cảm ba vòng và tương tự về lâm sàng						
Amitriptylin (Elavi)	150 - 250	300	4	4	G: 0,25 USD/150mg	15,00 USD
Amoxapin (Asendin)	150-200	400	2	2	G: 1,67 USD/100mg	200,40 USD
Clomipramin (Anafranil)	100	250	3	3	B: 1,19 USD/50mg	178,50 USD
Desipramin (Norpramin)	100-250	300	1	1	G: 1,06 USD/100mg	95,40 USD
Doxepin (Sinequan)	150-200	300	4	3	G: 0,44 USD/100mg	39,60 USD
Imipramin (Tofranil)	150-200	300	3	3	G: 0,09 USD/50mg	16,20 USD
Maprotilin (Ludiomil)	100-200	300	4	2	G: 0,76 USD/75mg	91,20 USD
Nortriptylin (Aventyl, Pamelon)	100-150	150	2	2	G: 1,46 USD/50mg	175,20 USD
Protriptylin (Vivactil)	15-40	60	1	3	B: 0,58 USD/10mg	104,40 USD
Trazodon (Desyrel)	100-300	400	4	<1	G: 0,41 USD/100mg	49,20 USD
Trimipramin (Surmontil)	75-200	200	4	4	B: 1,71 USD/100mg	102,60 USD
Bupropion (Wellbutrin)	300[3]	450[3]		<1	B: 0,88 USD/100mg	118,80 USD
Bupropion SR (Wellbutrin SR)	300	400[4]		<1	B: 1,19 USD/100mg B: 1,28 USD/150mg	71,52 USD 76,66 USD
Các SSRI và những thuốc mới khác						
Fluoxetin (Prozac)	5-40	80	<1	<1	B: 2,41 USD/100mg	289,00 USD
Fluvoxamin (Luvox)	100-300	300	1	<1	B: 2,23 USD/100mg	200,70 US
Nefazodon (Serzone)	300-600	600	2	<1	B: 1,01 USD/200mg	90,90 USD D
Paroxetin (Paxil)	20-30	50	1	1	G: 2,41 USD/20mg	154,50 USD
Sertralin (Zoloft)	50-150	200	<1	<1	B: 2,06 USD/100mg	133,20 USD
Venlafaxin (Effexon)	150-225	375	1	<1	B: 1,15 USD/75mg	172,50 USD
Venlafaxin XR (Effexor)	150-225		1	<1		
Mirtazepin (Remeron)	15-45	45	4	2	B: 2,04 USD/30mg	172,50 USD
Các thuốc ức chế monoamin oxidase						
Phenelzin (Nardil)	45-60	90			B: 0,44 USD/15mg	79,20 USD
Tranylcypromin (Parnat)	20-30	50			B: 0,50 USD/10mg	75,00 USD

Chú thích: [1] 4 = Tác dụng mạnh 1 = Tác dụng yếu
B = Biệt dược G = Thuốc gốc
[2] Giá bán lẻ (giá trung bình), đợt điều trị 30 ngày dựa trên liều tối đa (thuốc gốc khi có)
[3] Không dùng liều đơn vượt quá 150mg
[4] 200mg 2 lần/ngày

4. Thay đổi điều trị và điều trị phối hợp

Nếu sau khi thử đủ loại thuốc đã lựa chọn song vẫn không có hiệu quả điều trị thì phải xem lại chẩn đoán. Nếu sau khi xác định được rằng đợt dùng thử đã đủ mức và chẩn đoán đúng thì cần phải dùng thử thuốc nhóm khác. Cần phải có một "thời gian tẩy rửa" (thời gian nghỉ giữa hai loại thuốc). Khi chuyển dùng từ thuốc nhóm này sang nhóm khác. Điều này đặc biệt lưu ý đối với một số trường hợp, ví dụ chuyển từ thuốc ức chế MAO sang thuốc ba vòng thì phải cần 2 - 3 tuần để dừng thuốc này và bắt đầu thuốc kia. Khi cần chuyển từ SSRI sang ức chế MAO thì cần 4 - 5 tuần. Nếu chuyển từ thuốc này sang thuốc khác cùng nhóm thì không cần khoảng thời gian này, ví dụ từ amitriptylin sang desipramin cùng trong nhóm ba vòng. Thuốc này có thể giảm nhanh trong khi vẫn tiếp tục tăng liều thuốc kia. Cần phải cẩn trọng khi dùng kết hợp hai thuốc chống trầm cảm và chỉ dành cho những bệnh nhân kháng điều trị sau khi có tư vấn tâm thần.

Tuy vậy, cũng có thể chỉ định thêm thuốc chống trầm cảm với một trong ba nhóm trên nếu như đáp ứng điều trị không được như mong muốn. lithium và hormon tuyến giáp (ví dụ, 25 μg/ liothyromin/ngày) là thuốc tăng cường thường được sử dụng. lithium là thuốc tăng cường rất tốt đối với 25 - 40% bệnh nhân trầm cảm không đáp ứng với đợt thử đầy đủ thuốc chống trầm cảm. Một nửa số bệnh nhân này sẽ đáp ứng với việc bổ sung thêm lithium (600 - 900 mg/ngày) với tác dụng chống trầm cảm.

5. Liều duy trì và giảm liều

Khi các triệu chứng lâm sàng đã thuyên giảm, vẫn phải tiếp tục dùng thuốc trong vòng 12 tháng với liều duy trì có tác dụng, đó cũng thường là liều cần dùng trong giai đoạn cấp tính. Nghiên cứu mới đây cho rằng khi người bệnh ngoài 40 tuổi có hai giai đoạn hoặc ngoài 50 tuổi và có một giai đoạn thì phải duy trì vô hạn định liều dùng đầy đủ. Nghiên cứu này cho rằng cũng cần phải xem trầm cảm đơn thuần như là một bệnh mạn tính. Nếu giảm liều thuốc thì nên giảm từ từ trong vòng vài tháng, phải theo dõi chặt để phòng tái phát.

6. Tương tác thuốc

Sự tương tác thuốc với các thuốc khác được trình bày trong bảng 8-9

Bảng 8-9. Tương tác của thuốc chống trầm cảm với các thuốc khác

Thuốc	Tác dụng
Thuốc ba vòng và các thuốc chống trầm cảm không thuộc nhóm ức chế MAO khác	
Các kháng acid	Giảm khả năng hấp thụ thuốc chống trầm cảm
Các thuốc chống đông máu	Tăng tác dụng giảm prothrombin trong máu
Cimetidin	Tăng loạn thần và nồng độ thuốc chống trầm cảm trong máu
Clonidin	Giảm tác dụng hạ huyết áp.
Digitalis	Tăng nguy cơ bloc tim
Disulfiram	Tăng nồng độ thuốc chống trầm cảm trong máu
Guanadrel	Giảm tác dụng hạ huyết áp
Guanethidin	Giảm tác dụng hạ huyết áp
Haloperidol	Tăng nồng độ clomipramin
Insulin	Giảm đường huyết
Lithium	Tăng nồng độ lithium với fluoxetin
Methyldopa	Giảm tác dụng hạ huyết áp
Các thuốc kháng tiết cholin khác	Các đáp ứng kháng trên cholin càng rõ
Phenytoin	Tăng nồng độ trong máu
Procainamid	Giảm dẫn truyền tâm thất
Procarbazin	Cơn tăng huyết áp
Propranolol	Tụt huyết áp
Quinidin	Giảm dẫn truyền tâm thất
Các dẫn xuất rauwolfia	Tăng kích thích
Các thuốc an thần	Tăng an thần
Các thuốc giống giao cảm	Tăng huyết áp
Terfenadin	Sóng loạn nhịp bùng phát
Các thuốc ức chế monoamin oxidase	
Các thuốc kháng histamin	Tăng an thần
Các thuốc giống belladon	Tăng huyết áp
Dextromethorphan	Cũng giống như meperidin
Guanadrel	Tăng huyết áp
Guanethidin	Giảm huyết áp
Insulin	Giảm đường huyết
Levodopa	Tăng huyết áp
Meperidin	Tăng kích động, cơn động kinh, hôn mê, tử vong
Methyldopa	Giảm huyết áp
Pseudoephedrin	Cơn tăng huyết áp
Reserpin	Tăng huyết áp và thân nhiệt
Succinylcholin	Tăng phong bế thần kinh cơ
Sulfonylureas	Giảm đường huyết
Các thuốc giống giao cảm	Tăng huyết áp

7. Liệu pháp sốc điện (Electroconvulsive therapy - ECT).

ECT dùng dòng điện gây ra co giật thần kinh trung ương toàn thể (không cần thiết phải có cơn co giật ngoại vi). Mục đích chính của ECT là nâng cao ngưỡng co giật. Những cơn này có thể xuất hiện do nhiều yếu tố khác nhau. Sử dụng kích thích điện có độ tin cậy cao hơn, đơn giản hơn so với dùng thuốc gây co giật. Cho đến nay, cơ chế của ECT vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Tuy nhiên người ta cho rằng nó liên quan đến những đáp ứng dẫn truyền thần kinh ở màng tế bào. Khi thực hiện liệu pháp, nếu kích thích điện không đủ gây ra cơn co giật thì sẽ không có tác dụng điều trị.

Liệu pháp sốc điện điều trị rất có hiệu quả (70 - 85 %) đối với trầm cảm nặng, đặc biệt là đối với hoang tưởng và kích động thường thấy ở trầm cảm trong giai đoạn nặng. ECT cũng được chỉ định trong trường hợp không dùng được hoặc không đáp ứng thuốc chống trầm cảm. Các nghiên cứu so sánh có đối chứng về ECT trong trầm cảm nặng cho thấy nó có hiệu quả cao hơn liệu pháp hoá dược. ECT cũng có hiệu quả đối với các rối loạn hưng cảm và loạn thần trong thời kì thai nghén (khi thuốc có thể bị chống chỉ định). ECT không có hiệu quả đối với các rối loạn tâm thần phân liệt mạn tính và nói chung không chỉ định đối với các pha tâm thần phân liệt cấp tính, trừ khi thuốc không có tác dụng. Có thể dùng sốc điện trong cấp cứu với những trường hợp loạn thần cần được kiểm soát (ví dụ, sững sờ căng trương lực kèm theo những biến chứng do thuốc).

Tác dụng phụ thường gặp nhất là rối loạn trí nhớ và đau đầu. Mất trí nhớ hoặc lú lẫn thường do dùng ECT quá liều hoặc quá dày và thiếu oxy trong quá trình sốc. Hầu hết mất trí nhớ đều mang tính tạm thời, người bệnh sẽ phục hồi trí nhớ hoàn toàn sau vài tuần. Cũng đã có những nghiên cứu thông báo sử dụng lithium kết hợp với ECT sẽ dẫn đến mất trí nhớ nhiều hơn. Trước khi gây mê được dùng, thường xảy ra hiện tượng gãy cột sống và lo âu nặng. Chống chỉ định tuyệt đối là tăng áp lực nội sọ. Những chống chỉ định tương đối khác là, các rối loạn về tim, phình động mạch chủ, bệnh phổi - phế quản, huyết khối tĩnh mạch, và phải cân nhắc kĩ giữa mức độ nặng của bệnh nội khoa và yêu cầu dùng ECT. Biến chứng nặng của ECT chiếm dưới 1/1000 các trường hợp. Hầu hết những biến chứng này liên quan đến tim mạch hoặc hô hấp (ví dụ, hít phải các thành phần trong dạ dày). Cản trở lớn nhất cho việc sử dụng ECT chính là sự kém hiểu biết của người bệnh và thái độ của xã hội chưa chấp nhận kĩ thuật này.

8. Liệu pháp ánh sáng

Được dùng đối với rối loạn cảm xúc theo mùa (SAD). Bệnh nhân được tiếp xúc với nguồn ánh sáng 2500 lux ở khoảng cách 90 cm với thời lượng 2 giờ/ ngày. Người ta cũng sử dụng các thiết bị để huy động hoặc điều chỉnh cường độ ánh sáng. Giá thành của thiết bị chiếu sáng phổ toàn bộ khoảng 300 - 400 USD. Liều lượng cũng khác nhau, một số bệnh nhân lại cần tiếp xúc vào buổi sáng và đêm. Hiệu quả của liệu pháp này là làm thay đổi nhịp sinh học thông qua cơ chế melatonin.

B. Tâm lí

Những nỗ lực thực hiện liệu pháp tâm lí hầu như không có hiệu quả đối với trầm cảm nặng trong giai đoạn cấp tính. Khi thuốc đang có tác dụng phương pháp hỗ trợ để củng cố cơ chế tự vệ hiện có, động viên người bệnh trong công việc, cuốn hút họ vào các hoạt động giải trí là cần thiết khi mức độ nặng của trầm cảm giảm xuống. Nếu trạng thái trầm cảm không nghiêm trọng thì có thể thực hiện liệu pháp tâm li tích cực cũng là thời kì tốt cho sự thay đổi. Có thể sử dụng kĩ thuật thanh lọc (catharsin) đối với trạng thái giận dữ bị ức chế hoặc tự buộc tội. Trị liệu trong hoặc ngay sau giai đoạn cấp tính nên tập trung vào các kĩ thuật đối phó với phần thực hành của những lựa chọn thay thế. Khi trong trầm cảm có các yếu tố về kém tự tin hoặc tự xác định thì liệu pháp tâm lí cá nhân nên định hướng đến những cách thức tăng cường tinh tự trọng, tăng khả năng tự đánh giá và giảm sự phụ thuộc. Liệu pháp tâm lí nhận thức hướng vào những mô hình tư duy âm tính, cần được gọi là sai lệch nhận thức và dẫn đến những cảm giác trầm cảm, lo âu. Trị liệu thường gồm những công việc ở nhà như ghi nhật kí theo dõi những sai lệch nhận thức và các đáp ứng dương tính đối với chúng. Như đã đề cập ở trên, có rất nhiều nghiên cứu cho thấy sự kết hợp giữa dùng thuốc với liệu pháp tâm lí nhận thức cho kết quả cao hơn so với việc sử dụng riêng biệt từng liệu pháp. Thường hiệu quả sẽ cao hơn nếu như thuyết phục được chồng (vợ) của bệnh nhân hay những người quan trọng khác trong gia đình cùng tham gia sớm vào đợt điều trị.

C. Xã hội

Sử dụng linh hoạt các dịch vụ xã hội phù hợp có thể là điểm quan trọng chủ yếu trong điều trị trầm cảm. Do rượu thường liên quan đến trầm cảm nên việc tham gia sớm vào các chương trình điều trị, chống lạm dụng rượu

cũng là yếu tố quan trọng đảm bảo cho kết quả tiếp theo (xem lạm dụng rượu và ma tuý, phần dưới). Với người bệnh trầm cảm nặng, việc hoạch định các hoạt động trong một ngày là cực kì khó khăn. Do vậy nhiều khi rất cần phải có sự trợ giúp của gia đình, người sử dụng lao động, bạn bè nhằm động viên, khuyến khích người bệnh trong lúc họ chẳng cảm thấy hứng thú với công việc hàng ngày, vẫn muốn tách mình và chìm sâu vào trầm cảm. Sự kiên trì đưa người bệnh vào những hoạt động sẽ giúp họ thực hiện các hoạt động của cuộc sống thường ngày, tưởng chừng đơn giản song rất quan trọng với họ. Đối với một số trường hợp nặng, có thể cần đến các trung tâm điều trị ban ngày hoặc các nhóm trợ giúp đặc biệt (ví dụ, nhóm những người bị cắt bỏ vú). Cũng không có gì đáng ngạc nhiên nếu người bệnh có những vấn đề về pháp luật, tài chính và công việc cần có sự trợ giúp về việc làm và pháp luật.

D. Hành vi

Khi trầm cảm là hệ quả của chính sự buông xuôi, dang như thụ động, có thể sử dụng trò chơi đóng vai trò. Các kĩ thuật hành vi, bao gồm cả giải cảm ứng, có thể được chỉ định đối với những vấn đề như ám ảnh sợ, khi mà trầm cảm xuất hiện dưới góc độ sản phẩm kèm theo. Khi trầm cảm thường xuyên mang tính liên nhân cách, cần phải tư vấn hành vi với các thành viên trong gia đình hoặc những người khác để góp phần xoá bỏ những hành vi lệch chuẩn của người bệnh.

Điều trị hưng cảm

Các triệu chứng hưng cảm cấp tính hoặc hưng cảm nhẹ sẽ đáp ứng tốt với liệu pháp lithium sau vài ngày điều trị. Tuy nhiên người ta cũng thường dùng các thuốc an thần hoặc các benzodiazepin mạnh (Clonazepam) để xử trí kịp thời giai đoạn hưng cảm kích động hoặc loạn thần. Một số rối loạn phân biệt cảm xúc và một số trường hợp tưởng là tâm thần phân liệt nhưng có thể lại là rối loạn cảm xúc lưỡng cực không điển hình thì lithium cho hiệu quả tốt

A. Haloperidol

Các triệu chứng hưng cảm cấp tính của trạng thái kích động hoặc loạn thần có thể bắt đầu điều trị bằng Haloperidol liều uống 5 - 10 mg hoặc đường tiêm bắp với khoảng cách 2 - 3 giờ một lần cho đến khi các triệu chứng dịu xuống. Giảm liều Haloperidol một cách từ từ sau khi bắt đầu dùng lithium hoặc thuốc bình ổn cảm xúc khác (xem phần dưới).

B. Clonazepam

Là thuốc thay thế để an thần kinh như Haloperidol nhằm kiểm soát các triệu chứng hành vi cấp tính. Clonazepam có ưu điểm là không gây ra các triệu chứng ngoại tháp. Mặc dù 1 - 2 mg/ 4 -6 giờ đường uống, đã có thể có hiệu quả, song có thể cần tới 16 mg/ ngày.

C. Lithium

Với góc độ là thuốc dự phòng cho rối loạn cảm xúc lưỡng cực , lithium làm giảm rất đáng kể tần suất và mức độ nặng của các cơn hưng cảm và trầm cảm ở khoảng 70 % số người bệnh. Đáp ứng dương tính có thể tiên đoán trước nếu như tần suất các giai đoạn giảm (không quá 2 cơn/năm). Đáp ứng dương tính thường xuất hiện hơn ở những người có người thân cùng huyết thống đã có chẩn đoán cơn hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ. Những người có sự chuyển cực nhanh giữa hưng cảm và trầm cảm (ít nhất là 4 lần/năm) thường đáp ứng kém với lithium dự phòng lúc đầu nhưng sau một khoảng điều trị kéo dài, có thể có sự cải thiện hơn. Carbamazepin (xem phần dưới) cũng có tác dụng đối với nhóm này.

Đối với các trạng thái hưng cảm, đôi khi lithium cũng có tác dụng dự phòng tái phát trầm cảm đơn cực (có lẽ là rối loạn lưỡng cực chưa được chẩn đoán). lithium cũng có thể cải thiện những hành vi hung tính không điển hình và những hội chứng rối loạn kiểm soát. Liều dùng cũng như đối với rối loạn lưỡng cực. Hầu hết các bệnh nhân bị bệnh lưỡng cực có thể được điều trị dài ngày bằng lithium đơn độc, mặc dù một số vẫn phải tiếp tục hoặc ngắt quãng dùng thêm thuốc an thần chống trầm cảm hoặc carbamazepin. Những thông tin tốt nhất về lithium có thể tìm ở Trung tâm thông tin lithium (Dean Form-dation, 8000 Excelsior Drive Suite 302, Madison, WI 537171914).

Trước khi điều trị, cần phải có được đầy đủ bệnh sử và khám thực thể, công thức máu toàn phần, T4, TSH, nitơ, urê máu, creatinin huyết thanh, các chất điện giải huyết thanh, phân tích nước tiểu, điện tim ở những người bệnh trên 45 tuổi hoặc có tiền sử bệnh tim.

1. Liều lượng

Lithium carbonat thường được trình bày 300 mg/đơn vị. Đối với số ít bệnh nhân có thể cần phải dùng những đơn vị liều khác hoặc dạng trừ chậm. Có sẵn chế phẩm lithium citrat dưới dạng xirô. Liều dùng phải đảm bảo sao cho nồng độ trong máu được duy trì ở mức độ điều trị. Đối với các cơn cấp tính,

mức điều trị có thể từ 1 -1.5 meq/L. Mặc dù vẫn còn tranh luận về liều duy trì kéo dài tối ưu, song nhiều nhà lâm sàng hạ mức độ cấp tính xuống còn 0.6 - 1 meq/l để nhằm hạn chế tác dụng phụ. Liều phù hợp với yêu cầu như vậy là khá khác nhau với từng bệnh nhân. Đối với hưng cảm cấp tính, liều thường được chỉ định là 1200 - 1800 mg/ngày. Việc bổ sung các thuốc chống trầm cảm thường chỉ cần dùng nửa liều trên. Liều dùng 1 lần /ngày là phù hợp, tuy nhiên phần lớn bệnh nhân khi dùng thuốc liều chia nhỏ theo bữa ăn thì ít bị buồn nôn.

Lithium được hấp thụ một cách dễ dàng, đạt đến mức tối đa trong huyết thanh trong khoảng 1 - 3 giờ và hấp thu hoàn toàn trong vòng 8 giờ. Một nửa của lithium trong cơ thể được bài tiết trong vòng 18 - 24 giờ (95% qua nước tiểu). 12 giờ sau liều cuối cùng phải lấy máu để thử nồng độ lithium. Phải đo nồng độ lithium trong huyết thanh 5 - 7 ngày sau khi bắt đầu điều trị và sau những lần thay đổi liều.

Đối với điều trị duy trì, nồng độ lithium cần phải được đo 1 - 2 tháng / lần lúc đầu, tuy nhiên nếu bệnh nhân điều trị lâu dài đã ổn định thì có thể cứ 6 - 12 tháng / lần. Khi có bất kì tình trạng nào gây giảm thể tích máu (ví dụ, ỉa chảy, mất nước, sử dụng các thuốc lợi tiểu) thì phải kiểm tra nồng độ lithium thường xuyên hơn.

2. Tác dụng phụ

Các triệu chứng dạ dày - ruột mức độ nhẹ (dùng lithium với thức ăn , run nhẹ điều trị bằng Propanolol 20 - 60 mg/ngày, uống, chỉ khi triệu chứng dai dẳng), yếu cơ mức độ nhẹ và có thể ngủ gà ở các mức độ khác nhau là những tác dụng phụ sớm và nhất thời. Đa niệu mức độ vừa (giảm phản ứng của thận đối với hormon chống lợi tiểu) và khát nhiều (liên quan đến tăng nồng độ renin huyết tương) cũng là những tác dụng phụ thường gặp. Dùng kali cũng như dùng liều lithium 1 lần / ngày có thể hạn chế được những triệu chứng trên. Những hiện tượng thường gặp khác là tăng cân (thường do calo từ thuốc uống do chứng khát nhiều) và tăng bạch cầu không do nhiễm khuẩn.

Những tác dụng phụ khác gồm có bướu giáp (3 % ; chức năng tuyến giáp bình thường), nhược giáp (10%; dùng kết hợp lithium với iốt hoặc lithium với carbamazepin có thể cải thiện được chức năng tuyến giáp hoặc hạn chế tác nhân gây bướu giáp của thuốc), thay đổi trong test dung nạp glucose theo hướng đường cong giống đái tháo đường do thận (thường hết trong vòng 8 tuần sau khi dùng lithium), hội chứng thận hư, phù, thiếu hụt folat

và giả u tiểu não (có chỉ định về soi đáy mắt nếu như bệnh nhân phàn nàn về đau đầu hoặc nhìn mờ). Một vài trường hợp có thông báo về rối loạn vị giác (có vị kim loại), rụng tóc, liên tưởng Raynaud. Cứ 3 - 4 tháng một lần phải kiểm tra chức năng tuyến giáp và chức năng thận. Hầu hết các tác dụng phụ sẽ giảm đi khi dừng lithium; nếu còn thường thì không nghiêm trọng. Hầu hết các thầy thuốc lâm sàng điều trị nhược giáp do lithium (thường là phụ nữ) bằng hormon tuyến giáp trong khi vẫn tiếp tục dùng lithium. Ở một số bệnh nhân cũng có thể xuất hiện tăng calci máu và tăng nồng độ hormon cận giáp. Những bất thường trên điện tâm đồ chủ yếu là sóng T dẹt hoặc đảo ngược) cũng có thể gặp trong quá trình dùng lithium nhưng không đáng ngại. Có thể xuất hiện bloc xoang nhĩ, nhất là ở người nhiều tuổi. Điều đặc biệt lưu ý khi dùng lithium với các thuốc kéo dài dẫn truyền trong thất, ví dụ thuốc chống trầm cảm ba vòng. Lithium cũng làm giảm chức năng thông khí ở những bệnh nhân có tắc nghẽn đường hô hấp. Dùng riêng rẽ, lithium không có ảnh hưởng gì đến chức năng tình dục nhưng khi kết hợp với các benzodiazepin (Clonazepam ở hầu hết các bệnh nhân có triệu chứng), có thể gây ra rối loạn chức năng tình dục ở 50% bệnh nhân nam. lithium cũng có thể làm cho bệnh vẩy nến ở một số bệnh nhân trầm trọng thêm. Ở những bệnh nhân dùng lithium dài ngày có thể xuất hiện cứng hàm kiểu bánh răng (cogwheel rigidity), đôi khi có các dấu hiệu ngoại tháp khác. Lithium cũng làm bộc lộ các tác dụng phụ Parkinson của haloperidol. Dùng lithium kéo dài cũng có thể làm giảm tương đối trí nhớ và quá trình tri giác. Ở mức độ điều trị, rất ít khi có sảng do lithium. Nếu có biến chứng này thường xuất hiện ở người nhiều tuổi và có thể kéo dài vài ngày sau khi nồng độ trong huyết thanh hạ xuống mức không đáng kể. Bệnh não có thể xuất hiện ở những người bệnh dùng kết hợp lithium và thuốc an thần và ở những người có bệnh mạch máu não. Do vậy cần phải đánh giá cẩn thận những người bệnh có các dấu hiệu ngộ độc ở dưới mức độ độc trong máu .

Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng lithium lâu dài có thể ảnh hưởng xấu tới chức năng thận (xơ thận kẽ hoặc teo ống thận). Khi nồng độ creatinin trong huyết thanh tăng thì phải kiểm tra kĩ chức năng của thận. Cũng có những thông báo về hiện tượng tiểu tiện không tự chủ ở những bệnh nhân nữ liên quan đến những thay đổi trong cân bằng tiết cholin - adrenalin ở bàng quang.

Việc dùng lithium ở thời kì đầu thai nghén sẽ làm tăng khả năng xuất hiệncác dị tật bẩm sinh, đặc biệt là những dị tật Ebstein và những dị tật tim

mạch khác. Do vậy cần phải tư vấn cho bệnh nhân nữ sử dụng lithium hoặc là ngừa thai, hoặc là không dùng lithium trong thời kì mang thai theo dự định, đặc biệt trong ba tháng đầu. Những nghiên cứu mới nhất cho rằng nguy cơ của lithium trong thời kì thai nghén không đến mức như người ta vẫn nghĩ. Bản thân nguy cơ rối loạn lưỡng cực không được điều trị kéo theo nguy cơ đối với thai nghén. Cũng cần phải xem xét nuôi bộ ở những bà mẹ đang dùng lithium bởi nồng độ lithium trong sữa chỉ bằng 1/3 hoặc 1/2 so với nồng độ trong huyết thanh.

Khi nồng độ của lithium trong máu ở mức trên 2 meq/l thì thường xuất hiện ngộ độc rõ rệt. Do natrivà lithium được tái hấp thụ ở cùng vị trí trên ống lượn gần của thận, nên bất kì một lý do nào làm natri bị mất (do ỉa chảy, sử dụng thuốc lợi tiểu, tăng tiết mồ hôi quá mức) đều dẫn đến tăng nồng độ của Lithiuim. Các triệu chứng và dấu hiệu bao gồm: nôn ỉa chảy, sau đó tình trạng tồi tệ thêm do natri bị mất nhiều hơn và lithium được tái hấp thu nhiều hơn. Một số triệu chứng và dấu hiệu khác, trong đó có thể có những biểu hiện không thể hồi phục, bao gồm run, yếu cơ, lú lẫn, rối loạn phát âm, chóng mặt, múa giật, thất điều, tăng phản xạ, co cứng, mất thăng bằng, giật cơ, co giật, uốn cong người và hôn mê. Ở những người già ngộ độc sẽ nặng hơn, do vậy cần phải duy trì nồng độ lithium trong huyết thanh thấp hơn một chút. Quá liều lithium có thể do ngẫu nhiên hoặc chủ định hoặc cũng có thể do sao nhãng theo dõi.

Những bệnh nhân uống quá liều lithium hoặc nồng độ trong máu trên 2,5 meq/l thì phải gây nôn hoặc rửa dạ dày. Nếu chức năng của thận bình thường, thuốc lợi tiểu thẩm thấu hoặc dung dịch muối sinh lí sẽ làm tăng thanh thải lithium qua thận. Kiềm hoá nước tiểu cũng có tác dụng tốt bởi lẽ natri bicarbonat cũng như acetazolamid làm giảm tái hấp thụ lithium ở ống lượn gần. Aminophyllin làm tăng hiệu quả lợi tiểu bằng cách tăng tỉ lệ lọc tiểu cầu của lithium. Những thuốc tác động lên ống lượn xa không ảnh hưởng đến tái hấp thụ lithium. Khi nồng độ lithium trong máu trên 2,5 meq/l (xác định bằng mức độ lithium trong dịch não tuỷ) thì cần phải chỉ định thẩm phân máu.

3. Tương tác thuốc

Những bệnh nhân đang điều trị bằng lithium cần dùng thuốc lợi tiểu một cách thận trọng và phải có sự giám sát y tế chặt chẽ. Các thuốc lợi tiểu thiazid gây ra tăng tái hấp thụ lithium ở ống lượn gần, làm tăng nồng độ

lithium trong huyết thanh (xem bảng 8-10) và cần phải điều chỉnh liều lithium phù hợp. Khi bệnh nhân dùng hydrochlorothiazid, 50 mg/ngày thì liều lithium phải giảm 25 - 40 %. Thuốc lợi tiểu thải kali (spironolacton, amilorid, triamteren) cũng có thể làm tăng nồng độ lithium huyết thanh, do vậy cũng cần phải theo dõi chặt chẽ mức lithium. Các thuốc lợi tiểu quai (furosemid, acid ethacrynic, bumetanid) không làm thay đổi nồng độ lithium huyết thanh. Nếu sử dụng lithium cùng với các thuốc ức chế ACE thì phải giảm 50 -75 % liều của lithium để đạt hiệu quả điều trị.

D. Acid valpronic

Acid valpronic (divalproex) là thuốc chống động kinh, hoạt tính của nó ít nhất cũng có liên quan đến dẫn truyền thần kinh GABA. Nó được xem như ưu tiên số một cho việc lựa chọn điều trị hưng cảm bởi lẽ chỉ số an toàn của nó rộng hơn lithium. Điều này đặc biệt quan trọng với bệnh nhân AIDS hoặc bệnh nhân bị bệnh khác dễ bị mất nước hoặc kém hấp thụ với độ dao động của mức lithium huyết thanh rộng. Acidvalpronic còn có tác dụng tốt đối với rối loạn hoảng loạn và đau đầu migrain. Liều khởi đầu thường là 750 ng/ ngày, uống chia làm vài lần, sau được chuẩn độ để đạt mức độ điều trị trong huyết thanh. Sử dụng kết hợp với aspirin, carbamazepin, warfarin hoặc phenytoin đều có thể ảnh hưởng đến nồng độ huyết thanh. Tác dụng phụ chủ yếu là những triệu chứng dạ dày - ruột. Cần phải xét nghiệm chức năng gan và công thức máu toàn phần cũng như các tác dụng phụ đến gây quái thai.

E. Carbamazepin

Carbamazepin là thuốc chống động kinh làm ổn định hoạt tính của màng tế bào. Thuốc ngày càng được ưa dùng trong việc điều trị rối loạn cảm xúc lưỡng cực không đáp ứng với lithium (không đáp ứng, tác dụng phụ quá mức hoặc chu kì nhanh). Thuốc thường có tác dụng ở liều 800 - 1600 mg/ngày uống. Nó còn có thể được dùng để điều trị trầm cảm kháng điều trị, cai rượu, ảo giác (kết hợp với thuốc an thần) và ở những bệnh nhân có cơn hoảng loạn hoặc không thể kiểm soát được hành vi. Carbamazepin còn có tác dụng kìm hãm một số pha bùng phát (xem phần các chất kích thích) và được sử dụng để điều trị một số triệu chứng di chứng do lạm dụng chất kích thích trước đây (rối loạn stress sau sang chấn kèm theo những vấn đề về xung động kiểm soát). Tác dụng phụ liên quan đến liều gồm có an thần và thất điều. Liều uống khởi đầu 400 - 600 mg/ngày và tăng dần tới liều điều trị. Có thể gặp nổi ban ở da và giảm nhẹ số lượng bạch cầu. Ít gặp SIADH.

Các thuốc chống viêm không steroid (ngoại trừ aspirin); các thuốc kháng sinh như erythromycin, troleandomycin và isoniazid; các thuốc chẹn kênh calci như verapamil và diltiazem (nhưng không phải nifedipin); fluoxetin, propoxyphen và cimetidin đều làm tăng mức độ của carbamazepin. Carbamazepin dùng kết hợp với lithium cũng cho hiệu quả, nhiên cũng có nghiên cứu cho rằng sự kết hợp như vậy lại gây ra ngộ độc thần kinh có thể hồi phục. Carbamazepin kích thích các enzym vi thể gan, do vậy nó có thể làm giảm nồng độ của Haloperidol và viên thuốc tránh thai. Ngoài ra nó còn làm giảm mức của T4, T4 tự do và T3. Cũng đã có thông báo về các dị dạng thai nhi (như gai đôi cột sống) kèm theo thiểu hụt về tăng trưởng và chậm phát triển tâm thần. Do vậy đối với bệnh nhân dùng carbamazepin phải luôn theo dõi chặt chẽ các xét nghiệm chức năng gan và công thức máu toàn phần

Bảng 8-10. Tương tác của lithium với các chất khác

Thuốc	Tác dụng
Các thuốc ức chế ACE	Tăng nồng độ lithium
Fluoxetin	Tăng nồng độ lithium
Ibuprofen	Tăng nồng độ lithium
Indometacin	Tăng nồng độ lithium
Methyldopa	Cứng đơ, câm khẩu, co giật cơ mặt
Thuốc lợi tiểu thẩm thấu (urea, mannitol)	Tăng thải trừ lithium
Phenylbutazon	Tăng nồng độ lithium
Thuốc lợi tiểu thải kali (spironolacton, amilorid, triamteren)	Tăng nồng độ lithium
Natri bicarbonat	Tăng thải trừ lithium
Succinylcholin	Tăng thời gian tác dụng của Succinylcholin
Theophyllin, aminophyllin	Tăng thải trừ lithium
Các thuốc lợi tiểu thiazid	Tăng nồng độ lithium
Acid valproic	Giảm nồng độ lithium

F. Các thuốc chẹn kênh calci

Các thuốc chẹn kênh calci (ví dụ, verapamil) được dùng trong điều trị rối loạn cảm xúc lưỡng cực, khi các thuốc như lithium, carbamazepin hoặc acid valproic không có tác dụng. Người ta đã phát hiện ra điều này sau khi nhận thấy có nhiều thuốc dùng trong tâm thần (ví dụ, lithium, các thuốc chống trầm cảm, các thuốc an thần và carbamazepin) có hoạt tính chẹn kênh calci. Đây cũng là chứng cớ mở đầu cho quan niệm rằng những thuốc này có tác dụng trong điều trị rối loạn vận động khởi phát muộn và các cơn hoảng loạn. Verapamil có thể còn an toàn hơn lithium và carbamazepin trong thời kì thai nghén. Tuy nhiên nó có thể làm giảm khả năng co thắt tử cung và có thể dừng thuốc trước khi sinh.

G. Các thuốc chống co giật mới

Có thể bổ sung thêm hai nhóm thuốc mới vào nhóm thuốc chông co giật. Cả hai loại này đều được chỉ định đầu tiên cho điều trị kết hợp cơn co giật cục bộ. Chúng cũng có tác dụng nhất định đối với rối loạn cảm xúc kháng điều trị. Lamotrigin được xem như là một thuốc ức chế các kênh natri thần kinh và giải phóng các amino acid, glutamat và aspartat gây kích thích. Có những nghiên cứu cho rằng nó có hiệu quả đôi với trầm cảm và rối loạn lưỡng cực, bao gồm cả dạng thay đổi chu kì nhanh, cả khi dùng kết hợp cũng như khi dùng đơn lẻ. Chuyển hoá của thuốc bị ức chế khi dùng cùng với acid valproic, gấp đôi thời gian tác dụng và tăng lên bởi các thuốc làm tăng men gan như carbamazepin. Tác dụng phụ mức độ nhẹ thường gặp gồm có đau đầu, chóng mặt buồn nôn và nhìn đôi. Khoảng 10% số bệnh nhân dùng Lamotrigin có thể xuất hiện ban và khi đó phải dừng thuốc vì lamotrigin có liên quan đến hội chứng Stevens - Johnson (tỉ lệ 1/1000) và hiếm hơn là hội chứng hoại tử biểu bì nhiễm độc. Liều khởi đầu từ 25 - 50 mg/ngày và tăng chuẩn độ từ từ để hạn chế nguy cơ xuất hiện ban. Gabapentin là một thuốc chống co giật có cấu trúc liên quan với acid gama-aminobutiric (GABA), không tương tác với GABA hoặc thực thể GABA. Cơ chế tác động của nó đến nay vẫn chưa rõ ràng. Cũng có những nghiên cứu cho rằng vai trò của nó là sự kết hợp trong điều trị bệnh lưỡng cực kháng điều trị mặc dù có thông báo về sự liên quan đến đảo pha nhanh và hưng cảm nhẹ. Có thể đạt được liều hiệu quả (900 - 1800 mg/ngày chia làm ba liều nhỏ) sau vài ngày. Gabapentin được bài tiết qua thận, ít gắn protein và mức độ tương tác thuốc hẹp. Tác dụng phụ thường gặp nhất gồm có mệt mỏi, buồn ngủ và chóng mặt.

Tiên lượng

Trầm cảm phản ứng thường hạn chế thời gian và tiên lượng tốt với điều trị nếu như các yếu tố bệnh lí thích ứng cũng không đan xen vào. Các rối loạn cảm xúc đơn cực thường đáp ứng tốt với điều trị bằng thuốc thử đầy đủ.

Hưng cảm và rối loạn lưỡng cực cũng có tiên lượng tốt nếu được điều trị phù hợp.

CÁC RỐI LOẠN GIẤC NGỦ

Giấc ngủ bao gồm hai trạng thái riêng biệt được thể hiện rõ nét trên điện não đồ: ngủ cử động mắt nhanh (rapid eye morement - REM), còn gọi là giấc ngủ mơ, ngủ nghịch thường, ngủ trạng thái D và ngủ không cử động mắt nhanh (non-REM), còn được gọi là ngủ giai đoạn S và chia thành các giai đoạn 1,2,3,4 và thể hiện rõ nét trên điện não đồ. Giai đoạn 3 và 4 là giấc ngủ "delta". Mơ xuất hiện chủ yếu ở giai đoạn ngủ REM, ít khi xuất hiện ở giấc ngủ NREM.

Giấc ngủ là một hiện tượng mang tính chu kì. Có khoảng 4 hoặc 5 giấc ngủ REM trong một đêm, chiếm khoảng 1/4 giấc ngủ (1,5 - 2 giờ) Giai đoạn REM thứ nhất xuất hiện khoảng 80 - 120 phút sau khi bắt đầu ngủ và nó kéo dài chừng 10 phút. Những giai đoạn REM sau kéo dài hơn (15 - 40 phút) và chủ yếu xuất hiện ở những giờ cuối trước khi thức dậy. Hầu hết ngủ giai đoạn 4 (sâu nhất) là ở trong vài giờ đầu của thời gian ngủ.

Những thay đổi theo tuổi trong giấc ngủ bình thường gồm tỉ lệ không thay đổi giữa giấc ngủ REM và giảm đáng kể giai đoạn 3 và giai đoạn 4 của giấc ngủ cùng với việc gia tăng các giai đoạn thức giấc trong đêm. Sự thay đổi thông thường như vậy, đi ngủ sớm, ngủ ngày là những nguyên nhân chủ yếu dẫn đến phàn nàn ngày càng tăng ở những người già về hiện tượng mất ngủ. Những kiểu giấc ngủ khác nhau có thể còn do hoàn cảnh (ví dụ, sự thay đổi múi giờ sau một chuyến bay) hoặc do kiểu người (ví dụ, kiểu "chim cú" quen đi ngủ muộn và dậy muộn. Điều này có thể do sự khác nhau về "nhịp sinh học". Mất ngủ sẽ ảnh hưởng không tốt đến khả năng sáng tạo và phản ứng nhanh với tình huống mới lạ. Ít có những người lại không thích ứng được với chu kì ngủ - thức trong 24 giờ (rối loạn mất đồng bộ giấc ngủ), chu kì này có thể được tái đồng bộ khi thay đổi chế độ ánh sáng.

Có ba loại rối loạn giấc ngủ chính được bàn luận dưới đây.

1. MẤT NGỦ

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

Người bệnh có thể phàn nàn về việc khó vào giấc ngủ hoặc khó khăn trong việc duy trì giấc ngủ, có những khoảng thức giấc trong đêm hoặc thức dậy sớm hoặc kết hợp những hiện tượng đó. Những giai đoạn mất ngủ thoáng qua thường không có ý nghĩa đáng kể. Stress , cà phê, cơ thể bất ổn, ngủ ngày và đi ngủ sớm đều là các yếu tố thường gặp.

Rối loạn tâm thần thường có liên quan đến mất ngủ trường diễn. **Trầm cảm** thường kéo theo giấc ngủ đứt đoạn, giảm thời lượng giấc ngủ, giấc ngủ REM xuất hiện sớm, giấc ngủ REM chuyển sang nửa đầu của đêm, mất giấc ngủ sóng chậm - tất cả đều là những dấu hiệu không đặc trưng. Trong các **rối loạn hưng cảm,** mất ngủ là đặc điểm cơ bản nhất và là dấu hiệu sớm quan trọng của hưng cảm sắp xảy ra ở những trường hợp rối loạn lưỡng cực. Thời gian ngủ giảm kèm theo rút ngắn thời gian tiềm tàng của giấc ngủ REM và tăng hoạt động của REM. Các cơn hoảng loạn liên quan đến giấc ngủ thường xuất hiện vào thời điểm chuyển từ giai đoạn 2 sang giai đoạn 3 ở một số bệnh nhân kèm theo kéo dài thời kì tiềm tàng của giấc ngủ REM trong kiểu ngủ đi trước cơn.

Nghiện rượu có thể gây ra rối loạn giấc ngủ thứ phát của rối loạn giấc ngủ. Có xu hướng dùng rượu như là phương tiện đi vào giấc ngủ nhưng người ta không hiểu rằng chính nó lại làm phá vỡ chu kì giấc ngủ bình thường. Uống rượu nhiều, cấp tính làm giảm thời gian tiềm tàng của giấc ngủ, kèm theo giảm giấc ngủ REM ở nửa đầu của đêm. Nửa đêm về sáng, giấc ngủ REM lại tăng cùng với việc gia tăng thời lượng giấc ngủ sóng chậm (giai đoạn 3 và 4). Một hiện tượng thường gặp nữa là những giấc mơ sống động làm cho chủ thể tỉnh giấc. Lạm dụng rượu mạn tính làm tăng giai đoạn hai và giảm giấc ngủ REM(hầu hết các thuốc đều trì hoãn hoặc phong toả giấc ngủ REM), kèm theo các triệu chứng dai dẳng nhiều tháng sau khi chủ thể đã thôi uống. Cai rượu cấp hoặc các thuốc an thần khác làm chậm vào giấc ngủ và REM lùi lại cùng với hiện tượng thức giấc trong đêm.

Nghiện thuốc lá nặng (hút mỗi ngày hơn một bao) cũng gây ra khó ngủ. Hiện tượng này còn tồi tệ hơn nếu chủ thể uống cà phê. Dùng quá mức cà phê, cocain và các chất kích thích khác trước khi đi ngủ sẽ làm giảm thời lượng tổng thể của giấc ngủ - chủ yếu là NREM - kèm theo tăng thời gian tiềm tàng giấc ngủ.

Thuốc ngủ gây an thần đặc biệt là nhóm benzodiazepin là những thuốc thường được chỉ định để cải thiện giấc ngủ có xu hướng làm tăng thời lượng tổng thể của giấc ngủ, giảm thời gian tiềm tàng, giảm thời gian thức giấc trong đêm kèm theo những tác động thay đổi lên giấc ngủ NREM. Dừng thuốc gây ra những tác dụng ngược lại và điều này thúc đẩy việc tiếp tục dùng thuốc để ngăn ngừa các triệu chứng cai. Thuốc chống trầm cảm làm giảm giấc ngủ REM (kèm theo tái xuất hiện rõ nét trạng thái cai dưới dạng ác mộng) và có những ảnh hưởng khác nhau đến giấc ngủ NREM. Sự ảnh hưởng đến giấc ngủ REM có liên quan đến những thông báo rằng sự giảm sút giấc ngủ REM ở một số trường hợp trầm cảm lại tạo ra sự cải thiện nhất định.

Mất ngủ trường diễn côn liên quan đến nhiều tình trạng khác nhau, ví dụ như sảng, đau, các hội chứng rối loạn ức chế hô hấp, tăng urê máu, hen và nhược giáp. Dùng thuốc giảm đau và điều trị bệnh hợp lí sẽ làm giảm các triệu chứng cũng như là nhu cầu dùng thuốc an thần.

Điều trị

Nhìn chung có hai nhóm lớn các liệu pháp điều trị mất ngủ và chúng có thể kết hợp với nhau:tâm lí (nhận thức - hành vi) và dược lí. Trong những trường hợp rối loạn stress cấp tính, ví dụ như phản ứng đau khổ tuyệt vọng thì các biện pháp dược lí là phù hợp hơn. Tuy nhiên với mất ngủ tiên phát thì các nỗ lực ban đầu là cần dựa vào tâm lí. Điều này đặc biệt đúng với người nhiều tuổi để tránh những phản ứng xấu của thuốc. Đối với người nhiều tuổi cần phải lưu ý đến những phàn nàn mất ngủ vì theo tuổi tác giấc ngủ trở nên nông hơn và dễ bị đứt đoạn hơn. Những rối loạn nội khoa trở nên phổ biến hơn theo tuổi, có thể cũng gây mất ngủ.

A.Tâm lí

Những biện pháp tâm lí phải bao gồm giáo dục người bệnh chú ý vệ sinh giấc ngủ tốt: (1) Chỉ đi ngủ khi buồn ngủ.(2) Chỉ sử dụng buồng ngủ và giường ngủ cho ngủ và sinh hoạt tình dục.(3) Nếu sau 20 phút vẫn chưa buồn ngủ thì phải dậy và trở lại phòng ngủ khi buồn ngủ.(4) Hàng sáng phải thức dậy vào một giờ nhất định, không phụ thuộc vào thời lượng đã ngủ đêm trước. (5) Không dùng cà phê và thuốc lá, ít nhất là buổi tối, nếu như không bỏ được hoàn toàn. (6) Thiết lập chế độ luyện tập thể dục thể thao hàng ngày. (7) Không dùng rượu vì nó có thể phá vỡ giấc ngủ.(8) Sử dụng hạn chế

đồ uống buổi tối.(9) Học và thực hành các kĩ thuật thư giãn. Người thầy thuốc cần phải thảo luận với bệnh nhân nếu như họ có quan niệm sai lầm hoặc lệch lạc về giấc ngủ.

B. Thuốc

Khi những biện pháp trên không có hiệu quả thì có thể cần dùng thuốc. Các biện pháp dược lí hiện nay thường dựa vào sự an toàn của thuốc ngủ mà những thuốc này thì ít khi bị quá liều. Lorazepam (0.5 mg/đêm), temazepam (7.5 - 15 mg/đêm) và zolpidem (2.5 - 5 mg/đêm) thường có hiệu quả đối với người nhiều tuổi và có thể được chỉ định những liều lơn hơn (gấp đôi liều dùng cho người nhiều tuổi) cho những người còn trẻ. Cần phải đặc biệt chú ý đến những thuốc có tác dụng ngắn như triazolam, hoặc zolpidem bởi chúng có thể dẫn đến các pha mất nhớ nếu như dùng thường xuyên. Các thuốc tác dụng kéo dài như flurazepam (thời gian bán phân huỷ trên 48 giờ) có thể tích luỹ ở người nhiều tuổi và dẫn đến nhận thức chậm chạp, thất điều, ngã và buồn ngủ. Nhìn chung chỉ nên dùng thuốc trong một dợt ngắn, khoảng 1 - 2 tuần. Những thuốc trên có thể thay thế cho barbiturat với góc độ là thuốc ngủ bởi độ an toàn cao hơn khi quá liều và tác dụng phụ trên men gan thấp hơn. Các thuốc kháng histamin như diphenhydramin (25 mg/đêm) hoặc hydroxyzin (25 mg/đêm) cũng có thể có tác dụng đối với giấc ngủ và không gây lệ thuộc thuốc. Tuy nhiên tác dụng kháng tiết Cholin của chúng có thể gây ra lú lẫn hoặc các triệu chứng tiết niệu ở người nhiều tuổi. Trazodon là thuốc chống trầm cảm không điển hình, không gây thói quen dùng thuốc có hiệu quả đối với mất ngủ khi dùng ở liều thấp hơn liều chống trầm cảm (25 - 150 mg lúc đi ngủ). Chứng cương đau dương vật là một tác dụng phụ ít khi gặp và cũng không cần phải điều trị khẩn cấp.

Triazolam cũng được ưa dùng như thuốc ngủ bởi khoảng tác dụng rất ngắn của thuốc. Tuy nhiên do có thể gây trạng thái phụ thuộc thuốc, các phản ứng loạn thần tạm thời quên về sau và lo âu hồi ứng nên trizolam đang dần vắng bóng trên thị trường một số nước Châu Âu. Nếu phải dùng, chỉ nên chỉ định sử dụng trong một thời gian ngắn.

2.NGỦ NHIỀU

(Các rối loạn ngủ quá mức)

Ngủ nhiều là vấn đề nghiêm trọng hơn mất ngủ.

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

A. Ngừng thở khi ngủ

Đặc điểm điển hình của rối loạn này là ngừng thở ít nhất 30 lần (mỗi lần khoảng 10 giây) trong đêm. Có hai dạng chính:tắc nghẽn và trung ương. Dạng tắc nghẽn được đưa ra trong chương 8, tập I. Ngừng thở khi ngủ trung ương là do bị mất cơ chế kích thích hô hấp trong khi ngủ. Nam giới trung niên béo hoặc nhiều tuổi hơn bị tăng huyết áp cao và suy tim sung huyết là những người dễ bị mắc chứng bệnh này. Cả hai dạng này đều có thể xuất hiện đồng thời. Các triệu chứng bao gồm ngáy, ngủ không yên, ngủ ngày quá nhiều. Những hiện tượng này có thể kèm theo đau đầu, giảm trí nhớ và trầm cảm. Loạn nhịp tim (nhất là nhịp tim chậm) và những bất thường về khí máu xuất hiện trong từng pha ngủ. Bệnh nhân có xu hướng kém thích ứng và tiền sử đã có những vấn đề trong công việc. Đánh giá để chẩn đoán xác định có thể gồm kiểm tra tuyến giáp, kiểm tra tai - mũi - họng; sử dụng phương tiện ghi giấc ngủ đa kênh trong bệnh viện để ghi giấc ngủ và nhịp tim, hoạt động hô hấp và các xét nghiệm về độ bão hoà oxy. Uống rượu mức độ vừa trước khi đi ngủ ở người khỏe mạnh cũng gây ra các pha ngừng thở khi ngủ (10 - 12 lần trong đêm).

B. Cơn ngủ kịch phát

Cơn ngủ kịch phát bao gồm bộ tứ các triệu chứng (1) cơn buồn ngủ đột ngột, ngắn (khoảng 15 phút) có thể đột ngột xuất hiện trong bất kì hoạt động nào; (2) trạng thái giữ nguyên thế - đột ngột mất trương lực cơ ở các nhóm cơ nhỏ, chuyên biệt hoặc yếu cơ lan toả. Triệu chứng này có thể làm cho bệnh nhân ngã ra sàn, không có khả năng di chuyển, thường liên quan đến các phản ứng cảm xúc và thỉnh thoảng xuất hiện lú lẫn cùng với cơn động kinh; (3) liệt khi ngủ - nhão các cơ trong khi vẫn hoàn toàn tỉnh táo lúc chuyển từ ngủ sang thức và (4) ảo giác lúc ngủ. Có thể là ảo thị hoặc ảo thanh, có thể xuất hiện trước lúc ngủ hoặc trong cơn buồn ngủ. Đặc điểm điển hình của các cơn là chuyển đột ngột sang giấc ngủ REM - đây là tiêu chuẩn cần thiết để chẩn đoán. Rối loạn thường bắt đầu ở người trưởng thành khi còn trẻ, cả hai giới đều có tỉ lệ mắc như nhau, ở vào tuổi 30 giảm tính nghiêm trọng.

Điển hình của rối loạn hành vi giấc ngủ REM là mất kiểm soát vận động. Những giấc mơ bạo lực trong giấc ngủ REM có thể liên quan đến cơn ngủ kịch phát.

C. Hội chứng Kleine - Levin

Đây là hội chứng xuất hiện chủ yếu ở nam giới còn trẻ, được đặc trưng bằng những cơn ngủ nhiều, kéo dài tới hai ngày, ba hoặc bốn lần trong năm, kèm theo nói nhiều, tăng hoạt động tình dục, kích thích và lú lẫn khi tỉnh. Hội chứng này thường liên quan đến những hậu quả về thần kinh trước đó. Thường giảm sau tuổi 40.

D. Giật cơ khi ngủ

Những cử động ở chân mang tính chu kì xuất hiện trong lúc ngủ kèm theo tăng ngủ ngày, lo âu, trầm cảm và giảm nhận thức.

Điều trị. Điều trị ngừng thở khi ngủ có thể gồm các biện pháp như: giảm cân và điều hoà không khí qua mũi họng dưới áp lực liên tục trong thời gian ngủ. Điều trị ngoại khoa được bàn đến trong chương 8, tập I. Kích thích cơ hoành cũng là một giải pháp hữu hiệu đối với ngừng thở khi ngủ trung ương. Dùng Protriptylin cũng cải thiện được chứng buồn ngủ ban ngày và cung cấp oxy khi ngủ. Tuy nhiên nó lại không làm thay đổi nhiều các pha ngừng thở. Acetazolamid cũng có những hứa hẹn nhất định, có thể bằng cách tạo ra nhiễm acid chuyển hoá và làm tăng đáp ứng hơn thông CO_2 máu.

Có thể xử trí cơn buồn ngủ kịch phát bằng dùng hàng ngày các thuốc kích thích, ví dụ như dextroamphetamin sulfat 10 mg vào buổi sáng và có thể tăng liều nếu cần thiết. Imipramin, 75 - 100 mg/ngày có tác dụng điều trị chứng giữ nguyên dáng, nhưng không có tác dụng với cơn ngủ kịch phát. Đối với chứng giật cơ khi ngủ và rối loạn hành vi trong giấc ngủ REM thì có thể dùng clonazepam. Hiện tại chưa có phương thức hữu hiệu đối với hội chứng Kleine - Levin.

3. LOẠN NGỦ

(Hành vi bất thường trong khi ngủ)

Những rối loạn này chủ yếu gặp ở trẻ em hơn là ở người lớn

Phân loại và biểu hiện lâm sàng

A. Cơn khiếp sợ khi ngủ

Cơn khiếp sợ khi ngủ là những kích thích đột ngột, kinh hoàng trong khi ngủ, thường gặp ở những cậu bé và cũng có thể ở người lớn. Nó hoàn toàn

khác với cơn hoảng loạn khi ngủ. Các hiệu chứng gồm có sợ hãi, vã mồ hôi, nhịp tim nhanh, lú lẫn trong vòng vài phút và kèm theo mất nhớ chuyện này.

B. Ác mộng

Ác mộng xuất hiện trong giấc ngủ REM; cơn khiếp sợ xuất hiện ở giai đoạn 3 và 4.

C. Miên hành

Miên hành (đi trong giấc ngủ) bao gồm: đi lại hoặc có các hành vi phức tạp khi đang ngủ, kèm theo mất nhớ sự kiện này. Triệu chứng này thường chỉ gặp ở trẻ em 6 - 12 tuổi, các pha xảy ra ở giai đoạn 3 hoặc giai đoạn 4, trong phần ba đầu của giấc ngủ đêm và trong giấc ngủ REM vào những giờ cuối. Miên hành ở người nhiều tuổi có thể là dấu hiệu sa sút tâm thần. Các phản ứng đặc ứng với thuốc (ví dụ, cần sa, rượu) và các bệnh nội khoa (ví dụ, cơn động kinh cục bộ phức tạp) cũng có thể gây ra hiện tượng miên hành ở người lớn.

D. Đái dầm

Đái dầm là hiện tượng tiểu tiện không chủ ý khi ngủ ở những người thường có sự kiểm soát ý chí. Cũng giống như các hiện tượng loạn ngủ khác, đái dầm thường gặp ở trẻ em, thường vào khoảng 3 - 4 giờ sau khi ngủ song không giới hạn ở một pha ngủ đặc hiệu nào. Thường thấy lú lẫn và mất nhớ sự kiện này.

Điều trị

Có thể sử dụng nhóm benzodiazepin (ví dụ, diazepam, 5 -20 mg lúc đi ngủ) để điều trị cơn khiếp sợ khi ngủ bởi thuốc có tác dụng ức chế giai đoạn 3 và giai đoạn 4 của giấc ngủ. Miên hành cũng đáp ứng với cách điều trị này cũng với lý do như vậy. Tuy nhiên không nên bỏ qua các biện pháp an toàn đơn giản. Có thể dùng Imipramin, 50 - 100 mg lúc đi ngủ để điều trị đái dầm; tuy nhiên Desmopressin (chế phẩm hormon chống lợi tiểu) dạng khí dung đường mũi đang được ưa dùng hơn. Liệu pháp hành vi (ví dụ, chuông reo khi nệm bị ướt) cũng có thể hiệu quả.

CÁC RỐI LOẠN TẤN CÔNG

Những hành động có cân nhắc, tính toán nhằm gây tổn hại về cơ thể hoặc vật chất cho người khác. Sự kích động và quậy phá là các triệu chứng hơn là bệnh và hầu hết chúng không liên quan gì với các trạng thái bệnh lí. Các thầy thuốc lâm sàng cũng không đủ khả năng để dự báo chính xác hành vi nguy hiểm. Tuỳ theo đặc điểm dân cư, người chuẩn bị kích động thường là nam giới, tuổi dưới 25 thường từ tầng lớp kinh tế xã hội thấp, sống ở trung tâm thành phố. Các rối loạn này thường liên quan đến trầm cảm, tâm thần phân liệt, rối loạn nhân cách, hưng cảm, Paranoia, rối loạn chức năng thuỳ thái dương hoặc các trạng thái loạn thần thương tổn.

Việc sử dụng steroid đồng hoá ở một số vận động viên điền kinh cũng làm tăng nguy cơ xuất hiện các hành vi quậy phá sau này.

Ở Mỹ, một tỉ lệ đáng kể các trường hợp tử vong do quậy phá là có liên quan đến rượu. Với một lượng rượu nhỏ cũng có thể gây ra trạng thái ngộ độc bệnh lí giống như trạng thái rối loạn tâm thần thực tổn cấp tính. Các amphetamin, cocain mạnh và các chất kích thích khác cũng thường gây ra những hành vi quậy phá. Phencyclidin cũng là một loại thuốc thường gây ra những hành vi gây rối, đôi khi mang tính chất kì dị và một phần là do hạ thấp ngưỡng cảm giác đau. Rối loạn xung động thường có đặc điểm lạm dụng cơ thể, chủ yếu là của chồng (hoặc vợ) hay con cái; ngộ độc bệnh lí; sinh hoạt tình dục cưỡng bức và lái xe bạt mạng.

Những hành vi đánh đập, hành hạ trong gia đình nhiều hơn rất nhiều so với người ta nghĩ trước đây. Nhận biết được vấn đề này một phần là do sự nâng cao ý thức về quyền của phụ nữ và một phần là những người phụ nữ cũng hiểu rằng họ không được phép chấp nhận bị lạm dụng. Khoảng 20-50% các vụ giết người ở Mỹ là xảy ra trong các gia đình. Cảnh sát được gọi đến để giải quyết xung đột gia đình còn nhiều hơn tất cả các vụ hình sự khác cộng lại. Trẻ em sống trong những gia đình như vậy thường cũng trở thành nạn nhân của sự lạm dụng.

Đặc điểm chung của những người bị nghi ngờ có lạm dụng thể xác hoặc tình dục kéo dài thường là hung hãn, cô độc thù hằn, thụ động trong các mối quan hệ, cảm giác bị là "vật tế thần", không tin vào sự chân thật, phân li về cảm xúc. Họ có xu hướng thể hiện sự đau khổ tâm lí kèm theo các triệu chứng cơ thể, thường là cảm giác đau. Họ cũng có thể có các triệu chứng liên quan đến stress sau sang chấn như đã đưa ra ở trên. Bác sĩ cần phải nghi ngờ tất cả những tổn thương không được giải thích đầy đủ, đặc biệt những tai hoạ đó lại tái xuất hiện.

Điều trị

A. Tâm lí

Việc xử trí bất kì một cá nhân gây rối nào cũng bao gồm cả cách thức tâm lí phù hợp. Đi lại, nói năng chậm rãi, tự tin và đánh giá đúng tình huống. Cố gắng tạo dựng hệ thống làm giảm thiểu những hành vi gây rối, hạn chế những cá nhân hoặc những thứ đe doạ đến người gây rối. Không đe doạ hoặc lạm dụng và cũng không làm nhục cá nhân trước đám đông. Không được phép có vũ khí trong khu vực. Có thể đối thoại với người gây rối và việc này sẽ góp phần làm dịu vấn đề. Thức ăn và đồ uống cũng làm cho tình hình đỡ căng thẳng (ví dụ, thuốc lá cho người nghiện thuốc). Chân thành là điều hết sức quan trọng. Không hứa bừa giúp đỡ, hỗ trợ tinh tự trọng của người bệnh và tiếp tục động viên người bệnh cho đến khi tình huống được kiểm soát. Dạng người này sẽ thực hiện tốt hơn nếu có sự kiểm soát chặt chẽ từ bên ngoài thay thế cho sự thiếu kiểm soát bên trong trong một thời gian dài. Giám sát án treo chặt chẽ, thực thi luật nghiêm chỉnh cũng là những trợ giúp rất tốt. Một điểm nữa cũng hết sức chú ý là giúp đỡ cá nhân tránh xa các thuốc (ví dụ, hội những người không uống rượu). Nạn nhân lạm dụng thuốc phải được điều trị như bất kì bệnh nhân bị chấn thương nào và cũng không phải là hiếm trường hợp có các rối loạn stress sau sang chấn.

B. Dược học

Cần phải dùng đến thuốc khi các phương pháp tâm lí không có hiệu quả. Điều này đặc biệt đúng với những bệnh nhân loạn thần hoặc kích động. Thuốc lựa chọn trong giải quyết trạng thái loạn thần tấn công là Haloperidol, 5 - 10 mg tiêm bắp, mỗi giờ một lần cho đến khi các triệu chứng dịu đi. Các thuốc an dịu benzodiazepin (ví dụ, diazepam, 5 mg uống hoặc tiêm bắp cứ vài giờ một lần) cũng có thể được dùng cho kích động vừa hoặc nhẹ. Tuy nhiên đối với bệnh nhân loạn thần và phá phách nghiêm trọng thì nên dùng thuốc an thần là chủ yếu. Đối với những trạng thái hung tính dai dẳng nhất là trong chậm phát triển hoặc tổn thương não (trừ các tình trạng thực thể và các thuốc như các thuốc kháng Cholinergic với lượng đủ gây lú lẫn) thì nên dùng Propranolol, 40 - 240 mg/ngày, đường uống hoặc Pindolol, 5 mg/2 lần ngày uống (Pindolol ít gây ra chậm nhịp tim và hạ huyết áp). Carbamazepin và acid valproic cũng có hiệu quả trong việc điều trị các rối loạn hung dữ và bùng nổ, nhất là khi có liên quan đến tổn thương não đã rõ

hoặc nghi ngờ. lithium và SSRI cũng có tác dụng đối với một số trạng thái bùng nổ; còn đối với trạng thái hưng dữ nhất là ở người bệnh chậm phát triển tâm thần có thể uống Buspiron (10 - 45 mg/ngày).

C. Các phương pháp vật lí

Cần dùng đến các biện pháp vật lí nếu như các liệu pháp thuốc và tâm lí tỏ ra không hiệu quả. Phải có đủ người (khoảng 5 đến 6 người) khỏe mạnh, nhanh nhẹn để có thể đảm bảo kiểm soát được tình hình bởi bệnh nhân không đủ khả năng làm chủ bản thân. Cách này thường ngăn ngừa nhu cầu kiềm chế vật lí thực sự. Nếu không đủ người thì có thể chỉ cần hai người sử dụng đệm giường cá nhân để có thể dồn bệnh nhân vào góc phòng, tránh gây thương tổn cho mọi người và bệnh nhân. Chỉ sử dụng phòng cách li khi cần thiết (cũng có thể sử dụng phòng cách li ngoại trú) và bệnh nhân phải được theo dõi thường xuyên. Việc thiết kế phòng cách li và hành lang rất quan trọng. Hành lang chật chội, không gian hẹp và đông đúc càng làm tăng thêm tiềm năng gây rối ở bệnh nhân lo âu.

D. Các biện pháp khác

Việc chữa trị các nạn nhân (ví dụ, phụ nữ bị hành hạ), là rất khó. Vấn đề càng phức tạp thêm khi họ miễn cưỡng phải thoát ra khỏi hoàn cảnh. Với nhiều nguyên nhân khác nhau nhưng thường nhất vẫn là sợ bị hành hạ nhiều hơn nếu họ rời nhà. Họ hy vọng rằng tình hình sẽ dịu đi (mặc dù ngày càng xấu đi); và khía cạnh tài chính của vấn đề, ít khi nào người phụ nữ lại được lợi. Lo lắng cho con cái nên cuối cùng người phụ nữ cũng phải tìm đến sự giúp đỡ. Bước đầu tiên để đưa người phụ nữ vào tình huống điều trị là tạo dựng sự ủng hộ, động viên của người khác cũng đã từng trong hoàn cảnh tương tự. Hội những người không uống rượu cũng là một trong những dạng hoạt động phù hợp nếu như có yếu tố rượu. Nhóm có thể động viên nạn nhân trong khi người phụ nữ có thêm sức mạnh để xem xét sự lựa chọn mà không bị sự sợ hãi bao trùm. Hiện nay ở nhiều thành phố đã có các trung tâm tư vấn để tư vấn các vấn đề khẩn cấp mang tính tức thời. Phải khai thác các lĩnh vực khác nhau, chú ý đến những vấn đề y tế hoặc tâm thần và duy trì sự quan tâm, thông cảm. Ở một số bang đã yêu cầu thầy thuốc phải trình báo với các nhà chức trách cảnh sát về những chấn thương do lạm dụng, hành hạ.

CÁC RỐI LOẠN DO DÙNG THUỐC

(Phụ thuộc thuốc, lạm dụng thuốc)

Thuật ngữ "phụ thuộc thuốc" được dùng với nghĩa khá rộng, ở đây bao gồm cả nghiện và thói quen. Nó bao gồm ba thành tố của việc sử dụng thuốc cưỡng chế như là nghiện thuốc, gồm (1) phụ thuộc **tâm lí** hoặc thèm và những hành vi tìm kiếm thuốc; (2) phụ thuộc **sinh lí**, có các triệu chứng cai khi ngừng thuốc và (3) **độ dung nạp**, có nghĩa là có nhu cầu tăng liều để đạt được hiệu quả sảng khoái. Sự phụ thuộc thuốc còn tuỳ vào khối lượng thuốc và thời gian sử dụng thuốc. Lượng thuốc cần để tạo ra sự phụ thuộc cũng rất khác nhau, tuỳ theo loại thuốc và bản chất đặc trưng của người sử dụng. Tần suất sử dụng thường là hàng ngày, khoảng thời gian chịu đựng được có thể lớn hơn 2 - 3 tuần. Thường là dùng nhiều loại ma tuý. Có một tỉ lệ lớn những người nghiện ma tuý đã từng điều trị cai nghiện (ví dụ, để tránh rắc rối về pháp luật hoặc có cơ hội tìm được nhiều thuốc hơn.

Đã có nhiều bằng chứng cho thấy ở nhiều người đã (hoặc đang) dùng ma tuý có hội chứng suy giảm. Người ta cho rằng ma tuý gây tổn thương các vị trí của thụ thể dẫn truyền thần kinh và hậu quả là sự mất cân bằng gây ra các triệu chứng giống với người bệnh tâm thần. "Khơi dậy" kích thích não lặp lại khiến cho người bệnh nhạy cảm hơn với hoạt hoá cục bộ ở não với một kích thích tối thiểu. Các thuốc kích thích và thuốc trầm cảm có thể tạo ra sự **"khơi dậy"** dẫn đến những tác động tự phát tương đối mà không phụ thuộc vào kích thích ban đầu. Những tác động này có thể được biểu hiện bằng sự thay đổi khí sắc, hoảng loạn, loạn thần và đôi khi còn có cơn co giật rõ nét. Sự mất cân bằng cũng gây ra tình kém hiệu suất của cá nhân: thường phải thay đổi nghề nghiệp, có những vấn đề về hôn nhân và nhìn chung lã hành vi thất thường. Những người có rối loạn stress sau sang chấn thường tự điều trị bằng nhiều loại thuốc khác nhau. Người sử dụng nhiều loại ma tuý khác nhau, kéo dài thường có hình ảnh teo não trên CT scan. Điều này có thể liên quan với những triệu chứng kể trên. Việc phát hiện sớm là rất quan trọng. chủ yếu là xác lập chương trình điều trị tập trung vào giải quyết các triệu chứng.

Thầy thuốc phải đối mặt với ba vấn đề của lạm dụng thuốc (chất): (1) chỉ định các thuốc như làm dịu, thuốc kích thích hoặc thuốc ngủ có thể gây phụ thuộc thuốc; (2) điều trị những cá nhân gần như là đã nghiện, thường nhất

là nghiện rượu và (3) phát hiện những thuốc bất hợp pháp đã dùng ở bệnh nhân có các triệu chứng loạn thần. Việc sử dụng phân tích nước tiểu để phát hiện thuốc khác nhau rõ rệt với các thuốc khác nhau và dưới các hoàn cảnh khác nhau. Các loại thuốc tan trong nước (ví dụ như rượu, chất kích thích, các opioid) được thải trừ ngay trong ngày hoặc hơn một chút. Các loại ưa mỡ (ví dụ nhóm barbiturat, tetrahydrocannabinol) chỉ xuất hiện trong nước tiểu sau một khoảng thời gian dài, đa phần là vài ngày, với người nghiện cần sa kéo dài thì phải sau 1 - 2 tháng. Việc xác định các thuốc làm dịu cũng rất khó tuỳ thuộc vào lượng thuốc và khoảng thời gian sử dụng. Dương tính giả cũng là một vấn đề có liên quan đến những thuốc được phép sử dụng (ví dụ, phenytoin nhầm với barbiturat; phenylpropanolamin nhầm với amphetamin; chloropromazin nhầm với opioid) và một số thực phẩm (ví dụ, hạt cây thuốc phiện nhầm với opioid, chè từ lá cây coca nhầm với cocain). Các thao tác cũng có thể làm thay đổi tính pháp lí của xét nghiệm. Pha loãng, in vivo hoặc in vitro, cũng có thể được xác định bằng cách kiểm tra tỉ trọng nước tiểu. Việc cho thêm amoniac, giấm hoặc muối cũng có thể vô hiệu hoá xét nghiệm, tuy nhiên xác định mùi vị và độ pH là một việc đơn giản. Phân tích mẫu tóc có thể xác định được việc dùng ma tuý trong thời gian dài. Độ nhạy và độ tin cậy của các test này được xem là rất tốt và có thể bổ sung cho xét nghiệm phân tích nước tiểu.

PHỤ THUỘC VÀ LẠM DỤNG RƯỢU (Nghiện rượu)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

Các tiêu chuẩn chính

- Sự phụ thuộc sinh lí thể hiện qua việc xuất hiện các triệu chứng cai khi không được uống
- Dung nạp đối với các tác động của rượu
- Có bằng chứng về bệnh liên quan đến rượu, như bệnh gan do rượu, thoái hoá tiểu não.
- Tiếp tục uống mặc dù có chống chỉ định mạnh mẽ cả về y tế và xã hội, ảnh hưởng nghiêm trọng đến cuộc sống
- Giảm hoạt động xã hội và nghề nghiệp
- Trầm cảm
- Có rối loạn ý thức tạm thời

Các dấu hiệu khác

- Có các đặc điểm điển hình của uống rượu: hơi thở mùi rượu, mặt đỏ, bộ mặt nghiện rượu, sung huyết củng mạc, run, bầm máu,bệnh thần kinh ngoại vi
- Uống rượu lén lút
- Nghỉ việc không có lí do
- Thường xảy ra các sự cố, ngã, các tổn thương liên quan đến dây thần kinh phế vị ở người hút thuốc lá hay bị cháy tay hoặc ngực
- Xét nghiệm cận lâm sàng (tăng các chỉ số xét nghiệm chức năng gan, thể tích huyết cấu tố trung bình, acid uric huyết thanh và nhóm triglycerid).

Nhận định chung

Nghiện rượu là một hội chứng có hai pha: vấn đề ăn uống và phụ thuộc rượu. Vấn đề uống là việc sử dụng rượu lặp đi lặp lại, thường nhằm làm dịu lo âu hoặc giải quyết những vấn đề về tình cảm khác. Phụ thuộc rượu là một sự phụ thuộc thực sự, giống như sau khi dùng lặp lại các thuốc ngủ làm dịu khác. Tỉ lệ nghiện rượu rất cao ở những người vô gia cư. Người nghiện rượu và ma tuý cỡ tỉ lệ rối loạn tâm thần rất cao. Tỉ lệ nam/nữ trong những trung tâm điều trị nghiện rượu là 4/1; cũng có ý kiến cho rằng tỉ lệ đang dần cân bằng. Phụ nữ thường hay trì hoãn trong việc tìm kiếm sự giúp đỡ và nếu phải tìm, họ đến các cơ sở y tế và tâm thần. Những nghiên cứu về sinh đôi và con nuôi cho thấy có ảnh hưởng của di truyền. Sự khác biệt dân tộc cũng có ý nghĩa quan trọng - ví dụ 40% số người Nhật thiếu hụt Aldehyd dehydrogenase và dễ bị tác động của rượu. Trầm cảm cũng thường hiện diện, do vậy cần thận trọng trong đánh giá. Phần lớn các vụ tự tử và giết người trong gia đình đều có liên quan đến rượu. Rượu cũng là yếu tố chính trong các vụ hành hạ, đánh đập khác. Có một số phương tiện sàng lọc giúp xác định trạng thái nghiện rượu. Một trong số đó là bộ câu hỏi phỏng vấn CAGE (bảng 1-9 ở chương I, tập I).

Biểu hiện lâm sàng

A.Ngộ độc cấp

Những dấu hiệu ngộ độc rượu cũng giống với những dấu hiệu của dùng quá liều bất kì thuốc ức chế thần kinh trung ương là lơ mơ, mắc sai sót trong

thực hiện nhiệm vụ, rối loạn chức năng tâm thần - vận động, thoát ức chế, rối loạn phát âm thất điều và rung giật nhãn cầu. Đối với một người nặng 70 kg, nếu dùng 28 g whiskey, một cốc rượu vang hoặc một chai 330 ml bia (tương đương với khoảng 15,11 và 13 g cồn) thì có thể nâng độ cồn trong máu lên 25 mg /dl. Nếu người đó nặng 50 kg thì độ cồn trong máu còn tăng cao hơn (35 mg/ dl). Độ cồn trong máu dưới 50 mg/dl thường ít gây ra rối loạn vận động đáng kể. Ngộ độc được biểu hiện bằng thất điều, rối loạn phát âm,buồn nôn và nôn. Trong trường hợp này, độ cồn trong máu có thể ở mức 150mg/ml. Nồng độ gây tử vong dao động từ 350 - 900 mg/ml. Trong những trường hợp nặng, quá liều dẫn đến ức chế hô hấp, sững sờ, co giật, hội chứng sốc, hôn mê và tử vong. Dùng rượu kết hợp với thuốc làm dịu khác cũng gây ra hiện tượng quá liều rất nghiêm trọng.

B. Trạng thái cai

Trạng thái cai thể hiện rất đa dạng, từ lo âu, giảm khả năng nhận thức và run kèm theo tăng kích thích, tăng động đến độ **sảng rượu**. Các triệu chứng cai mức độ nhẹ gồm run, các dấu hiệu sống tăng, lo âu xuất hiện trong vòng 8 giờ sau lần uống cuối cùng và giảm đi sau 3 ngày. Co giật toàn thể xuất hiện trong vòng 24 đến 38 giờ đầu và thường hay xuất hiện ở những người tiền sử có hội chứng cai. Sảng rượu cũng là một trạng thái loạn thần thực tổn cấp tính, thường thể hiện rầm rộ trong vòng 25 đến 72 giờ sau lần uống cuối cùng (tuy nhiên cũng có thể xuất hiện tới 7 đến 10 ngày sau). Đặc điểm chính của sảng rượu là: lú lẫn, run (bệnh lý), tăng tri giác, ảo giác, thị giác (thường nhìn thấy rắn, sâu bọ...) tăng hoạt động thần kinh tự chủ, tăng tiết mồ hôi, mất nước, rối loạn điện giải (giảm kali, magne máu), co giật và những vấn đề về tim mạch. Hội chứng cai cấp tính xuất hiện bất ngờ, thường khi bệnh nhân đang nằm viện điều trị một bệnh khác không liên quan. Bất kỳ một trạng thái sảng chưa rõ nguyên nhân nào cũng phải nghi ngờ trạng thái cai rượu. Tỷ lệ tử vong do sảng rượu giảm rõ rệt nếu được chẩn đoán sớm và điều trị có kết quả. Ngoài các triệu chứng cai tức thì, có bằng chứng của các triệu chứng cai tồn tại dai dẳng bao gồm : rối loạn giấc ngủ, lo âu, trầm cảm, mệt mỏi, cảm xúc hay thay đổi. Những triệu chứng này có thể kéo dài từ 3 đến 12 tháng, trong một số trường hợp trở thành mạn tính.

C. Ảo giác do rượu (thực tổn)

Hội chứng này xuất hiện hoặc là khi đang ở thời kỳ uống nhiều, hoặc đang trong trạng thái cai và được đặc trưng bằng loạn thần paranoid không

có run, lú lẫn và giảm các giác quan như trong hội chứng cai. Bệnh nhân trông có vẻ bình thường ngoại trừ ảo thanh, thường là bị truy hại và có thể dẫn đến những hành vi tấn công hung bạo và trong kiểu paranoid.

D. Hội chứng não do rượu mạn tính

Bệnh lý não trong những trường hợp này được đặc trưng bằng hành vi bất thường, có những vấn đề về trí nhớ, cảm xúc không ổn định - đó cũng là những dấu hiệu thường gặp trong tổn thương thực thể não do bất kỳ nguyên nhân nào. Hội chứng Wernicke - Kor sakoff do thiếu hụt thiamin có thể xuất hiện với hàng loạt giai đoạn. Bệnh não Wernicke bao gồm tam chứng: lú lẫn, thất điều và liệt cơ mắt (điển hình là dây thần kinh số 6). Việc phát hiện và điều trị sớm bằng thiamin có thể làm giảm thiểu các tổn thương. Một trong các di chứng có thể gặp là loạn thần Korsakoff được đặc trưng bằng mất nhớ gần và mất nhớ xa với bịa chuyện trong giai đoạn sớm của diễn biến. Phát hiện và điều trị sớm bằng thiamin và các vitamin B complex đường tĩnh mạch có thể giảm thiểu tổn thương.

Chẩn đoán phân biệt

Cần phải chẩn đoán phân biệt của vấn đề uống rượu về cơ bản là giữa nghiện rượu tiên phát(khi không có một chẩn đoán tâm thần nào) và nghiện rượu thứ phát khi rượu được dùng như là một phương thuốc tự điều trị những vấn đề tâm thần như tâm thần phân liệt hay rối loạn cảm xúc. Việc chẩn đoán phân biệt là quan trọng bởi lẽ như rối loạn cảm xúc cần phải được điều trị theo những vấn đề tâm thần chuyên biệt

Chẩn đoán phân biệt trạng thái cai rượu và trạng thái cai thuốc làm dịu khác hoặc những nguyên nhân khác gây sảng. Cần phải phân biệt ảo giác cấp tính do rượu với các trạng thái paranoid cấp tính khác như loạn thần do Amphetamin hoặc tâm thần phân liệt thể paranoid. Khai thác tiền sử chính xác là yếu tố chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất. Tiền sử và các kết quả xét nghiệm (tăng xét nghiệm chức năng gan, tăng thể tích trung bình huyết cầu, tăng acid uric và các triglycerid huyết thanh, giảm kali và magnesi huyết thanh) là những dấu hiệu quan trọng nhất để phân biệt hội chứng não thực thể mạn tính do rượu với do các nguyên nhân khác. Dạng của hội chứng não cũng có giá trị nhất định, ví dụ các hội chứng não mạn tính do lupus ban đỏ có thể liên quan đến chứng bịa chuyện giống với những hậu quả của nghiện rượu mạn tính.

Biến chứng

Những vấn đề về y tế, kinh tế và tâm lí - xã hội của nghiện rượu rất đáng ngạc nhiên. Các biến chứng hệ thần kinh trung ương và ngoại vi bao gồm các hội chứng não mạn tính, thoái hoá tiểu não, bệnh cơ tim và bệnh thần kinh ngoại vi. Ảnh hưởng trực tiếp đến gan là xơ gan, giãn tĩnh mạch thực quản và cuối cùng là suy gan. Ảnh hưởng gián tiếp bao gồm những bất thường về protein, rối loạn đông máu, thiếu hụt hormon và tăng nguy cơ của các khối u gan.

Hội chứng khuyết tật thai nhi do nghiện rượu bao gồm một hoặc nhiều các khuyết tật phát triển tâm thần ở các con của những bà mẹ nghiện rượu: (1) trẻ sơ sinh nhẹ cân, nhỏ, không bao giờ đạt được mức độ cân nặng, kích thước so với trẻ cùng tuổi; (2) chậm phát triển tâm thần, chỉ số IQ dao động ở 60 và (3) có nhiều khuyết tật bẩm sinh, những bất thường ở trên mặt và tim có tỉ lệ cao. Những đặc điểm này rất kín đáo trong tử cung và tăng ngôi mông. Sự tăng trưởng và phát triển hành vi sau khi sinh có xu hướng bị trì trệ. Nguy cơ này càng cao khi lượng rượu người mẹ uống ngày một tăng lên. Hút thuốc lá cũng như thuốc phiện hoặc cocain cũng có thể có những ảnh hưởng xấu như vậy đối với thai nhi.

Điều trị vấn đề uống rượu

A. Tâm lí

Điều đặc biệt lưu ý đối với thầy thuốc là phải để ý và phát hiện sớm vấn đề. Rất có thể người bị nghi ngờ nghiện rượu sẽ từ chối gặp bác sĩ. Khi đó cần phải gặp gỡ các thành viên trong gia đình trước. Điều này có nghĩa là ngay từ đầu giúp cho vợ (chồng) hoặc thành viên quan trọng khác theo dõi người uống rượu, giúp cho họ tránh được hậu quả xấu có thể xảy ra.

Một điểm quan trọng nữa cần phải nhấn mạnh là thầy thuốc vừa là người chăm sóc và quan tâm đến những dấu hiệu dương tính, những tia hy vọng ban đầu trong quá trình điều trị. Không nên để mất thời gian quý giá vào việc tìm kiếm xem tại sao bệnh nhân lại uống rượu. Vấn đề đầu tiên là làm cách nào để chấm dứt uống rượu. Mục đích cơ bản là phải làm thế nào để chấm dứt uống rượu. Mục đích cơ bản nhất phải là chấm dứt hoàn toàn (chứ không phải là "uống có kiểm soát").

B. Xã hội

Hãy đưa bệnh nhân vào "Hội những người không uống rượu" (Alcoholics Anonymous - AA). Nhiều khi thành công đến từ hoạt động trong hội AA, từ việc tư vấn tôn giáo và các nguồn khác. Bệnh nhân phải tham gia đều đặn và đóng góp lệ phí phù hợp.

Không nên đánh giá thấp vai trò quan trọng của tôn giáo, đặc biệt đối với người nghiện rượu - họ thường là những cá nhân bị lệ thuộc và rất cần được sự giúp đỡ. Tranh thủ sớm sự giúp đỡ của các nhà chức sắc tôn giáo nhiều khi tạo ra được bước ngoặt cho người bệnh trong việc tự mình đấu tranh với bản thân.

Một trong những lưu ý quan trọng nhất là nghề nghiệp của bệnh nhân. Sợ thất nghiệp là một trong những động cơ mạnh mẽ nhất cho bệnh nhân bỏ rượu. Ở nhiều công ty có những chương trình đấu tranh với tệ nghiện rượu. Người ta cũng đưa ra một số đề nghị đối với các nhà sử dụng lao động: (1) tránh bố trí những công việc mà người nghiện rượu chỉ có một mình, ví dụ nhân viên đi mua hàng, bán hàng; (2) sử dụng thanh tra nhưng không phải là giám sát; (3) duy trì sự cạnh tranh ở mức độ tối thiểu với những người khác; (4) tránh những cương vị đòi hỏi phải quyết định nhanh hoặc giải quyết những công việc quan trọng (tình huống stress mạnh).

C. Thuốc

Không phải lúc nào cũng cần điều trị nội trú bởi lẽ nó dễ tạo ra áp lực và bệnh nhân luôn phải đối mặt vấn đề nghiện ngập. Tuy vậy nhìn chung là phải dùng thuốc.

Do có nhiều biến chứng xảy ra ở người nghiện rượu nên phải thăm khám kĩ và làm các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết, đặc biệt chú ý đến gan và hệ thần kinh. Có hai xét nghiệm quan trọng cho việc xác định vấn đề do rượu là: đo gamma - glutamyl transpeptidase (mức độ trên 30 đơn vị/l có thể xem như là nghiện nặng) và thể tích huyết cầu trung bình (> 95 fl ở nam giới và > 100 fl ở phụ nữ). Nếu cả hai đều tăng thì có thể có vấn đề nghiêm trọng do rượu. Sử dụng các thuốc tiêu khiển cùng với rượu sẽ làm sai lệch hoặc xoá bỏ những dấu hiệu quan trọng của các xét nghiệm trên. HDL cholesterol tăng kết hợp với tăng nồng độ gamma - glutamyl transpeptidase cũng có thể giúp xác định nghiện rượu mức độ nặng

Sử dụng các thuốc an dịu để thay thế cho rượu cũng không phải là điều tốt. Hậu quả thường gặp là sử dụng kết hợp cả thuốc an dịu và rượu và cuối cùng càng làm cho vấn đề trở nên tồi tệ hơn. lithium cũng không có tác dụng trong điều trị nghiện rượu.

Disulfiram (250 - 500 mg/ngày, uống) đã được sử dụng từ nhiều năm nay nhằm tạo ra phản xạ sợ khi dùng rượu. Disulfiram ức chế quá trình khử hydro ở rượu gây ra phản ứng ngộ độc khi uống rượu. Nhìn chung kết quả cũng hạn chế và còn phụ thuộc vào hoạt động của từng cá nhân.

Naltrexon là chất kháng opiat, với liều uống 50 mg/ngày cũng có tác dụng làm giảm tái phát 3 - 6 tháng sau khi ngừng uống, đặc biệt nó làm giảm cảm giác thích thú của rượu. Thuốc đã được Cơ quan quản lí thuốc và thực phẩm Mỹ (FDA) cho phép sử dụng để điều trị duy trì. Các nghiên cứu cho thấy nó làm giảm sự thèm rượu khi dùng như là một phần của chương trình điều trị toàn diện

D. Hành vi

Tiếp cận điều kiện được sử dụng trong một số cơ sở điều trị nghiện rượu thường nhất là liệu pháp ghét rượu. Ví dụ, cho bệnh nhân uống Whiskey sau đó lại uống Apomorphin và làm cho nôn. Bằng cách đó tạo ra một liên tưởng mạnh giữa nôn và uống rượu. Mặc dù cách điều trị này có tác dụng ở một số trường hợp song nhiều người không chịu phản ứng ghét rượu này.

Điều trị ảo giác và trạng thái cai

A. Thuốc

1. Ảo giác do rượu

Ảo giác do rượu có thể xuất hiện trong hoặc khi ngừng uống sau một thời kì dài uống rượu. Đây không phải là hội chứng cai điển hình và cần phải phân biệt rõ. Do những triệu chứng chủ yếu mang tính loạn thần, kèm theo giác quan rõ nét nên nó phải được xử trí như những trường hợp loạn thần khác: điều trị nội trú (khi có chỉ định) và dùng lượng phù hợp thuốc chống loạn thần chủ yếu. Haloperidol 5 mg/ngày uống chia làm hai lần, dùng cho ngày đầu hoặc sau đó thì thường các triệu chứng được cải thiện rất nhanh và khi đó cần phải giảm liều hoặc dừng thuốc sau vài ngày nếu tình trạng của bệnh nhân tốt lên. Sau đó phải điều trị cho bệnh nhân với góc độ là nghiện rượu mạn tính. Điều này được bàn ở phần dưới.

2. Triệu chứng cai nghiện

Những triệu chứng cai, dao động từ hội chứng nhẹ cho đến trạng thái nặng, thường gọi là sảng rượu. Sảng rượu là một vấn đề y học có tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong cao. Những triệu chứng này thường xuất hiện khi uống mỗi ngày 7 - 8 pint bia (mỗi pint là 0.47 lít) hoặc 1 pint rượu trong vài tháng sau đó dừng uống(xuất hiện sau 12 giờ và nặng nhất vào 48 - 72 giờ sau khi dừng uống). Dùng các thuốc ức chế hệ thần kinh trung ương phù hợp (ví dụ, các benzodiazepin) là điều rất quan trọng để chống lại tình trạng dễ bị kích thích do dừng rượu đột ngột. Việc lựa chọn thuốc làm dịu không quan trọng bằng liều lượng phù hợp. Chính liều lượng phù hợp sẽ làm cho bệnh nhân được yên tĩnh vừa phải. Tuy nhiên liều phù hợp lại khác nhau đối với từng người phụ thuộc mức độ nhẹ đòi hỏi phải "cai khô" (drying out) một đợt điều trị ngắn bằng các benzodiazepin đường uống ở các cơ sở điều trị ngoại trú, đồng thời phải cấm dùng rượu. Đối với trạng thái cai vừa và nặng, phải điều trị nội trú. Dùng diazepam đường uống với liều lượng 5 - 10 mg/ giờ, tuỳ theo yêu cầu lâm sàng cụ thể là vào những triệu chứng cai như buồn nôn, run, tăng hoạt động thần kinh tự chủ , kích động; ảo giác xúc giác, thị giác và thính giác; và rối loạn định hướng. Các triệu chứng chống cai như vậy đòi hỏi phải giảm tổng liều sử dụng các benzodiazepin, không vượt quá liều cố định. Không sử dụng thuốc an thần chủ yếu. Đối với bệnh nhân nặng phải thường xuyên kiểm tra các dấu hiệu sống và cân bằng dịch, điện giải.

Trạng thái cai ở mức độ trầm trọng thì cần phải dùng thuốc đường tĩnh mạch. Sau khi ổn định, liều diazepam để duy trì trạng thái an thần có thể được dùng theo đường uống cứ mỗi 8 - 12 giờ/lần. Nếu trạng thái bồn chồn, run và các dấu hiệu khác của cai vẫn dai dẳng thì phải tăng liều cho đến khi đạt được trạng thái an thần mức độ vừa. Sau đó giảm liều từ từ, cứ 20 % sau 24 giờ cho đến khi giải quyết được trạng thái cai. Việc này phải kéo dài một tuần hoặc hơn. Clonidin, 5 μg/kg, uống cứ cách 2 giờ/lần hoặc dùng miếng dán liều phù hợp để ngăn chặn các dấu hiệu tim mạch của trạng thái cai và cũng có một số tác dụng giải lo âu. Sử dụng carbamazepin 400 - 800 mg/ ngày, đường uống, cũng có tác dụng hỗ trợ các benzodiazepin trong việc khắc phục trạng thái cai rượu.

Dùng atenolol kèm theo các benzodiazepin cũng làm giảm các triệu chứng cai rượu. Uống atenolol 100 mg/ngày nếu nhịp tim trên 80 lần/phút và 50 mg/ngày nếu nhịp tim khoảng 50 - 80 lần/phút. Không dùng atenolol khi nhịp tim chậm.

Một điều cũng rất cần thiết là phải kiểm tra kĩ các vấn đề đối với những thuốc khác. Có thể có hạ đường huyết khi lượng cồn trong máu thấp (xem chương 10). Những người nghiện rượu thường có bệnh gan và những vấn đề đông máu. Họ cũng thường dễ bị các chấn thương và khi có kết hợp tất cả các điều này, thường dễ bỏ qua chẩn đoán tụ máu dưới màng cứng. Phenytoin hầu như không có tác dụng trong xử trí cơn co giật do cai rượu. Liều làm dịu của các benzodiazepin cũng có hiệu quả trong điều trị cơn co giật do cai rượu. Tuy vậy các thuốc chống co giật khác lại không cần dùng đến trừ khi bị động kinh trước đó.

Cũng nên chỉ định chế độ ăn thông thường và sử dụng các vitamin liều cao: thiamin 50 mg lúc đầu tiêm tĩnh mạch, sau tiêm bắp hàng ngày; pyridoxin 100 mg/ngày; acid folic, 1 mg/ngày và acid ascorbic, 100 mg/ngày chia 2 lần. Không dùng dung dịch glucose đường tĩnh mạch trước khi dùng thiamin để tránh thúc đẩy hội chứng Wernicke. Thiamin có tác dụng như là một đồng yếu tố enzym ketolase có thể dùng đồng thời và bồi phụ nước cần được đánh giá tỉ mỉ liên tục.

Các hội chứng não mạn tính thứ phát do nghiện rượu kéo dài không mấy đáp ứng với thiamin và bổ sung vitamin. Cũng phải hết sức chú ý đến sự quan tâm chăm sóc về môi trường và xã hội đối với những bệnh nhân này.

B. Tâm lí và hành vi

Những lời khuyên trong mục "vấn đề uống rượu" cũng hoàn toàn có thể được áp dụng. Những phương pháp tâm lí và xã hội trở thành chính yếu sau khi điều trị có kết quả trạng thái cai hoặc ảo giác do rượu và phải được bắt đầu trong bệnh viện ngay trước khi ra viện. Việc sử dụng các phương pháp này cũng làm tăng thêm cơ hội điều trị sau khi ra viện.

PHỤ THUỘC THUỐC VÀ CÁC CHẤT KHÁC

Các chế phẩm có thuốc phiện (opioid) thuật ngữ "opioid" hoặc "các thuốc gây nghiện" (narcotics) có thể được sử dụng thay thế lẫn nhau và bao gồm các thuốc có tác dụng giống morphin. Nhóm này bao gồm nhóm các dẫn xuất tự nhiên từ thuốc phiện (các opiat), các chế phẩm tổng hợp (các opioid) và nhiều loại polypeptid, trong số này có những loại được xem như chất dẫn truyền thần kinh tự nhiên. Thuốc gây nghiện cơ bản nhất là heroin (được điều chế từ morphin). Heroin là dạng thuốc cấm sử dụng. Những thuốc gây

nghiện thông thường khác chỉ được phép dùng theo kê đơn, khác nhau về tiềm năng công dụng trong một miligam, khoảng thời gian tác dụng và khả năng chủ vận và đối kháng (xem chương 1, tập I). Tất cả các thuốc giảm đau gây ngủ đều có thể bị đảo chiều do naloxon đối kháng gây ngủ.

Các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng của ngộ độc thuốc gây nghiện mức nhẹ bao gồm độ thay đổi cảm xúc kèm theo những cảm giác sảng khoái bệnh lí; cảm giác buồn ngủ, buồn nôn kèm theo thỉnh thoảng có nôn; đom đóm mắt, co đồng tử. Tỉ lệ hít heroin tăng cao, nhất là những người sử dụng cocain. Sự trùng hợp đó cùng với giảm cơ hội tìm kiếm methaqualon (không còn bán nữa) và các thuốc an dịu khác đã đẩy liều cocain lên "cao" (xem phần dưới). Dùng quá liều sẽ gây ra ức chế hô hấp, giãn mạch ngoại vi, đồng tử thu hẹp, phù phổi, hôn mê và tử vong.

Cần phải đặc biệt chú ý đến sự phụ thuộc thuốc khi tiếp tục sử dụng thuốc ngủ, dù trạng thái cai chỉ gây ra tử vong ở mức độ thấp (chỉ giống như "cúm" ở mức độ nặng). Đôi khi người nghiện tự xem mình là nghiện hơn và bản thân họ không cần phải được cai. Trạng thái cai được chia thành các mức độ từ 0 đến 4: mức 0 bao gồm thèm và lo âu; mức 1 - ngáp, chảy nước mắt, sổ mũi và vã mồ hôi; mức 2 - các triệu chứng trước đó cộng thêm giảm đồng tử, lông, tóc dựng ngược, chán ăn, run, các cơn nóng lạnh kèm theo đau lan toả; mức 3 và 4 - các triệu chứng trên có cường độ cao hơn, cộng thêm tăng thân nhiệt, tăng huyết áp, mạch nhanh thở nhanh, sâu. Phần lớn những trường hợp nghiện nặng, khi vào trạng thái cai đều có nôn, ỉa chảy, sút cân, máu cô đặc, xuất tinh hoặc cực khoái tự phát. Những biến chứng do dùng heroin thường có nhiễm khuẩn (ví dụ viêm phổi, viêm tắc mạch nhiễm khuẩn, viêm gan và nhiễm HIV do dùng chung kim tiêm), các hậu quả của sang chấn (ví dụ, cơn co thắt động mạch do tiêm thuốc, hoại thư) và phù phổi.

Để điều trị những trường hợp quá liều (hoặc nghi quá liều) có thể dùng naloxon 2 mg tiêm tĩnh mạch, nếu quá liều thì kết quả sẽ thể hiện rõ rệt trong vòng 2 phút. Do khoảng thời gian tác dụng của naloxon ngắn hơn nhiều so với thuốc gây nghiện nên người bệnh phải được theo dõi sát. Cần phải điều trị nội trú, chăm sóc hỗ trợ, dùng nhắc lại naloxon và theo dõi trạng thái cai do thuốc khác cho đến khi nào thấy không cần thiết.

Trạng thái cai cần phải bắt đầu điều trị khi ở vào mức 2. Nếu cần có chương trình cai thì có thể dùng methadon, 10 mg uống (nếu bệnh nhân nôn

thì dùng ngoài đường tiêu hoá) và theo dõi. Nếu các dấu hiệu (dựng lông, tóc, giãn đồng tử, những thay đổi tim mạch) kéo dài trên 4 - 6 giờ thì phải dùng nhắc lại 10 mg; tiếp tục dùng methadon với khoảng cách 4 hoặc 6 giờ cho đến khi hết các dấu hiệu (ít khi phải dùng trên 40 mg methadon trong 24 giờ). Chia đôi lượng thuốc cần dùng trong 24 giờ đầu thành và dùng cách 12 giờ/lần. Mỗi ngày lại giảm liều (24 giờ) xuống 5 - 10 mg. Như vậy đối với người nghiện vừa, cần liều methadon khởi đầu 30 - 40 mg thì có thể cai được sau 4 - 8 ngày. Có thể dùng thêm clonidin 0,1 mg vài lần/ngày, trong khoảng 10 - 14 ngày sẽ hỗ trợ tốt cho sự giải độc của methadon; không cần phải giảm liều từ từ. Clonidin còn có tác dụng làm giảm các triệu chứng tim mạch song không mấy tác dụng đối với lo âu, mất ngủ hoặc đau lan toả. Có thể có hội chứng ỳ trệ về chuyển hoá, hô hấp và thay đổi huyết áp kéo dài từ 3 - 6 tháng.

Những chiến lược để lựa chọn trong việc điều trị trạng thái cai opioid bao gồm những kĩ thuật giải độc nhanh và cực nhanh. Trong kĩ thuật giải độc nhanh, trạng thái cai bị thúc đẩy bởi các đối kháng opioid do sự duy trì naltrexon. Trong giải độc cực nhanh, giải quyết trạng thái cai là các đối kháng opioid do gây mê trong bệnh viện. Cho đến nay người ta vẫn chưa rõ ảnh hưởng của giải độc nhanh so với phương pháp truyền thống lên tỉ lệ tái phát.

Chương trình duy trì methadon cũng có giá trị nhất định đối với những trường hợp tái nghiện nhiều lần. Dùng methadon liều tương đối cao (40 - 120 mg/ngày), giám sát chặt đối với nghiện thuốc gây nghiện có thể giải toả được cơn thèm và phong toả những tác dụng của heroin ở mức độ cao.

Các đối kháng thuốc gây nghiện (ví dụ, naltrexon) cũng được dùng để điều trị cho những người không dùng opioid trong 5 - 7 ngày. Naltrexon phong toả khả năng gây nghiện cao của heroin với liều lượng 50 mg/24 giờ, đường uống trong vài ngày và sau đó 100 mg với khoảng cách 48 - 72 giờ. Chống chỉ định chính là những rối loạn về gan. Việc tuân thủ điều trị có khuynh hướng kém một phần là vì rối loạn khí sắc có thể dai dẳng sau khi dừng opioid

Các thuốc an dịu (các thuốc giải lo âu)

Xem mục Các thuốc giải lo âu ở trên

Các chất gây ảo giác

Có khoảng 6000 loài thực vật có tác dụng kích thích tâm thần. Tất cả các chất gây ảo giác thông thường (LSD, mescalin, psilocybin, dimethyltriptamin

và các dẫn xuất của phenylalanin và tryptophan) đều có thể gây ra những tác động hành vi và sinh lí giống nhau. Những cảm giác căng thẳng đầu tiên được tiếp sau bằng những cơn cảm xúc như khóc, cười (1 -2 giờ). Xuất hiện rối loạn tri giác kèm theo tri giác nhầm hoặc ảo giác đôi khi có sợ hãi tan rã cơ thể (2 - 3 giờ). Xuất hiện các thay đổi cơ bản về cảm giác và dao động cảm xúc (3 - 4 giờ). Cảm giác tách đôi, định mệnh và bị kiểm soát (4 - 6 giờ). Tất nhiên các phản ứng là khác nhau ở từng người và một số thuốc lại có thể tạo ra các trạng thái khác nhau, tuỳ theo từng thời điểm. Đôi khi xuất hiện những pha cấp tính kinh hoàng ("hành trình trắc trở"). Cơn kinh hoàng này có thể gồm: hoảng loạn, trầm cảm, lú lẫn hoặc các triệu chứng loạn thần, những vấn đề cảm xúc trước đó, thái độ của người nghiện và môi trường "sử dụng" thuốc đều có ảnh hưởng đến trạng thái biểu hiện của người nghiện.

Điều trị pha cấp tính chủ yếu là giúp người bệnh tránh được những hành vi thất thường có thể dẫn đến chấn thương hoặc tử vong. Một điều cần thiết khác là phải có môi trường phù hợp cho đến khi thuốc được chuyển hoá. Trong những trường hợp nặng, có thể chỉ định thuốc chống loạn thần có tác dụng phụ tối thiểu (ví dụ, Haloperidol, 5 mg tiêm bắp) vài giờ/lần cho đến khi bệnh nhân có thể kiểm soát được. Trong những trường hợp xuất hiện "cơn hồi tưởng" (biểu tượng tâm thần về "cơn phê tệ hại" được kích thích về sau bởi các kích thích nhẹ như marijuana, rượu hoặc chấn thương tâm thần), có thể dùng một đợt ngắn thuốc chống loạn thần (ví dụ, uống trifluoperazin 5 mg) trong vài ngày. Cá biệt có những bệnh nhân có thể có "cơn hồi tưởng" kéo dài thì có thể cho dùng liều thấp các thuốc an thần kinh trong thời gian dài hơn.

Phencyclidin

Phencyclidin (PCP, bụi thiên thần, viên dịu êm) đã phát triển thành thuốc giảm đau; đầu tiên được bán trôi nổi trên đường phố một cách lừa dối là thuốc tetrahydrocannabinol (THC). Do dễ sản xuất và giống một số thuốc gây ảo giác, PCP được dùng thay thế lầm lẫn với LSD, THC và Mescalin. Nó có thể được sản xuất dưới dạng tinh thể, viên nang, viên nén để dùng đường tiêm, hít, ngửi, nuốt hoặc hút (thường rắc lên marijuana).

Sau khi hút thuốc được hấp thu rất nhanh, các triệu chứng xuất hiện ngay sau vài phút và đạt đỉnh sau 15 - 30 phút. Ngộ độc mức độ nhẹ gây ra khoái cảm kèm theo cảm giác tê cóng. Ngộ độc mức độ vừa (5 - 10 mg) gây rối loạn định hướng, cảm giác tách rời khỏi xung quanh, rối loạn tưởng tượng

cơ thể, hiếu chiến, thích thú bất thường dùng sức mạnh (thường là do hoạt tính giảm đau của thuốc) và mất khả năng tích hợp kích thích tri giác, đặc biệt là xúc giác và cảm giác nội tạng. Các triệu chứng thực thể gồm chóng mặt, thất điều, rối loạn ngôn ngữ, rung giật nhãn cầu, co rút mí mắt trên với nhìn chằm chằm vào chỗ trống (nhìn ngây dại) tăng phản xạ và mạch nhanh. Bên cạnh đó còn có tăng huyết áp, nhịp thở, trương lực cơ và tăng bài tiết nước tiểu. Nếu phụ nữ đang có thai trong 3 tháng đầu mà dùng thuốc thì dễ bị sảy thai hoặc thai dị dạng. Ngộ độc mức độ nặng (20 mg hoặc hơn) làm nặng nề thêm các triệu chứng trên, ngoài ra còn có thể xuất hiện cơn co giật, hôn mê sâu, cơn tăng huyết áp và ý tưởng loạn thần nặng nề. Đặc biệt thuốc có tác dụng kéo dài (vài ngày hoặc vài tuần) do khả năng tan trong lipid cao, tăng nhu động dạ dày-ruột và tạo ra các sản phẩm chuyển hoá còn tác dụng. Dùng quá liều có thể bị tử vong do cơn tăng huyết áp, ngừng hô hấp và cơn co giật. Cũng đã có những thông báo về hoại tử cơ vân cấp tính và có thể dẫn đến suy thận có globin cơ niệu.

Chẩn đoán phân biệt bao gồm hàng loạt các ma tuý đường phố bởi lẽ ở một chừng mực nào đó, phencyclidin có tác dụng giống với thuốc an dịu, thuốc gây ảo giác và marijuana. Để xác định những vấn đề cấp tính, cần phải xét nghiệm máu và nước tiểu.

Cần sa (marijuana)

Cannabis sativa, một loại cây gai dầu là nguồn cung cấp cần sa. Các bộ phận của cây chứa cần sa không đều nhau. Nhiều nhất là ở nhựa ngọn cây cái khi đang ra hoa (hashich, charas), sau đó là lá khô và rễ của cây cái đang ra hoa. Thấp nhất là ở các bộ phận: cành thấp, cái lá già của cây cái và toàn bộ các phần của cây đực. Thuỷ ngân cũng có thể có trong cần sa mọc ở vùng đất núi lửa. Thuốc thường dùng ở dạng hút. Tác dụng xuất hiện sau 10 - 20 phút và kéo dài 2 - 3 giờ. "Loại pha trộn" có chất lượng cao, chứa khoảng 500 mg cần sa (như vậy có khoảng 5 - 15 mg tetrahydrocannabinol với thời gian bán huỷ là 7 ngày). Cần sa ngâm vào formaldehyd sau đó phơi khô ("AMP") có tác dụng rất đặc biệt, trong đó có gây rối loạn thần kinh tự chủ và tổn thương quá trình nhận thức nghiêm trọng nhất thời.

Với liều trung bình, cần sa tạo ra hai pha: sảng khoái mức độ nhẹ sau đó là buồn ngủ. Trong trạng thái cấp tính, người dùng thuốc có một số biểu hiện sai lệch nhận thức thời gian, kém kìm chế cảm xúc, có những vấn đề về tâm thần - vận động, tổn thương tri nhớ gần và sung huyết kết mạc. Liều

:ao sẽ gây ra các tác động giống loạn thần tạm thời. Không cần phải điều trị lặc biệt ngoại trừ những trường hợp "những cuộc hành trình trắc trở" được liều trị giống như đối với người dùng thuốc gây ảo giác. Cần sa thường làm rầm trọng thêm bệnh tâm thần hiện có, ảnh hưởng xấu đến các chức năng vận động, kìm hãm nhận thức, học tập của trẻ.

Nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng lâu dài của thuốc cho thấy những bất hường trong cành cây phổi. Viêm họng, viêm mũi liên quan tới việc sử dụng ần sa kéo dài cùng với bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Những bất thường rên điện tim là thường gặp nhưng không có bệnh tim kéo dài đi kèm với sử lụng cần sa. Sử dụng kéo dài cũng gây giảm testosteron huyết tương và giảm tinh trùng. Đối với phụ nữ, có thể có rối loạn kinh nguyệt, không hóng noãn có thể bị tổn thương nhận thức mặc dù các nghiên cứu chưa kết húc. Những người hút cần sa mạn tính cũng là những người sử dụng các lịch vụ y tế để giải quyết các vấn đề về sức khoẻ. Cai đột ngột gây ra mất ngủ, buồn nôn, đau cơ và kích thích. Các tác động tâm thần do dùng cần sa téo dài vẫn chưa rõ ràng. Có thể xét nghiệm nước tiểu nếu mẫu đã được lựa họn cẩn thận. Thời gian xác định trong khoảng 4 - 6 ngày đối với người mới sử dụng và trong vòng 20 - 50 ngày đối với người dùng dài ngày.

Các chất kích thích: các amphetamin và cocain

Lạm dụng chất kích thích hoặc dùng đơn độc hoặc kết hợp các thuốc khác ất thường thấy. Các **amphetamin**, trong đó có cả methedrin ("Tốc độ") là một trong các dạng thức để hút, được gọi là "băng", tạo ra sự vui vẻ cao độ, téo dài hơn so với methylphenidat và phenmetrazin, là những thuốc được tiểm soát chặt chẽ khi kê đơn nhưng lại khá dễ kiếm ở chợ đen. Sử dụng nức độ bất kỳ một loại thuốc kích thích nào cũng đều làm tăng hoạt động, ảm giác dồi dào sức mạnh về tâm lý và thể lực và các tác dụng giống giao ảm. Bệnh cảnh lâm sàng của ngộ độc cấp thuốc kích thích bao gồm: vã mồ hôi, tăng nhịp tim, tăng huyết áp, giãn đồng tử, tăng hoạt động và hội chứng não cấp tính có lú lẫn và rối loạn định hướng. Khả năng dung nạp tăng rất nhanh và khi liều tăng lên xuất hiện các triệu chứng như tăng mất ngủ, ý tưởng paranoid (kèm theo hoang tưởng bị bệnh kí sinh trùng, lắp lời, lắp lại động tác, nghiến răng lúc ngủ, ảo xúc giác về nhiễm côn trùng và loạn thần trầm rộ; thường có ý tưởng bị truy hại do vậy có phản ứng tấn công. Cai thuốc kích thích có đặc điểm là trầm cảm kèm theo các triệu chứng của ngủ nhiều và ăn nhiều.

Có một số người nghiện thuốc kích thích trở nên nhạy cảm với việc sử dụng các chất kích thích sau đó. Ở những người này, chỉ cần một lượng nhỏ chất kích thích nhẹ, ví dụ như caffein cũng có thể gây các ra triệu chứng paranoid và ảo thanh.

Cocain là một chất kích thích. Nó được sản xuất từ cây coca, các dẫn xuất chứa trong hạt, lá và bột dẻo coca, cocain hydrochlorid. Bột dẻo coca là chiết xuất thô chứa 40 - 80 % cocain sulfat và các tạp chất khác. Cocain hydrochlorid là một muối và là dạng được sử dụng nhiều nhất. Dẫn xuất tinh chất (và rất mạnh), gốc tự do còn gọi là "crack" (Bạch phiến) được điều chế rất đơn giản từ cocain hydrochlorid.

Có rất nhiều cách sử dụng: nhai lá, hơ nóng lá và nhai với chất kiềm (ví dụ, với tro của lá khác) nhằm tăng hấp thụ ở miệng. Nó đạt đến trạng thái say nhẹ sau khoảng 5 - 10 phút và kéo dài chừng một giờ. Cocain có thể được hít vào mũi qua một ống nhỏ. Việc hấp thụ có thể bị chậm lại do co mạch (điều này cuối cùng có thể dẫn đến hoại tử tổ chức và thủng vách ngăn); khởi phát tác dụng sau 2 - 3 phút, kèm theo say mức độ vừa (khoái cảm, kích thích, cảm thấy dồi dào sức lực) kéo dài khoảng 30 phút. Cocain nguyên chất đóng vai trò chủ chốt trong trạng thái say. Tiêm tĩnh mạch cocain hydrochlorid hoặc cocain gốc tự do sẽ có hiệu quả sau 30 giây và trạng thái say tương đối mạnh, kéo dài khoảng 15 phút. Sử dụng kết hợp cocain với ethanol sẽ thúc đẩy gan tạo ra cocaethylen. Chất này lại tạo ra những tác động giống cocain nhưng mạnh hơn và kéo dài hơn. Hút cocain gốc tự do (cocain chuyển sang dạng hơi có điểm sôi thấp) có tác dụng sau vài giây và tạo ra trạng thái say mạnh, kéo dài vài phút. Cường độ của phản ứng có liên quan chặt chẽ với khả năng hoà tan trong lipid của dạng gốc tự do và gây ra những triệu chứng tâm thần cũng như nội khoa nặng.

Cũng đã có thông báo về truỵ tim mạch, loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim và các cơn thiếu máu tạm thời. Cũng có thể có cơn co giật, đột quỵ, các triệu chứng migraine, tăng thân nhiệt tổn thương phổi và một số biến chứng sản khoa như sảy thai, rau bong non, quái thai, thai chậm phát triển và đẻ non. Cocain có thể gây ra lo âu, thay đổi cảm xúc và sảng. Nếu dùng lâu thì cũng có những vấn đề giống như các chất kích thích khác.

Bác sĩ cần phải tỉnh táo đối với việc dùng cocain cho bệnh nhân có các triệu chứng không giải thích được như: chảy nước mũi, đau đầu, mệt mỏi, mất ngủ, lo âu, trầm cảm và khản giọng dai dẳng. Cai đột ngột không nguy

hiểm đến tính mạng nhưng thường gây ra thèm, rối loạn giấc ngủ, ăn nhiều, mệt mỏi và trầm cảm nặng (đôi khi kèm theo ý định tự sát) kéo dài vài ngày đến vài tuần.

Điều trị thường là không chuẩn xác và khó. Do trạng thái say ngắn với việc phong toả tái hấp thu dopamin nên có thể uống chất chủ vận dopamin là bromocriptin, liều 1,5 mg chia làm ba lần và có thể cải thiện được một số triệu chứng của thèm thuốc liên quan đến trạng thái cai cocain cấp tính. Các chất chủ vận dopamin khác như apomorphin, levodopa và amantadin cũng đang được nghiên cứu nhằm mục đích này. Cũng đã có bằng chứng ban đầu cho thấy carbamazepin với liều thông thường có thể làm giảm thèm thuốc ở trạng thái cai và desipramin liều trung bình , có tác dụng duy trì khả năng nhịn thuốc ở những giai đoạn đầu trong điều trị. Điều trị loạn thần cũng được thực hiện như đối với bất kì một trạng thái loạn thần khác: các thuốc chống loạn thần, liều phù hợp sẽ cải thiện các triệu chứng. Bất kì một triệu chứng nội khoa nào (ví dụ tăng thân nhiệt, cơn co giật, tăng huyết áp) cũng đều phải được điều trị chuyên biệt. Các phương thức điều trị cần phải được thực hiện trên cơ sở kết hợp với chương trình có tổ chức tốt, thường là dựa trên mô hình AA (Hội những người không uống rượu - ND). Chỉ cần điều trị nội trú khi có biểu hiện tự gây thương tích, gây lộn xộn hoặc đe doạ người khác (thường là hoang tưởng paranoid).

Caffein

Cùng với nicotin và rượu, caffein cũng là một trong những chất được sử dụng rộng rãi nhất trên thế giới. Hàng năm, loài người tiêu dùng khoảng 10 tỉ pao (tức là vào khoảng 4,5 nghìn tấn) cà phê (loại có hàm lượng caffein cao nhất). Chè, coca và các đồ uống có coca cũng góp phần làm tăng lượng caffein con người sử dụng. Liều thấp và trung bình (30 - 200 mg/ngày) có xu hướng cải thiện một số khía cạnh hoạt động (ví dụ, sự tỉnh táo). Hàm lượng caffein trung bình có trong một tách đồ uống (180 ml) như sau: cà phê phin 80 - 140 mg; cà phê hoà tan: 60 - 100 mg; cà phê loại caffein: 1 - 6mg; chè đen: 30 - 80 mg; chè túi lọc: 25 - 75 mg; chè hoà tan: 30 - 60 mg; coca: 10 - 50 mg; các đồ coca uống loại 12 auxơ: 30 - 65 mg; kẹo socola loại 2 auxơ chiếm khoảng 20 mg. Một số loại chè thảo dược (ví dụ "Sâm buổi sáng") cũng chứa caffein. Các thuốc giảm đau chứa caffein thường có khoảng 30 mg/đơn vị. Các triệu chứng ngộ độc caffein (thường khi vượt quá 500 mg/ngày) gồm lo âu, kích động, bồn chồn, mất ngủ và cảm giác bị "dẫn điện" và có các triệu chứng cơ thể nhất là tim hoặc đường dạ dày - ruột. Có nhiều điểm giống nhau giữa ngộ

độc caffein và rối loạn lo âu. Một điểm chung khác giữa caffein và các chất kích thích khác là chúng lại làm nặng thêm các triệu chứng của tâm thần phân liệt bù trừ và bệnh nhân hưng - trầm cảm. Những bệnh nhân bị trầm cảm dai dẳng thường uống cà phê để tự điều trị. Dấu hiệu này có thể giúp chẩn đoán phân biệt với các rối loạn cảm xúc đơn thuần. Cai caffein (> 250 mg/ngày) có thể gây ra đau đầu, kích thích, ngủ lịm và đôi khi có buồn nôn.

Các chất hỗn hợp và dung môi

Các thuốc bán trôi nổi, không theo đơn(OTC -over the counter)đáng chú ý gồm có phenylpropanolamin và nhiều loại kháng histamin. Thường thường, những thuốc này được bán cùng với các thuốc giảm đau nhẹ như thuốc cảm (vi dụ, Dristan, Triaminic). Hầu hết các thuốc làm giảm ngon miệng đều là hỗn hợp của phenylpropanolamin và caffein; những thuốc này được bán trôi nổi khá nhiều, dưới cái tên "Giữ tỉnh táo". Về cơ bản, tất cả những thuốc gọi là hỗ trợ cho giấc ngủ hiện nay đều là các chất kháng histamin. Scopolamin và các bromid nhìn chung đều là các sản phẩm xuất phát từ OTC.

Vấn đề chính khi sử dụng tất cả những thuốc này đều liên quan đến phenylpropanolamin có tất cả tác dụng phụ của bất kì chất kích thích nào, bao gồm thúc đẩy trạng thái lo âu, tăng tác dụng ức chế, tăng ảo thanh và ảo thị, ý tưởng paranoid và đôi khi có cả sảng. Cũng đã có những thông báo về tình trạng gãy gổ và mất khả năng kiểm soát những hành vi bột phát. Rối loạn giấc ngủ cũng thường gặp thậm chí với liều thấp.

Các kháng histamin trong một chừng mực nào đó gây sự ức chế hệ thần kinh trung ương do vậy nhiều khi nó được dùng như là một loại an dịu OTC. Trạng thái uể oải cũng thường thấy. Dùng lẫn rượu với các thuốc kháng histamin làm trầm trọng thêm các tác động trên hệ thần kinh trung ương.

Lạm dụng thuốc nhuận tràng đôi khi cũng dẫn đến rối loạn điện giải và có thể dẫn đến sảng. Người già và người có rối loạn ăn uống thường có khuynh hướng sử dụng thuốc nhuận tràng nhiều. Cả hai nhóm người này đều rất kém chịu đựng đối với những thay đổi sinh lí.

Các steroid đồng hoá thường cũng dễ bị những người muốn tăng khối cơ bắp lạm dụng vì lí do thẩm mỹ hoặc để khoẻ hơn. Ngoài những vấn đề nội khoa, trên thực tế còn xuất hiện những hiện tượng như thay đổi cảm xúc, hung hăn và hoang tưởng paranoid. Những người này cũng dùng rượu và các chất kích thích khác nhiều hơn bình thường. Những triệu chứng cai phụ thuộc steroid bao gồm: mệt mỏi, trầm cảm, bồn chồn, mất ngủ.

Nitrit amyl, một loại thuốc có tác dụng đối với chứng đau thắt ngực đã được sử dụng trong nhiều năm gần đây như là một loại "tăng cực khoái". Việc sử dụng nó không nhằm mục đích điều trị dễ gây ra thay đổi nhận thức thời gian , "gấp gáp" và sảng khoái bệnh lí mức độ nhẹ. Hiểu biết phổ biến về các tác động của hút ngay trước cực khoái đã dẫn tới tăng nhu cầu sử dụng. Các tác động chủ quan kéo dài từ 5 giây đến 15 phút. Khả năng dung nạp tăng nhanh, tuy nhiên cũng chưa có thông báo nào về các triệu chứng cai. Sau khi dừng vài ngày, khả năng đáp ứng hồi phục ở mức độ như cũ. Tác động kéo dài có thể gồm tổn thương hệ miễn dịch và cản trở hoạt động của hệ hô hấp.

Hít dung môi hoặc ngửi các chất khí (bao gồm cả khí dung) tạo ra trạng thái say giống với các thuốc gây mê dễ bay hơi. Các tác nhân này bao gồm xăng dầu, toluen, ether, dầu mỏ, khí gas dùng cho bật lửa, các chất lỏng dùng để cọ rửa, dung môi pha sơn và những dung môi khác có trong nhiều sản phẩm gia dụng (ví dụ, dung dịch đánh móng tay, bút xoá). Trạng thái ngộ độc điển hình gồm sảng khoái bệnh lí, nói líu lưỡi, ảo giác, lú lẫn. Nếu dùng liều cao, có các biểu hiện cấp tính như mất ý thức, truy hoặc suy tim phổi; tiếp xúc dai dẳng, các triệu chứng biểu hiện nhiều hơn và thường liên quan đến gan, thận, tủy xương hoặc tim. Bệnh não do chì có thể liên quan đến việc ngửi xăng pha chì. Cũng cần phải nói thêm rằng những nghiên cứu ở công nhân phải thường xuyên tiếp xúc với xăng ô tô cho thấy, có sự gia tăng đáng kể các triệu chứng suy nhược thần kinh, bao gồm mệt mỏi lo âu, thay đổi cảm xúc, giảm sút trí nhớ và những phàn nàn về cơ thể. Ở những người lạm dụng dai dẳng chất dung môi cũng thấy có các vấn đề như vậy.

Cái gọi là thuốc giả cũng là những chất tổng hợp được sản xuất lén lút trong những phòng thí nghiệm nhỏ và được sử dụng làm thuốc tiêu khiển. Hầu hết các thuốc giả thông dụng đều là những tương tự methyl của fentanyl và được dùng thay thế Heroin. MDMA (Methyllenne - Dioxymethamphetamin) và dẫn xuất của Amphetamin đôi khi được gọi là "chất gây thư giãn" cũng là một loại thuốc giả với khả năng bị lạm dụng và ngộ độc thần kinh mức độ cao. Sản xuất và sử dụng những thuốc này đang là những vấn đề phức tạp về mặt pháp lí vì những thuốc mới nhất là những thuốc chưa được phép về mặt luật pháp và do vậy cũng chưa có các test để xác định. Hơn nữa chúng khiến cho các bác sĩ phải đối mặt với những triệu chứng hoàn toàn chưa biết nguyên nhân.

MÊ SẢNG, SA SÚT TRÍ TUỆ VÀ CÁC RỐI LOẠN NHẬN THỨC KHÁC (Trước đây gọi là hội chứng não thực thể)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Rối loạn chức năng não tạm thời hoặc lâu dài
- Tổn thương nhận thức ở các mức độ khác nhau: có thể bao gồm giảm tái hiện và trí nhớ gần, mất tập trung chú ý, các hoạt động tâm thần - vận động ngẫu nhiên, ví dụ như địa hình (stereotypy) và những vấn đề về quá trình nhận thức, thường kèm theo ý tưởng loạn thần
- Thường có rối loạn cảm xúc: trầm cảm, lo âu hoặc kích thích
- Rối loạn hành vi có thể gồm những vấn đề như kiểm soát xung động, hành vi tình dục vô thức, suy giảm chú ý, gây gổ và loạn dục phô bày.

Nhận định chung

Vấn đề thực thể có thể là một não tiên phát hoặc là biểu hiện thứ phát của một số rối loạn toàn thân. Tất cả các loạn nhận thức cho thấy mức độ giảm tư duy phụ thuộc vào vị trí thương tổn, tốc độ khởi phát và diễn tiến và khoảng thời gian của tổn thương não. Rối loạn cảm xúc (ví dụ trầm cảm) thường thể hiện như tình trạng bệnh đáng kể. Các rối loạn hành vi có xu hướng thường gặp ở những trường hợp dai dẳng, thường liên quan trực tiếp đến rối loạn nhân cách hoặc khả năng dễ bị tổn thương của hệ thần kinh trung ương do tác dụng phụ của thuốc và không nhất thiết tương quan với rối loạn nhận thức.

Bệnh căn

A. Ngộ độc

Rượu, thuốc an dịu, nhóm bromid các thuốc giảm đau (ví dụ, pentazocin), các thuốc gây ảo giác, các chất kích thích và các dung môi gia dụng.

B. Cai thuốc

Cai rượu, thuốc an thần gây ngủ; các corticosteroid.

C. Tác dụng lâu dài của rượu

Hội chứng Wernicke - Korsacoff.

D. Nhiễm khuẩn

Nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, não do vi khuẩn, virus, nấm, kí sinh trùng hoặc do lao hay giang mai hệ thần kinh trung ương, nhiễm khuẩn cấp tính hay mạn tính tuỳ thuộc hoàn toàn vào bệnh lí vi sinh vật.

E. Rối loạn nội tiết

Nhiễm độc giáp, nhược giáp, rối loạn chức năng vỏ thượng thận (bao gồm cả bệnh Addison và hội chứng Cushing), u tế bào ưa crom, u đảo Langerhans, hạ đường huyết, cường cận giáp, nhược cận giáp, suy toàn bộ tuyến yên, nhũn toan ceton do đái tháo đường.

F. Rối loạn hô hấp

Giảm oxy huyết, tăng carbon dioxid huyết.

G. Rối loạn chuyển hoá

Rối loạn dịch và điện giải (đặc biệt là giảm natri, magnesi và tăng calci huyết), rối loạn cân bằng acid - base, bệnh gan (bệnh não-gan), suy thận, rối loạn chuyển hoá porphyrin.

H. Thiếu hụt dinh dưỡng

Thiếu hụt vitamin B1 (Beri Beri), vitamin B12 (thiếu máu ác tính), acid folic, acid nicotinic (Pellagra); suy dinh dưỡng protein - năng lượng.

I. Chấn thương

Tụ máu dưới màng cứng, xuất huyết dưới màng nhện, xuất huyết não, hội chứng chấn động.

J. Các rối loạn tim mạch

Nhồi máu cơ tim, loạn nhịp tim, cơn co thắt mạch máu não, bệnh não do tăng huyết áp, xuất huyết, nghẽn mạch và tắc gián tiếp làm giảm chức năng nhận thức.

K. Khối u tân tạo

Các tổn thương nguyên phát hoặc di căn của hệ thần kinh trung ương, tăng calci huyết do ung thư.

L. Các rối loạn có co giật

Rối loạn chức năng trong cơn, giữa các cơn và sau cơn co giật.

M. Các rối loạn miễn dịch và collagen

Các rối loạn tự miễn bao gồm Lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren và AIDS.

N. Các bệnh thoái hoá

Bệnh Alzheimer, bệnh Pick, xơ cứng rải rác, bệnh Parkinson, múa giật Huntington, tràn dịch não áp lực bình thường.

O. Thuốc

Các thuốc kháng tiết cholin, thuốc chống trầm cảm, các tác nhân chẹn thụ thể H_2, digoxin, các salicylat (sử dụng lâu ngày) và nhiều loại thuốc OTC cũng như những thuốc dùng theo đơn khác

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện bệnh nhiều và thay đổi, thường bao gồm những vấn đề về định hướng, chú ý dao động hoặc ngắn mất trí nhớ gần và hồi tưởng, kém thích ứng, cảm xúc không ổn định, thiếu chủ động, giảm khả năng kiểm soát xung động, không giải quyết được những tình huống có vấn đề, trầm cảm ở mức độ nhẹ (vừa) đến bịa chuyện (không chỉ giới hạn ở hội chứng thực thể não do nghiện rượu), thu hẹp hoạt động tri óc, ảo thanh và ảo thị, hoang tưởng. Các dấu hiệu thể lực cũng khác nhau tuỳ theo nguyên nhân. Điện não đồ thường có sóng chậm lan toả trong trạng thái sảng.

A. Mê sảng

Mê sảng (trạng thái lú lẫn cấp tính) là rối loạn chú ý lan toả tạm thời kèm theo ý thức u-ám, thường do các vấn đề toàn thân (ví dụ, thuốc, giảm oxy huyết). Khởi phát thường nhanh. Trạng thái tâm thần thất thường (vào buổi sáng thường khá hơn), kèm theo mất tập trung, và hành vi có chủ định chú ý (trạng thái"hoàng hôn" - ban đêm sảng mức độ nhẹ đến vừa - thường gặp ở những bệnh nhân có sa sút trí tuệ trước đó và có thể bị thúc đẩy nhanh hơn do nằm viện, do thuốc, mất cảm giác, có sự thiếu hụt đáng kể về trí nhớ ngắn hạn và hồi tưởng. Lo âu và kích thích cũng là những hiện tượng thường gặp. Quên về trước (giảm nhớ các sự kiện quá khứ) và quên về sau (không thể hồi tưởng được những sự kiện sau khi bị sảng). Những vấn đề về định hướng kéo theo mất khả năng lưu giữ thông tin. Rối loạn tri giác (thường là ảo thị) và bất ổn tâm thần vận động kèm theo mất ngủ cũng là những hiện tượng thường gặp. Những biến đổi thần kinh tự chủ bao gồm

nhịp tim nhanh, giãn đồng tử và vã mồ hôi. Thời gian kéo dài trung bình là một tuần và hồi phục hoàn toàn ở hầu hết các trường hợp. Sảng có thể cùng tồn tại với sa sút trí tuệ

B. Sa sút trí tuệ (xem thêm chương 3, tập I)

Sa sút trí tuệ đặc trưng bằng tính chất mạn tính và suy giảm có lựa chọn các hoạt động tâm thần. Ở hầu hết các trường hợp, khởi phát âm thầm vài tháng cho đến hàng năm. Sa sút trí tuệ thường tiến triển, hay gặp ở người già, hầu như không hồi phục thậm chí bệnh chính có thể đã được điều trị. Sa sút trí tuệ có thể được phân chia thành hai loại: vỏ và dưới vỏ

Có ba thể sa sút trí tuệ vỏ não: (1) Sa sút trí tuệ thoái hoá (ví dụ bệnh Alzheimer) chiếm khoảng 50 - 60% số trường hợp; (2) Sa sút trí tuệ do vữa xơ động mạch (nhồi máu đa ổ) chiếm 15 - 20% số trường hợp (tỉ lệ này trên thực tế có thể còn thấp hơn do có khuynh hướng lạm dụng chẩn đoán sa sút trí tuệ Alzheimer và (3) thể hỗn hợp hoặc sa sút trí tuệ do các nguyên nhân hỗn hợp chiếm khoảng 15 - 20% số trường hợp. Những ví dụ của sa sút trí tuệ thoái hoá nguyên phát là sa sút trí tuệ Alzheimer (phổ biến nhất) Pick, Creutzfeldt - Jakob và sa sút trí tâm thần Huntington (ít phổ biến).

Trong tất cả các thể, mất kiểm soát xung động (tình dục và ngôn ngữ) thường gặp. Các hoạt động ở mức độ yêu đã làm cho cá nhân rất nhạy cảm với các stress tâm lí và vật lí tối thiểu. Quá trình sa sút trí tuệ phụ thuộc vào nguyên nhân chính, tuy nhiên xu hướng chung là xấu dần đi.

Nhiễm HIV có thể gây rối loạn thần kinh tiên phát (đặc biệt do mất nơron) và các tác động thứ phát do nhiễm khuẩn cơ hội, khối u nhân tạo hoặc các tác dụng của thuốc. Hiện nay, có sự giảm nhẹ các triệu chứng sa sút trí tuệ ở cả giai đoạn sớm và muộn có lẽ là do sớm dùng zidovudin. Xu hướng chung là có biến đổi. Do vậy bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ trạng thái thần kinh - tâm thần.

Giả sa sút trí tuệ là thuật ngữ được dùng để chỉ người bệnh trầm cảm có những biểu hiện giống như sa sút trí tuệ. Cơ sở chính để xác định những bệnh nhân này là xu hướng phàn nàn một cách phô trương về những vấn đề trí nhớ của họ hơn là việc họ cố gắng để khắc phục. Họ thường phàn nàn là họ không thể thực hiện được những bài tập nhận thức song với sự khuyến khích khi có thể lại thường làm được.

C. Hội chứng quên

Là rối loạn trí nhớ nhưng không có sảng hoặc sa sút trí tuệ. Hiện tượng này thường liên quan đến sự thiếu hụt thiamin và nghiện rượu. (ví dụ hội chứng Korsakoff). Có giảm sút khả năng thu nhận thông tin mới cũng như nhớ lại những thông tin trước đó.

D. Ảo giác do các chất

Tình trạng này được đặc trưng bởi ảo giác (thường là ảo thanh) dai dẳng, hoặc tái diễn mà không có những triệu chứng thường gặp trong sảng hoặc sa sút trí tuệ. Rượu hoặc các chất gây ảo giác thường là nguyên nhân chính. Trạng thái này không thể xếp vào bất kỳ rối loạn tâm thần nào và nó cũng có thể hồi phục hoàn toàn một cách tự phát.

E. Những thay đổi nhân cách do bệnh lan toả (trước đây gọi là Hội chứng nhân cách thực thể)

Hội chứng này được đặc trưng bằng: cảm xúc không ổn định và mất khả năng kiểm soát xung động kèm theo những biến đổi cơ bản về nhân cách. Các chức năng nhận thức được bảo toàn. Thường gặp hiện tượng kém phù hợp xã hội. Mất hứng thú hoặc không quan tâm tới hậu quả của hành vi. Quá trình này phụ thuộc vào nguyên nhân chính (ví dụ đụng giập thuỳ trán có thể hồi phục hoàn toàn).

Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt với tâm thần phân liệt và các loạn thần khác; đây là những bệnh dễ bị chẩn đoán nhầm với rối loạn nhận thức do thường kèm theo các triệu chứng loạn thần.

Biến chứng

Nếu không được điều trị kịp thời, ví dụ tụ máu dưới màng cứng, tràn dịch não áp lực thấp các khuyết tật này trở thành mạn tính. Tai nạn thứ phát do hành vi xung động và thích ứng kém cần phải được chú ý thích đáng. Trầm cảm và hành vi xung động thứ phát ít khi dẫn đến ý định tự sát. Thuốc, nhất là thuốc an dịu có thể làm xấu thêm khả năng tư duy và góp phần gây ra các vấn đề đã đề cập ở trên.

Điều trị

(Xem thêm chương 3, tập I)

A. Thuốc

Cần phải xem sảng là một hội chứng rối loạn chức năng não cấp tính, tương tự như suy thận cấp tính. Mục tiêu đầu tiên của điều trị là xác định và điều chỉnh những vấn đề bệnh căn. Việc đánh giá gồm khám thực thể toàn diện như thăm dò những vấn đề về thần kinh, nhiễm khuẩn và giảm oxy huyết. Những xét nghiệm cận lâm sàng thường quy có thể gồm điện giải huyết thanh, glucose huyết thanh BUN, creatinin huyết thanh, các xét nghiệm chức năng gan, chức năng tuyến giáp, các khí huyết động mạch, công thức máu toàn phần, calci, phốt pho, magnesi, vitamin B_{12}, folat huyết thanh, cấy máu, phân tích nước tiểu, xét nghiệm dịch não tuỷ. Việc dùng thuốc có thể làm phức tạp thêm vấn đề (ví dụ các thuốc giảm đau, các corticosteroid, cimetidin, lidocain, các thuốc kháng cholinergic, các thuốc chống trầm cảm hệ thần kinh trung ương, mefloquin). Không nên bỏ qua bất kì một khả năng nào về bệnh thực thể có thể hồi phục. Điện não đồ, CT , MRI, PET và SPECT cũng có thể có giá trị nhất định cho chẩn đoán. Tốt nhất là bệnh nhân được quản lý chặt, không được dùng thuốc trong quá trình làm xét nghiệm. Tuy nhiên có hai chỉ định dùng thuốc đối với trạng thái sảng là kiểm soát hành vi (ví dụ, hành vi không phù hợp) và rối loạn stress chủ quan (ví dụ sợ do ảo giác). Nếu có những chỉ định này thì có thể dùng thuốc. Nếu có dấu vết cai rượu hoặc một chất khác (là nguyên nhân phổ biến gây sảng ở bệnh viện đa khoa) thì có thể chỉ định dùng nhóm benzodiazepin như lorazepam (1 - 2 mg/giờ) ngoài đường tiêu hoá. Nếu có một chút khả năng liên quan đến hội chứng cai thì có thể dùng haloperidol 1 - 10 mg/giờ, nên dùng đường tiêm tĩnh mạch để giảm khả năng xuất hiện tác dụng phụ ngoại tháp. Ngoài thuốc, cần phải tạo môi trường an toàn, dễ chịu, tiện lợi, không có các yếu tố đe doạ và được chăm sóc điều dưỡng hoặc phục vụ chu đáo.

Một khi bệnh cơ bản được xác định và điều trị thì có thể giảm dần các thuốc.

Điều trị hội chứng sa sút trí tuệ bao gồm điều trị triệu chứng ngoại trừ một trường hợp. Do thiếu hụt cholinergic trong bệnh Alzheimer nên nghiên cứu hiện nay tập trung vào những thuốc làm tăng hoạt tính cholinergic (ví dụ tacrin, phosphatidycholin và donepezil). Tacrin (tetrahydro-aminoacridin - TUA) là một chất ức chế cholinesterase có thể hồi phục được dùng để điều trị các thiếu hụt nhận thức ở bệnh Alzheimer. Nhiều nghiên cứu cho rằng tacrin (80 - 160 mg/ngày chia làm 4 lần) có thể cải thiện được hoạt động nhận thức ở 25 - 42 % số bệnh nhân, với liều cao hơn hiệu quả có thể tốt hơn

Tuy nhiên, không có sự cải thiện đáng kể nào về mặt chức năng cho chủ thể. Nồng độ ALT huyết thanh tăng ở 50 % số bệnh nhân, hầu hết đều trở lại mức bình thường sau khi dừng thuốc. Nhiều bệnh nhân ngừng dùng tacrin do tăng men gan cũng có thể có kết quả tốt trở lại nếu như việc dùng thuốc được kiểm soát cẩn thận. Hiện nay donepezin được dùng như là chất ức chế cholinesterase nhằm cải thiện hoạt động nhận thức và các chức năng ở bệnh Alzheimer mức độ nhẹ và vừa. Nó hầu như ít tác dụng nếu như bệnh tiến triển. Không như tacrin, dùng donepezil chỉ cần một lần/ngày và không cần phải theo dõi chặt chẽ chức năng gan, nhìn chung nó được dung nạp tốt. Tác dụng phụ thường thấy là buồn nôn, tiêu chảy và nôn. Người ta cũng cho rằng cả tacrin và donepezin đều không kìm hãm được sự tiến triển của bệnh.

Trạng thái gây gổ và hung bạo trong bệnh hệ thần kinh trung ương có thể giảm bằng cách cho dùng các thuốc chẹn bêta ưa mỡ (ví dụ propanolol, metoprolol) với liều trung bình. Do hệ thống serotonergic tham gia vào trạng thái kích thích nên những thuốc ảnh hưởng đến serotonin đều có một số tác dụng đối với trạng thái gây gổ và kích động. Nhóm này gồm có lithium, trazodon, buspiron và clonazepam. Các chất phong toả dopamin (ví dụ các thuốc an thần kinh như haloperidol), đã được sử dụng trong nhiều năm để điều trị trạng thái gây rối. Một số nghiên cứu mới đây thông báo carbamazepin, liều uống 100 - 400 mg/ngày (nếu cần thì tăng liều từ từ) có thể làm giảm được trạng thái kích động trong bệnh Alzheimer. Đối với cảm xúc không ổn định, trong một số trường hợp,có thể uống imipramin liều thấp (25 mg/ ngày, chia làm 3 lần hoặc 1 lần), hoặc fluoxetin (5 - 20 mg/ngày). Trầm cảm cũng thường xuất hiện sớm trong bệnh Alzheimer và đáp ứng với liều thông thường của các thuốc chống trầm cảm, nên dùng thuốc ít có tác dụng phụ (ví dụ, SSRIs và ức chế MAO).

Các thuốc giãn mạch não cũng được dùng nhiều vì người ta cho rằng xơ vữa mạch não và thiếu máu cục bộ là những nguyên nhân cơ bản gây sa sút tâm thần. Mặc dù trong sa sút trí tuệ thoái hoá tiên phát có giảm nhẹ lưu huyết (có thể là hậu quả của rối loạn chính), song cũng chưa có bằng chứng để có thể khẳng định rằng đó là yếu tố chủ yếu trong nhóm rối loạn này hoặc thuốc giãn tĩnh mạch đóng vai trò quan trọng. Các alkaloid ergotoxin (các ergoloid mesylat như Hydergin hay các thuốc khác) đã được nghiên cứu và cho kết quả phức tạp: có tác dụng đối với những trường hợp tự chăm sóc ngoại trú và khí sắc trầm cảm song lại hầu như không đạt được sự tiến bộ

nào trong rối loạn chức năng nhận thức. Điều trị bằng oxy cao áp cũng không tạo ra sự cải thiện đáng kể. Các thuốc kích thích (ví dụ, methylphenidat) không làm thay đổi chức năng nhận thức nhưng lại có thể cải thiện được khí sắc và cảm xúc. Điều này tạo thuận lợi cho những người chăm sóc bệnh nhân.

Nếu cần thiết, phải có những biện pháp hỗ trợ cho bệnh nhân bị giảm sút chức năng giác quan, ví dụ như trợ thính, phẫu thuật đục nhân mắt v.v...

B. Xã hội

Các dịch vụ chăm sóc sức khoẻ có thể hỗ trợ tốt khi gia đình không có khả năng chăm sóc người bệnh. Mạng lưới như vậy gồm những người và dụng cụ đã quen thuộc, ánh sáng ban đêm, quy trình đơn giản. Tư vấn sẽ giúp cho gia đình đối phó được với các vấn đề và quản lí, chăm sóc bệnh nhân tại gia đình tới mức có thể. Nếu cần biết thêm thông tin, xin qua "Hiệp hội bệnh Alzheimer và các rối loạn liên quan", 70 East Lake Street, Suite 600, Chicago, IL60601. Các dịch vụ tự nguyên bao gồm nội trợ, y tá đến thăm nom, các dịch vụ chăm sóc hoặc quản lí bệnh nhân tại nhà.

C. Hành vi

Các kĩ thuật hành vi bao gồm những đáp ứng tạo tác (operant) có thể tạo ra các hành vi dương tính, ví dụ, cần chú ý đến những bệnh nhân cố gắng giao tiếp một cách phù hợp, bỏ qua những đáp ứng không phù hợp. Bệnh nhân Alzheimer vẫn có thể học và nhớ được các kĩ năng. Tuy vậy họ lại không thể hồi tưởng được hoàn cảnh đã học những kĩ năng đó.

D. Tâm lí

Các liệu pháp tâm lí hình thức thường không có tác dụng. Thậm chí có thể làm cho tình trạng của bệnh nhân tồi tệ thêm bởi lẽ những liệu pháp này lại tạo thêm gánh nặng cho quá trình nhận thức của bệnh nhân vốn đã bị thu hẹp.

Tiên lượng

Đối với những trường hợp bệnh chính có thể được giải quyết, các chức năng tâm thần trong trạng thái sảng có tiên lượng tốt cho sự hồi phục. Đối với hầu hết các hội chứng sa sút trí tuệ, tiên lượng có xu hướng xấu dần, mặc dù những thuốc mới cũng có ít nhiều tác dụng.

CÁC RỐI LOẠN TÂM THẦN Ở NGƯỜI CAO TUỔI

(xem thêm chương 3, tập I)

Có ba yếu tố trong quá trình lão hoá là sinh học, xã hội và tâm lí

Những biến đổi **sinh học** phức tạp phụ thuộc vào các đặc điểm di truyền (cha mẹ có tuổi thọ cao thì khả năng con cái cũng có tuổi thọ cao), dinh dưỡng, suy giảm chức năng giác quan như nghe hoặc nhìn, bệnh tật, chấn thương và lối sống. Có sự tương quan rõ rệt giữa mất thính lực và ý tưởng paranoid ở người già (xem hội chứng não thực tổn ở trên). Khi một người lão hoá, những rối loạn tương đối nhẹ hoặc sự kết hợp của các rối loạn có thể gây ra những thiếu hụt về nhận thức và đáp ứng cảm xúc. Nghi bệnh thường là cơ chế bù trừ đối với sự suy giảm chức năng (ví dụ, ám ảnh về chức năng đường ruột).

Các yếu tố **xã hội** xuất phát từ stress, kết nối giữa công việc, gia đình và cộng đồng. Bất kì một lĩnh vực nào trong số này bị đảo lộn cũng đều gây ra hiện tượng "trống trải" và hẫng hụt mà người cao tuổi phải trải qua như cái chết của bạn bè thân thiết, con cái tách riêng, xung quanh trở nên xa lạ hơn. Nghỉ hưu cũng là một sự đảo lộn cơ bản trong cấu trúc cuộc sống vốn đã được thiết lập khá bền vững của mỗi cá nhân. Điều này là stress rất lớn đối với những cá nhân đã tận tuy với công việc, hy sinh một số lợi ích, sở thích khác; sự mất mát đột ngột như vậy tạo ra sự trống vắng không dễ gì bù đắp được. Những trách nhiệm mới, ví dụ, chăm sóc người bạn đời bị sa sút tâm thần càng dễ dẫn đến trầm cảm.

Sự xa lánh **trí tuệ** của người già thường liên quan đến giảm tính tự trọng, cái dựa trên sự bấp bênh về kinh tế của tuổi già kèm theo mất dần tinh độc lập, ý thức được ngày càng rõ sự giảm sút về thể lực và tâm trí, cô đơn, sợ cái chết đến gần. Quá trình già thường ít được chấp nhận. Giảm hấp dẫn về thể lực dù là thực tế hay tưởng tượng cũng có khả năng gây chấn thương mà phẫu thuật tạo hình chỉ giảm nhẹ trong một thời gian. Sự hấp dẫn về tình dục và cơ thể cũng tạo ra stress trong lĩnh vực văn hoá, những điều này thật khó đối với một số người chấp nhận sự thay đổi.

Biểu hiện lâm sàng và biến chứng

Hội chứng tâm thần phổ biến nhất ở người già là sa sút trí tuệ (hội chứng não thực thể) với các mức độ khác nhaü. Ý tưởng loạn thần (thường là paranoid) có thể cùng tồn tại với sa sút trí tuệ. Ở mức độ nhẹ, người bệnh thường ý thức được các thiếu hụt nhận thức và trở nên trầm cảm, về những mất

mất chức năng hiện hữu đang đe doạ. Trầm cảm sau đó có thể được khuyếch đại biểu hiện suy giảm nhận thức.

Trầm cảm bộc lộ thường có kèm theo những phàn nàn về cơ thể và cũng thường liên quan đến những thay đổi trong cuộc sống (80 % số người trên 65 tuổi thường có những vấn đề về sức khoẻ). Nghiện rượu chiếm khoảng 15 % số bệnh nhân cao tuổi có các triệu chứng tâm thần. Tai nạn do tự sát ở người già cao hơn so với bình thường. Nguyên nhân thường là cô đơn, tuổi tác và những vấn đề bệnh tật. Sự thiếu ánh nắng đủ quang phổ cũng là một yếu tố ở một số bệnh nhân (ví dụ, phải ở trong nhà dưỡng lão). Lo âu, thường liên quan đến bệnh thực thể, càng làm tăng thêm lú lẫn đã có ở những bệnh nhân có rối loạn nhận thức. Sự lạm dụng thuốc ở người cao tuổi - cả sự sao nhãng chăm sóc cơ thể (bị động) và tổn thương thực thể (chủ động) đều cần phải được phát hiện sớm. Bác sĩ phải sớm nhận biết được những vết bầm tím, trầy xước, gãy xương và mệt nhọc. Người già cũng bị hành hạ, lạm dụng nhiều như trẻ em song người khác ít biết được. Do vậy thầy thuốc cũng phải lưu ý vấn đề này

Dùng nhiều thuốc (cả thuốc theo đơn và thuốc mua bán tự do) là nguyên nhân chính dẫn đến tai nạn (thường kèm theo gãy xương đùi) và bệnh tật ở người cao tuổi. Các tổn thương về nhận thức càng tăng lên khi số loại thuốc sử dụng tăng lên. Các thuốc an dịu và kháng tiết cholinergic là những thủ phạm chính (ví dụ, dùng quá mức để giải quyết mất ngủ). Phàn nàn ngày một tăng cũng nhằm mục đích bù trừ và đánh lạc hướng chú ý đối với sự giảm sút các chức năng tâm thần.

Điều trị

A. Xã hội

Xã hội hoá, các hoạt động được tổ chức có kế hoạch, xung quanh đều quen thuộc, tiếp tục các kết quả đã đạt được, tránh cô đơn (có thể là những yếu tố quan trọng nhất) là những biện pháp chính để ngăn ngừa và hạn chế các vấn đề tâm thần ở người cao tuổi. Người bệnh cần phải được ở trong môi trường quen thuộc, có các dịch vụ chăm sóc để tránh những thay đổi thói quen đột ngột. Đối với những bệnh nhân không có khả năng tự mình giải quyết các vấn đề, các dịch vụ tại nhà sẽ hỗ trợ họ tiếp tục những hoạt động nội trợ thường ngày; y tá thường xuyên thăm viếng, quản lí và cho dùng thuốc, theo dõi thể lực của họ; những nhóm người cao tuổi giúp duy trì xã hội hoá và giao lưu giữa con người với con người. Ở bệnh viện hay trong các nhà dưỡng lão cũng phải chú ý đến việc sắp xếp bệnh nhân trong một buồng (xen kẽ người tích cực hoạt động với người chậm chạp)

B. Thuốc

Điều quan tâm đầu tiên trong điều trị là đối với những yếu tố có thể phục hồi trong hội chứng sa sút trí tuệ. Một yếu tố dễ bị bỏ qua là tự điều trị, đặc biệt là những thuốc không theo đơn có thể ảnh hưởng đến các hoạt động của người bệnh. Thủ phạm thường là các thuốc kháng histamin, kháng cholinergic và thỉnh thoảng đan xen với lạm dụng rượu.

Bất kì một dấu hiệu loạn thần nào, như ý tưởng paranoid, kích động và hoang tưởng đều đáp ứng rất tốt với liều thấp thuốc chống loạn thần. Uống trifluoperazin 2 - 5 mg/ngày, uống làm một lần hoặc uống fluphenazin 1 - 2 mg /ngày thường làm giảm rõ rệt ý tưởng loạn thần.

Không dùng thuốc gây giảm huyết áp tư thế đứng (dễ gây ra chóng mặt, ngã, gãy xương).

Các thuốc chống trầm cảm (chỉ bằng 1/3 hoặc 1/2 liều so với người trưởng thành) chỉ được sử dụng khi có chỉ định điều trị trầm cảm. Đôi khi có thể sử dụng thuốc kích thích liều nhỏ (ví dụ, methylphenidat, 5 - 30 mg/ngày, chia hai lần uống lúc 7 giờ và buổi trưa) để điều trị chứng vô cảm. Thuốc kích thích có thể làm tăng nhiệt tình để hội nhập vào xã hội và giúp bệnh nhân duy trì những hoạt động trong cuộc sống.

Sử dụng lượng thích hợp rượu hoặc bia nhằm tạo ra sự an dịu nhẹ nhàng là một việc nên làm ở nhà cũng như trong bệnh viện hoặc các cơ sở chăm sóc sức khoẻ người bệnh khác.

C. Hành vi

Do giảm khả năng nhận thức ở người cao tuổi nên phải cần đến các kĩ thuật hành vi đơn giản. Các đáp ứng dương tính đối với những hành vi phù hợp sẽ củng cố bệnh nhân lặp lại hành vi mong muốn và thường sẽ bù đắp một phần các khuyết tật trong trí nhớ ngắn hạn và hồi tưởng. Nó cũng góp phần thúc đẩy bệnh nhân tăng cường tham gia vào các hoạt động hội nhập xã hội. Đây là một thành tố hết sức quan trọng bởi lẽ người cao tuổi thường có xu hướng tự xa lánh, do vậy lại càng làm tăng thêm sự cách li và hạn chế các chức năng.

Một điểm nữa cũng cần phải lưu ý là không nên củng cố và củng cố vũ những hành vi gây rối bằng cách đáp ứng thoả mãn với nó. Nếu không, đây cũng sẽ là cách phá hỏng hoặc ít nhất là cũng làm xuất hiện dần những hành vi không phù hợp. Ở một khía cạnh khác có thể nhận thấy hành vi quấy rối chỉ là đại diện cho đáp ứng vô hướng đối với tình trạng hẫng hụt và bất lực trong hoạt động. Do vậy cần phải có một chương trình hoạt động định sẵn dành cho người bệnh.

). Tâm lí

Người bệnh có thể cần sự giúp đỡ trong việc thích ứng với sự thay đổi vai rò và tìm kiếm những mục tiêu và cách nhìn nhận mới. Người cao tuổi mất lần thứ quan trọng nhất - tương lai. Do vậy họ có thể cố gắng bù trừ sự mất nát đó bằng những hoài niệm về quá khứ. Đưa người bệnh tham gia vào iệu pháp tâm li dựa trên cơ sở ở đây - và - hiện tại sẽ giúp cho họ thích ứng lễ dàng hơn.

NHỮNG VẤN ĐỀ TÂM THẦN LIÊN QUAN ĐẾN NẰM VIỆN /À CÁC RỐI LOẠN DO DÙNG THUỐC, DO PHẪU THUẬT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

⅄. Những vấn đề cấp tính

1. Sảng kèm theo những biểu hiện loạn thần thứ phát sau phẫu thuật hoặc dùng thuốc hoặc kết hợp với tác động của điều trị
2. Lo âu cấp thường liên quan đến việc củng cố tính quên hoặc sợ hải những vấn đề hiện thời cũng như lo lắng về tương lai.
3. Lo âu như là một khía cạnh nội tại của bệnh tật
4. Phủ định bệnh. Điều này có thể diễn ra trong pha cấp tính hoặc pha sau cấp tính của bệnh.

3. Những vấn đề sau cấp tính

1. Trầm cảm như là một hoạt động hay là sự chấp nhận bệnh, thường liên quan đến sự vô vọng hiện thực hoặc huyễn tưởng về tương lai
2. Những vấn đề về hành vi, thường liên quan đến phủ định bệnh. Trong những trường hợp cực đoan, những vấn đề này có thể thúc đẩy bệnh nhân trốn viện, làm ngược lại chỉ dẫn về y tế

Ↄ. Những vấn đề trong quá trình hồi phục

1. Giảm sự hợp tác khi bệnh nhân không thấy có sự cải thiện nào hoặc sự chấp hành không phải là bắt buộc
2. Những vấn đề tái thích ứng với gia đình, công việc và xã hội

Nhận định chung

A. Những vấn đề cấp tính

1. "Loạn thần ở đơn vị chăm sóc tích cực"

Là một trạng thái sảng. Môi trường căng thẳng có thể góp phần làm cho vấn đề xấu thêm. Các yếu tố của đơn vị chăm sóc tích cực bao gồm mất ngủ, tăng kích thích, thông khí cơ học và cách li xã hội. Những nguyên nhân khác gồm những nguyên nhân phổ biến gây sảng và cần phải thăm khám đầy đủ, tích cực (xem phần sảng ở trên)

2. Trạng thái lo âu trước và sau phẫu thuật

Là trạng thái thường gặp song cũng thường bị bỏ qua. Trạng thái lo âu trước phẫu thuật rất phổ biến và chủ yếu là sợ chết (nhiều bệnh nhân ngoại khoa hiểu được ý chí của mình). Bệnh nhân có thể sợ gây mê (điều này được cải thiện bằng trao đổi về việc gây mê trước khi mổ), sợ tính bí ẩn của phòng mổ và sợ rằng mổ cũng có thể không giải quyết được vấn đề bệnh tật. Những sự sợ hãi đó thường làm cho bệnh nhân trì hoãn đi khám bệnh có thể dẫn đến phẫu thuật sớm hơn và giảm bớt cơ hội điều trị thành công.

Đối lập với nhóm trên là nhóm những người ưa phẫu thuật. Đó là những người để nghị được mổ để giải thoát khỏi các stress dồn dập trong cuộc sống. Cũng khó phân loại những bệnh nhân đa phẫu thuật. Động cơ phẫu thuật có thể là do tính ác kì, áp lực của xã hội (ví dụ, phẫu thuật nâng ngực), tự buộc tội vô thức, thống dâm, ý đồ dùng bệnh tật để duy trì mối quan hệ với thành viên trong gia đình, rối loạn dạng cơ thể và rối loạn sơ đồ cơ thể (ám ảnh rằng một phần cơ thể bị biến dạng). Cũng có nhiều nguyên nhân riêng lẻ khác như ý định làm nhẹ các cơn đau và lối sống hầu như chỉ dành riêng cho định hướng y học với tất cả nguy cơ cần phải nỗ lực.

Trạng thái lo âu sau phẫu thuật thường liên quan đến những cơn đau, các thủ thuật điều trị, mất sơ đồ cơ thể. Những vấn đề đau cấp tính cũng rất khác so với rối loạn đau dai dẳng (xem phần "Các rối loạn đau dai dẳng" ở trên); đau cấp tính dễ dàng xử trí bằng thuốc giảm đau (xem chương 1). Sự thay đổi trong sơ đồ cơ thể, ví dụ phẫu thuật cắt cụt, phẫu thuật tạo hình cơ quan sinh dục, phẫu thuật cắt bỏ vú thường làm tăng những lo lắng về mối quan hệ với những người khác.

3. Những vấn đề do thầy thuốc

Thường liên quan tới các thuốc, các biến chứng của các thủ thuật chẩn đoán và điều trị và những hành vi thiếu thiện cảm, lạnh lùng của đội ngũ nhân viên y tế. Sử dụng nhiều thuốc cũng thường là một yếu tố. Bệnh nhân có những vấn đề chưa được chẩn đoán là người có nguy cơ cao. Họ rất mong có được sự giải toả căng thẳng và họ tìm kiếm một quy trình chẩn đoán nhanh hơn và cùng với nó là nguy cơ tai biến cũng cao hơn. Những bệnh nhân và gia đình đang bị bối rối thường cũng hay đòi hỏi. Những yêu cầu quá mức như vậy phần lớn xuất phát từ trạng thái lo âu. Đối với những hành vi như vậy, tốt nhất là phải bình tĩnh, nhẹ nhàng và có chừng mực.

B. Những vấn đề sau cấp tính

1. Nằm viện kéo dài

Thường là những vấn đề lẻ tẻ ở một số đơn vị điều trị nhất định, ví dụ các đơn vị bỏng, các dịch vụ chỉnh hình,khu điều trị lao. Những vấn đề cấp tính của bệnh nhân bị bỏng nặng được bàn trong chương 21. Các vấn đề thường là những khó khăn về hành vi liên quan tới nằm viện dài ngày và những thủ thuật cần thiết. Ví dụ, trong các đơn vị bỏng, đau là vấn đề chính và thêm vào đó là trạng thái lo âu về các thủ thuật. Rất hay xảy ra các cuộc tranh cãi với nhân viên về thuốc giảm đau hoặc những đặc quyền trong buồng bệnh. Một số bệnh nhân cảm thấy không hài lòng về những hành vi dạng trẻ con hay sự lệ thuộc của mình. Đội ngũ nhân viên phải thống nhất được quan điểm của mình đối với bệnh nhân nhằm tạo ra không khí êm ả trong buồng bệnh

Phủ định bệnh cũng có thể có ở bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim cấp. Sự can thiệp của những người có uy tín (ví dụ, thanh tra lao động trực tiếp), có thể giúp bệnh nhân chấp nhận điều trị và xoá bỏ thái độ phủ định.

2. Trầm cảm

Cũng thường xuất hiện trong giai đoạn này. Các thuốc điều trị (ví dụ, các corticosteroid) cũng có thể là một yếu tố. Trầm cảm có thể làm tăng thêm tình kích thích và giận dữ. Trầm cảm nặng có thể dẫn đến chán ăn và làm phức tạp thêm quá trình lành bệnh và cân bằng chuyển hoá. Cũng trong giai đoạn này, vấn đề mất hài hoà cơ thể cũng nảy sinh - tăng thêm khả năng sống sót đã làm cho bệnh nhân quan tâm nhiều hơn tới hoạt động và phong độ trong tương lai

C. Những vấn đề trong quá trình phục hồi

1. Lo âu

Về sự quay trở lại môi trường sau điều trị thường gây ra tâm trạng không hài lòng với tư thế bị phụ thuộc. Gia tăng các biến chứng và khả năng chịu đựng cuả nhân viên y tế một lần nữa lại được thử thách. Lo âu xuất hiện trong giai đoạn này dễ được giải quyết hơn so với những vấn đề về hành vi trước đây.

2. Thích ứng sau khi ra viện

Thường có liên quan đến mức độ nặng của các thiếu hụt và việc sử dụng phương thức điều trị ngoại trú (ví dụ, lí liệu pháp, các chương trình phục hồi, điều trị tâm thần ngoại trú). Một số bệnh nhân có thể xuất hiện các triệu chứng stress sau sang chấn (ví dụ, từ vết thương hoặc thậm chí từ những cách điều trị cần thiết). Thiếu sự theo dõi thích hợp càng dễ làm tăng thêm trầm cảm ở những bệnh nhân cảm thấy ít tiến triển tốt và có thể có ý nghĩ "đầu hàng". Tái hội nhập với công việc, nỗ lực giáo dục và xã hội có thể chậm. Cuộc sống đơn giản song cũng có thể rất khó khăn đối với người có cơ thể không hoàn chỉnh, có khuyết tật hoặc mất quyền công dân.

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng xuất hiện ở những bệnh nhân này cũng giống như các triệu chứng đã bàn ở từng phần trên của chương này. Ví dụ, hội chứng não thực thể, rối loạn thích ứng và stress, lo âu và trầm cảm. Những vấn đề về hành vi có thể bao gồm cả sự thiếu hợp tác, tăng phàn nàn, đòi hỏi về thuốc, quấy rối tình dục đối với y tá, đe doạ trốn viện và những dấu hiệu chống đối điều trị. Cấu trúc nhân cách của bệnh nhân là yếu tố cơ bản trong cách thức đối phó (ví dụ, đối với những người bị cưỡng chế thì hay do dự, những người có nhân cách kiểu Hysteria thì cũng dễ có những hành vi kịch tính).

Chẩn đoán phân biệt

Cần phải loại trừ sảng và sa sút trí tuệ (bao gồm cả những trường hợp liên quan đến HIV và lạm dụng thuốc) bởi lẽ những trạng thái này lại cũng hay có những triệu chứng giống với lo âu trầm cảm hoặc loạn thần. Rối loạn nhân cách có từ trước khi nằm viện cũng thường là cơ sở của các vấn đề hành vi nhưng đặc biệt là xử trí các vấn đề

Biến chứng

Nằm viện kéo dài làm tăng chi phí, làm xấu đi quan hệ thầy thuốc - người bệnh và làm tăng thêm khả năng xuất hiện bệnh do thầy thuốc và những vấn đề động chạm tới pháp luật. Bên cạnh đó nó cũng còn làm tăng thêm những vấn đề về điều trị sau khi nằm viện.

Điều trị

A. Thuốc

Điều quan trọng nhất là chỉ nên một bác sĩ theo dõi và điều trị. Bác sĩ này là người bệnh nhân đã tin tưởng và có khả năng giám sát được các tiếp cận đa điều trị (xem thêm phần "Các rối loạn dạng cơ thể" ở trên). Trong những vấn đề cấp tính, cần phải chú ý đến sự cân bằng chuyển hoá, cai rượu và sử dụng thuốc trước đó - thuốc theo đơn, thuốc gây tiêu khiển, thuốc mua bán tự do (OTC). Giấc ngủ và thuốc giảm đau phù hợp cũng quan trọng để ngăn ngừa sảng. Hầu hết các thầy thuốc đều thống nhất ở điểm là cần phải phát hiện sớm bệnh nhân có kiểu nhân cách ưa phẫu thuật. Phẫu thuật chỉnh hình là nguy cơ đặc biệt. Tư vấn phù hợp có thể giúp xác định một số vấn đề và làm giảm nhẹ chúng.

Trạng thái lo âu sau phẫu thuật có thể được giải quyết bởi sự quan tâm, chú ý của bác sĩ phẫu thuật. Nhân viên y tế phụ trợ không thể làm giảm nhẹ được trạng thái lo âu do trong con mắt người bệnh, họ chưa phải là những người có trách nhiệm. Chỉ khi bác sĩ động viên, giải thích thì người bệnh mới thực sự yên tâm. Việc sử dụng thuốc giảm đau theo phương châm "chỉ khi cần" vô tình tạo ra gánh nặng không công bằng cho y tá. Do vậy "giảm đau do bệnh nhân kiểm soát" có thể cải thiện được việc kiểm soát triệu chứng đau, giảm lo âu và giảm thiểu tác dụng phụ (xem chương 1)

Trầm cảm cũng phải được phát hiện sớm. Nếu nặng, phải sử dụng thuốc chống trầm cảm (xem phần thuốc chống trầm cảm). Để hạ thấp mức độ lo âu có thể sử dụng một cách sáng tạo thuốc giải lo âu. Dùng thuốc không cần thiết lại càng củng cố ấn tượng của bệnh nhân rằng đây chắc chắn là bệnh nặng hoặc thuốc có thể là không cần thiết.

B. Tâm lí

Phải chuẩn bị tâm lí cho bệnh nhân và gia đình rằng cái gì sẽ tới. Điều này bao gồm cả đơn vị mà bệnh nhân sẽ nằm điều trị; những thủ thuật phải thực hiện và những thay đổi sơ đồ cơ thể do phẫu thuật nếu có. Việc nhắc lại

sẽ làm cho bệnh nhân hiểu rõ hơn. Đội ngũ y tá cần phải sẵn sáng giúp đỡ, bởi lẽ bệnh nhân thường thổ lộ với y tá chứ không với bác sĩ, vì những kém hiểu biết của mình.

Phủ định bệnh thường kéo theo chống đối điều trị. Điều này cần phải được giải quyết cùng với các thành viên khác trong gia đình (giúp bệnh nhân đối mặt với hiện thực của hoàn cảnh) trong những buổi phỏng vấn ngắn (để củng cố). Vấn đề lệ thuộc do nằm viện quá lâu có thể được giải quyết bằng cách tập trung vào những thay đổi sẽ đến với bệnh nhân sau khi ra viện. Những cá nhân có uy tín, là giáo viên, nhà tư vấn nghề nghiệp, bác sĩ vật lý trị liệu. Các thách thức phải được giải quyết từng bước, mang tính hiện thực và thực tế.

Trầm cảm cũng thường liên quan đến việc chấm dứt sự hỗ trợ quen thuộc khi nằm viện. Do vậy, bác sĩ điều trị ngoại trú và nhà tư vấn phải giúp đỡ làm hạn chế những ảnh hưởng đó. Một số ảnh hưởng có thể được giải quyết bằng cách có sự tham gia của cả bệnh nhân và gia đình, khắc phục các biểu hiện của trầm cảm để giúp ngăn ngừa bệnh nhân giả bộ vai trò của một kẻ yếu ớm (tình trạng tàn phế).

Luôn phải chú ý đến tự sát khi bệnh nhân phải đối mặt với sự tuyệt vọng. Lòng chân thành, tinh thần động viên sẽ giúp bệnh nhân đủ sức chống đỡ, vượt qua khó khăn của giai đoạn cần cố gắng này.

C.Hành vi

Giảm cảm ứng trước có thể làm giảm thiểu trạng thái lo âu về những thủ thuật y học. Kĩ thuật "nhắc lại" cũng có thể được thực hiện nhằm củng cố những thông tin được giải thích bằng lời. Có thể tăng cường sự hợp tác trong giai đoạn cấp tính bằng cách sử dụng những củng cố hợp lí, ví dụ ý ta được yêu mến hoặc thành viên trong gia đình được quý nhất. Những tác nhân củng cố dương tính như vậy thậm chí vẫn tác dụng hơn ở giai đoạn sau cấp tính, khi bệnh nhân tỏ rõ sự phản đối các thủ thuật dường như vô tận (ví dụ, cắt bỏ mô hoại tử, cưa vết bỏng).

Những hoàn cảnh đặc biệt (ví dụ, phụ thuộc tâm lí vào máy thở), có thể được điều chỉnh bằng cai dần với tác nhân củng cố dương tính(ví dụ, xem băng bộ phim yêu thích khi tách bỏ máy thở). Cần phải sử dụng các kĩ thuật hành vi một cách tối ưu, tích cực để củng cố tối đa.

Kĩ thuật thư giãn và phân tán chú ý cũng có thể được sử dụng để phong toả các tác dụng phụ của những cách điều trị cần thiết (ví dụ, buồn nôn khi dùng hoá trị liệu chống ung thư).

D.Xã hội

Sự thay đổi môi trường đòi hỏi phải thích ứng. Do bệnh tật, việc nhập viện nằm điều trị dễ dàng hơn so với xuất viện. Có thể tái hoà nhập với xã hội là một công việc khó khăn. Trong một số trường hợp, gia đình lại là một ảnh hưởng âm tính. Việc đánh giá trước khi xuất viện cần phải được thực hiện đồng thời với cân nhắc khả năng gia đình đã có thể tiếp nhận những thay đổi về cơ thể và tâm thần của người bệnh hay chưa. Làm việc với gia đình trong khi bệnh nhân vẫn ở giai đoạn cấp tính có thể báo trước sự thuyên chuyển bệnh nhân thành công sau này.

Sự phát triển cuộc sống xã hội mới có thể được dễ dàng hơn nếu như có sự giúp đỡ của các tổ chức tự lập khác nhau (ví dụ câu lạc bộ những người đau dạ dày). Chia sẻ khó khăn với người khác có cùng cảnh ngộ sẽ làm nhẹ nhàng hơn. Khi người bệnh trở lại với xã hội, với cuộc sống mà có thể hoàn toàn khác so với trước khi bị bệnh.

Tiên lượng

Tiên lượng tốt đối với tất cả những bệnh nhân có các tình trạng ngoại và nội khoa có thể. Tuy nhiên cũng cần lưu ý đối với những bệnh nhân có mất chức năng nặng có thể ảnh hưởng đến những khả năng về nghề nghiệp, học tập hoặc xã hội, đặc biệt đối với những trường hợp bệnh tiến triển và có thể đe doạ tính mạng.

Nội tiết 9

Paul A. Fizgerald;
ThS. Vũ Bích Nga; ThS. Nguyễn Quang Bẩy

Các hormon có tác dụng bằng cách tác động vào các receptor trên bề mặt tế bào (loại hormon catecholamin và peptid) hoặc tác động ở bên trong tế bào (loại hormon steroid và hormon tuyến giáp). Khi thiếu hụt hoặc tăng quá mức các tác dụng của hormon đều gây nên rối loạn về nội tiết.

CÁC BIỂU HIỆN THƯỜNG GẶP TRONG BỆNH NỘI TIẾT

Béo phì

Béo phì là bệnh thường gặp nhưng hiếm khi tìm thấy nguyên nhân về nội tiết mà thường là do các nguyên nhân khác. Đa số người béo phì không thừa nhận là do họ ăn nhiều. Ít hoạt động thể lực đôi khi cũng gây tăng cân. Tuổi cao cũng có vai trò trong việc gây béo phì, người trưởng thành ở độ tuổi 20-63 tăng trung bình 0,1 kg/m^2/năm. Di truyền là yếu tố quan trọng nhất gây béo phì, các nghiên cứu ở những người sinh đôi đã chứng minh rằng khoảng 70% những người béo phì là do yếu tố di truyền.

Gen gây béo (*gen ob*) sản xuất ra leptin, một cytokin do các tế bào mỡ tiết ra nhằm đối phó với việc cất giữ chất mỡ. Khi một người béo lên, leptin sẽ tác động lên vùng dưới đồi để gây chán ăn và tăng tốc độ chuyển hóa cơ thể. Khi gầy đi, bài tiết leptin giảm xuống làm tăng cảm giác thèm ăn và làm giảm tốc độ chuyển hóa. Ở người béo phì, các tế bào mỡ tiết nhiều leptin làm tăng mức leptin trong huyết thanh lên khoảng 4 lần so với người không béo. Điều này chỉ ra rằng nguyên nhân chính gây béo phì là do sự mất nhạy cảm tương đối của não với leptin.

Có nhiều bệnh nội tiết gây béo phì. Hội chứng Cushing gây béo trung tâm (do tập trung mỡ trong ổ bụng) với các chi nhỏ tương đối; những bệnh nhân này thường có mặt tròn (mặt trăng), đỏ với các u mỡ nổi lên ở thượng đòn và vùng gáy (u trâu). Nghiện rượu gây cường cortisol và cũng gây hội chứng tương tự. Suy giáp đôi khi gây tăng cân nhẹ do phù và tích lũy mỡ còn cường

giáp cũng có thể gây tăng cân nhẹ do ăn nhiều. U tụy tiết quá nhiều insulin gây hạ đường huyết và ăn nhiều bù trừ. Thiếu hụt hormon thường gây béo nhẹ ở cả người lớn và trẻ em.

Liệu pháp thay thế estrogen và dùng thuốc tránh thai uống có estrogen gây tăng cân vừa phải. Điều trị insulin cho bệnh nhân đái tháo đường typ2 thường làm nặng thêm tình trạng béo phì.

Béo phì có thể đi kèm với các rối loạn khác như là một phần của nhiều hội chứng. Hội chứng X (béo phì trung tâm, đái tháo đường và tăng huyết áp) có 50% trường hợp là di truyền. Trong hội chứng buồng trứng đa nang có sự kết hợp béo phì với không rụng trứng, vô kinh, các nang ở buồng trứng và rậm lông. Các tổn thương vùng dưới đồi có thể gây béo phì nặng và đau đầu, ngủ lịm, trầm cảm, đái tháo nhạt và nhược năng tuyến yên. Béo phì bẩm sinh có thể do một số hội chứng ít gặp như béo phì dưới đồi và béo phì suy sinh dục do giảm các hormon hướng sinh dục.

Gầy sút tự nhiên

Đái tháo đường kiểm soát không tốt có thể gây gầy sút, ăn nhiều, uống nhiều và đái nhiều. Nhiễm toan ceton do đái tháo đường và thiểu năng thượng thận (do thiếu ACTH của tuyến yên hoặc do bệnh Addison) có thể bị chán ăn và buồn nôn. Các bệnh nhân đái tháo nhạt nặng cũng có thể bị sụt cân còn các bệnh nhân cường giáp có gầy sút mặc dù tăng cảm giác thèm ăn. Một số bệnh nhân suy giáp bị sụt cân do giảm cảm giác thèm ăn. Bệnh nhân hội chứng Cushing lại có thể bị sụt cân do teo cơ.

Cần chẩn đoán phân biệt gầy sút tự nhiên với gầy sút do nhiều bệnh không phải nội tiết khác (xem chương 1, tập I). Chán ăn là tác dụng phụ thường gặp của điều trị thuốc hoặc tia xạ và cũng có thể thấy ở bệnh nhân tăng urê huyết, AIDS và nhiều bệnh tiêu hóa khác. Các bệnh ác tính hay gây chán ăn và suy kiệt, bệnh lao có thể gây sụt cân ngay cả ở giai đoạn tiềm tàng. Bệnh nhân suy hô hấp mạn đôi khi cũng bị sụt cân. Các bệnh tâm thần làm giảm cảm giác thèm ăn như trầm cảm hoặc rối loạn cảm xúc kích động, căng trương lực cơ và chứng chán ăn tâm thần.

Bất thường về màu sắc hoặc sắc tố da

Tăng nhiễm sắc tố da (sạm da) thường gặp ở các bệnh có tăng ACTH như bệnh Addison. Nó có thể rất rõ sau khi bệnh nhân bị cắt tuyến thượng thận cả hai bên để điều trị bệnh Cushing (hội chứng Nelson). Có thai hoặc dùng

thuốc tránh thai đường uống có thể gây sạm da cân xứng ở môi trên, trán hoặc gò má và được coi là chứng rám da (chloasma). Các bệnh không do nội tiết như bệnh sprue, lắng đọng sắt mạn tính, dùng chlorpromazin kéo dài, ngộ độc arsen và suy dinh dưỡng nặng cũng có thể bị sạm da.

Chứng dày lớp gai đen (acanthosis nigricans) với biểu hiện da vùng cổ và các nếp gấp trên cơ thể dày, nhẵn và có màu nâu (màu cà phê sữa). Nó có thể đi kèm với hội chứng kháng insulin nặng typ A (gặp ở phụ nữ có suy buồng trứng và rậm lông) hoặc typ B (tự miễn). Nó cũng có thể có tính chất gia đình hoặc phối hợp với béo phì, to đầu chi, bệnh tuyến giáp hoặc buồng trứng đa nang. Chứng gai đen xuất hiện ở người trên 40 tuổi thường là biểu hiện của bệnh ác tính.

Những bệnh nhân u xơ thần kinh (neurofibromatosis) có thể có những nốt tàn nhang và mảng da màu cà phê sữa với bờ viền nhẵn. Khoảng 5% các bệnh nhân này có phối hợp với u tủy thượng thận.

Những bệnh nhân hội chứng McCune- Albright có mảng da màu cà phê sữa nhưng bờ viền không đều, kèm theo nhiều bất thường về xương và nội tiết.

Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô (hemochromatosis) có thể gây tăng sắc tố da màu đồng đen kèm theo với các rối loạn về nội tiết như đái tháo đường.

Vú to nam giới

Vú to nam giới là tình trạng các tuyến vú ở nam giới nở to, có thể đau khi chạm vào và thường là chỉ một bên không đối xứng. Cần phân biệt với các u vú và khối mỡ vùng vú ở người béo phì.

Thường gặp vú to thời kỳ dậy thì, đặc trưng bởi sự nở to hình đĩa của mô tuyến vú xuống phía dưới quầng vú khoảng 2- 3 cm và thường tự xẹp xuống trong vòng 1 năm. Vú to nam giới cũng thường gặp ở người già, đặc biệt khi có kèm tăng cân. Vú to nam giới có thể là dấu hiệu đầu tiên của một bệnh nghiêm trọng như u tinh hoàn.

Có rất nhiều nguyên nhân gây vú to nam giới (bảng 9-1). Dựa vào tiền sử và thăm khám lâm sàng thường sẽ phát hiện được nguyên nhân của vú to. Hỏi kỹ tiền sử dùng thuốc là cực kỳ quan trọng. Một thanh niên có vú to nhẹ hoặc một nam giới bị ung thư tiền liệt tuyến điều trị bằng diethylstilbestrol thì không cần thăm khám gì thêm. Luôn luôn phải kiểm tra xem có u tinh hoàn không. Tinh hoàn nhỏ và chắc là đặc trưng của hội chứng Klinefelter. Các đặc điểm của người bị hoạn, các dấu hiệu của bệnh gan hoặc tuyến giáp to trong bệnh Graves cũng rất có giá trị chẩn đoán.

Bảng 9-1. Các nguyên nhân gây vú to ở nam giới

Vô căn	Do thuốc (danh sách một phần)
Các nguyên nhân sinh lý	Các thuốc alkyl hóa
Giai đoạn sơ sinh	Amiodaron
Dậy thì	Androgen
Tuổi già	Busulfan
Béo phì	Chorionic gonadotropin
Các bệnh nội tiết	Cimetidin
Hội chứng kháng androgen	Clomiphen
Tăng prolactin máu	Cyclophosphamid
Cường giáp	Diazepam
Hội chứng Klinefelter	Diethylstilbestrol
Suy sinh dục nam	Các dẫn xuất digitalis
Thiếu một phần 17- ketosteroid reductase	Estrogen
Các bệnh toàn thân	Ethionamid
Bệnh gan mạn tính	Finasterid
Bệnh thận mạn tính	Flutamid
Giai đoạn ăn trở lại sau nhịn đói	Haloperidol
Khối tân tạo	Hydroxyzin
Các u thượng thận	Isoniazid
Ung thư phế quản	Ketoconazol
Ung thư vú u tinh hoàn	Cần sa
Ung thư tế bào gan (hiếm)	Meprobamat
	Methadon
	Methyldopa
	Thuốc ngủ
	Omeprazol
	Penicillamin
	Phenothiazin
	Progestin
	Reserpin
	Spironolacton
	Testosteron
	Các thuốc chống trầm cảm ba vòng

Trong những trường hợp không rõ ràng thì nên làm các xét nghiệm sau:

1. Chụp X quang ngực để tìm xem có ung thư phế quản hoặc ung thư di căn vào phế quản hay không.
2. Xét nghiệm β-hCG trong huyết tương, bệnh nhân có β-hCG ở mức đo được, thì thường có u tinh hoàn (tế bào mầm hoặc tế bào sertoli) hoặc là có bệnh ác tính khác (thường là ở phổi hoặc gan). Mức β-hCG huyết thanh đo được thấp < 5mU/ml có thể gặp ở nam giới bị suy sinh dục tiên phát, có tăng cao LH trong huyết thanh vì phép thử với β-hCG có thể có phản ứng chéo với LH.
3. Xét nghiệm testosteron và LH trong huyết tương rất có giá trị trong chẩn đoán suy sinh dục tiên phát hay thứ phát. Bệnh nhân suy sinh dục tiên phát có testosteron thấp và LH cao. Còn testosteron cao và LH cũng cao là đặc trưng của hội chứng kháng androgen bán phần.
4. Nồng độ estradiol huyết thanh thường bình thường. Estradiol tăng có thể là do u tinh hoàn, tăng β-hCG, u thượng thận (hiếm), bệnh gan, béo phì hoặc lưỡng tính thật (hiếm). Lưu ý là phương pháp thử estradiol có thể không phát hiện được nhiều loại estrogen và các chất có hoạt tính estrogen. Các xét nghiệm khác như prolactin huyết thanh, T_4, TSH và phân tích nhiễm sắc thể (để chẩn đoán hội chứng Klinefelter) cũng có giá trị.
5. Có thể làm tế bào học bằng kim nhỏ tại các vùng nghi ngờ của tuyến vú to ở nam giới (đặc biệt khi to một bên hoặc không cân xứng) để phân biệt với u vú.

Điều trị vú to nam giới tùy vào từng trường hợp bệnh lý cụ thể. Vú to nam giới thời kỳ dậy thì không rõ nguyên nhân thường tự khỏi trong vòng 1- 2 năm. Vú to do dùng thuốc sẽ hết sau khi ngừng loại thuốc đó. Vú to, đau có thể điều trị bằng tamoxifent (một loại kháng estrogen), viên 10 mg uống 2 lần mỗi ngày, thường các bệnh nhân sẽ đỡ khó chịu nhưng tuyến vú chỉ nhỏ đi trong 50% các trường hợp và thường giảm ít. Điều trị ngoại khoa chỉ áp dụng cho trường hợp vú to nhiều hoặc to kéo dài vì kết quả thường không được như mong muốn. Thủ thuật cắt tuyến vú bằng hút mỡ dưới da do phẫu thuật viên giàu kinh nghiệm có thể cho kết quả ở mức chấp nhận được.

Đa tiết sữa (galactorrhea)

Đa tiết sữa là sự tiết sữa xảy ra ngoài thời kỳ cho con bú. Ở nhiều phụ nữ đã sinh đẻ có thể tiết ra một lượng nhỏ sữa ở núm vú nhưng ít gây ảnh hưởng gì. Ngoài màu trắng như sữa bình thường có thể có nhiều màu khác. Bệnh nhân đa tiết sữa cần được thăm khám cẩn thận nếu tiết sữa nhiều hoặc xảy ra ở phụ nữ chưa sinh đẻ lần nào hoặc nó đi kèm với vô kinh, đau đầu, bất thường về thị trường hoặc có triệu chứng của bệnh toàn thân.

Việc đánh giá nên bắt đầu bằng đo prolactin huyết thanh. Nếu thấy tăng kéo dài thì cần thăm khám kỹ thêm để xác định nguyên nhân (bảng 9- 4). Tiến hành chụp cộng hưởng từ tuyến yên và vùng dưới đồi cho các bệnh nhân không có thai mà prolactin huyết thanh trên 200 mg/dl kèm theo có đau đầu, thị trường thu hẹp và những phụ nữ có tăng prolactin kéo dài mà không có nguyên nhân rõ ràng. Đa tiết sữa có thể không có tăng prolactin huyết thanh (vô căn). Dù do bất cứ nguyên nhân gì thì đa tiết sữa cũng có thể giảm bớt khi điều trị bằng bromocriptin hoặc cabergolin.

Bất lực và giảm tình dục ở nam giới

Rối loạn cường dương là một vấn đề thường gặp. Các nguyên nhân quan trọng gồm các yếu tố có căn nguyên tâm thần và các bất thường về nội tiết, mạch máu hoặc thần kinh. Suy sinh dục dù do bất kỳ nguồn gốc nào (bảng 9-14) cũng có giảm tình dục và rối loạn cường dương. Nó cũng có thể là biểu hiện lâm sàng đầu tiên của một bệnh gây tăng prolactin máu (bảng 9-4). Các nguyên nhân nội tiết khác bao gồm cường giáp, bệnh Addison và to đầu chi. Chứng bất lực ở bệnh nhân đái tháo đường có thể do giảm dòng máu đến dương vật hoặc bệnh lý thần kinh tự động. Bệnh lý mạch máu là một nguyên nhân thường gặp gây bất lực ở người già. Bất lực đi kèm chứng đau cách hồi ở chân (do tổn thương mạch máu) gặp trong hội chứng Leriche.

Nhiều loại thuốc được biết là có thể gây bất lực ở nhiều mức độ khác nhau (bảng 9-2). Các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (như fluoxetin) gây giảm tình dục. Các chất đó và clomipramin còn gây chậm xuất tinh.

Viagra (sildenafil uống) có tác dụng điều trị chứng bất lực vô căn hoặc do nguyên nhân thần kinh. Nó không có tác dụng ở nam giới bị thiểu năng mạch máu dương vật. Việc thăm khám và điều trị rối loạn cường dương được đề cập đến ở chương 6.

Bảng 9-2. Các thuốc gây liệt dương

Rượu	Leuprolid
Amphetamin	Methadon
Kháng histamin	Methyldopa
Barbiturat	Metoclopramid
Chẹn beta	Ức chế men monoamin oxidase
Butyrophenon	Thuốc ngủ gây nghiện
Carbamazepin	Phenothiazin
Cimetidin	An thần
Clonidin	Spironolacton
Cocain	Thiazid
Guanethidin	Chống trầm cảm ba vòng
Ketoconazol	

Tật tinh hoàn ẩn

Khoảng 20% trẻ trai đẻ non và 3- 6% trẻ trai đẻ đủ tháng không có một hoặc cả hai tinh hoàn ở bìu lúc được sinh ra. Ở 1- 2% trẻ trai trên 1 tuổi có tinh hoàn ẩn nhưng cần phải phân biệt với tinh hoàn co lên vì trong trường hợp này không cần phải điều trị. Tinh hoàn ẩn nên được điều trị trước 18-24 tháng tuổi nhằm làm giảm nguy cơ vô sinh (có thể lên tới 75% nam giới bị tinh hoàn ẩn cả hai bên và 50% nam giới bị một bên). Tuy nhiên không rõ là liệu việc cố định tinh hoàn sớm có thể cải thiện được tối đa khả năng sinh sản hay không. Nhiều bệnh nhân dù đã được cố định tinh hoàn vẫn bị suy sinh dục.

Tỷ lệ tối đa bị ung thư tinh hoàn ở người bình thường là khoảng 0,002%, ở trẻ bị tinh hoàn ẩn là 0,06% và lên tới 5% ở bệnh nhân có tinh hoàn nằm trong ổ bụng.

Thủ thuật cố định tinh hoàn làm giảm được nguy cơ ung thư nếu được thực hiện trước 10 tuổi. Thủ thuật này không làm tăng khả năng phát hiện cũng như không đóng góp vào việc điều trị ung thư nên thường không áp dụng phương pháp điều trị này cho người trưởng thành. Ở những người đã dậy thì, cắt bỏ tinh hoàn trong ổ bụng là phương pháp điều trị tối ưu.

Đau xương và gãy xương bệnh lý

Gãy xương bệnh lý ở người trẻ tuổi gặp trong bệnh giòn xương hay tạo xương bất toàn (osteogenesis imperfecta) (có thể có dấu hiệu củng mạc màu

xanh da trời). Triệu chứng đau do cong xương và giả gãy xương gợi ý có bệnh còi xương hoặc nhuyễn xương. Các bệnh nhân có đau xương và tăng calci máu cần tìm xem có bị cường cận giáp hoặc bệnh ác tính không. Đau lưng hoặc gãy xương bệnh lý ở nam giới và phụ nữ bị suy sinh dục gợi ý có thể bệnh nhân bị loãng xương. Điều trị bằng calcitonin cho các bệnh nhân này có thể làm giảm đau. Điều trị hormon sinh dục thay thế và alendronat để phòng ngừa gãy xương mới. Ở người bị thiểu sản xương chưa rõ nguyên nhân cần xem có bị cường giáp và hội chứng Cushing không. Cũng có thể gặp đau xương do ung thư xương tiên phát hoặc di căn vào xương, bệnh đa u tủy (multiple myeloma) và bệnh Paget. Đau xương ở các bệnh nhân này có thể giảm nhờ điều trị bằng các thuốc bisphosphonat hoặc alendronat. Điều trị tùy thuộc vào từng bệnh cụ thể.

Co rút cơ và co cứng cơ

Co rút cơ thường do các chấn thương cơ khi hoạt động thể thao hoặc lao động. Hiện tượng chuột rút chân về đêm thường là vô căn nhưng cũng có thể gặp ở bệnh nhân đái tháo đường, Parkinson, bệnh nhân có tổn thương tủy sống và thần kinh trung ương, nhiều bệnh thần kinh cơ, bệnh nhân lọc máu và ở các bệnh nhân điều trị hóa chất cisplatin hoặc vincristin. Nhiều loại thuốc khác có thể gây đau cơ mà bệnh nhân mô tả như là chuột rút (cimetidin, cholestyramin). Kiềm hóa máu do bất cứ nguyên nhân gì (ví dụ nôn nhiều hoặc tăng thông khí) có thể làm giảm calci ion hóa gây co rút cơ và tê bì (dị cảm). Chuột rút chân khi đang đi có thể do thiểu năng mạch máu, cường giáp hoặc nhược giáp.

Những bệnh nhân bị co rút cơ nặng hoặc co rút lan tỏa, hay tái phát cần được thăm khám xem có hạ calci không (bảng 4- 8). Điều trị calci máu được thảo luận ở chương 4. Bệnh nhân co giật (tetany) không đáp ứng với điều trị calci cần được xem xét có thiếu magnesi không. Có thể điều trị phòng ngừa các cơ chuột rút chân về ban đêm bằng uống 200- 500 mg quinin sulfat vào buổi tối. Nếu sau 1- 2 tuần không còn cơn chuột rút chân về đêm thì có thể ngừng quinin để đánh giá xem liệu có cần điều trị tiếp hay không. Quinin thường được dung nạp tốt nhưng đôi khi có phản ứng quá mẫn, giảm tiểu cầu hoặc phản ứng phụ ở hệ tiêu hóa hoặc hệ thần kinh trung ương. Quinin có xu hướng làm tăng mức digoxin huyết tương và có thể làm tăng tác dụng của warfarin.

Loạn trương lực cơ tái phát vùng cổ mặt và thanh quản cũng như chuột rút ở tay có thể được điều trị rất hiệu quả bằng tiêm độc tố botulinum.

Thay đổi tâm thần

Các biến đổi về tâm thần có thể là dấu hiệu quan trọng của các bệnh nội tiết. Lo âu và kích động là dấu hiệu đặc trưng của cường giáp và mãn kinh. Đần độn ở người trưởng thành có thể là hậu quả của nhược giáp kéo dài từ khi là trẻ em. Ở người lớn, nhược giáp thường có chậm chạp về tinh thần, trầm cảm và ngủ lịm, đôi khi có loạn thần kiểu ảo giác (loạn thần phù niêm). U tủy thượng thận có thể gây tình trạng lo lắng, lẫn lộn hoặc loạn thần. Hạ calci máu kéo dài không được điều trị có thể dẫn đến sa sút trí tuệ. Hạ đường huyết do bất cứ nguyên nhân gì đều có thể gây lẫn lộn, ngôn ngữ bất thường (abnormal speech) và những thay đổi về hành vi và nhân cách cũng như đột ngột mất ý thức, ngủ gà, ngủ lịm kéo dài hoặc hôn mê. Loạn thần cấp có thể xảy ra nhưng hiếm. Tăng calci máu nhẹ gây mệt mỏi và kích thích còn tăng calci máu nhiều gây lẫn lộn, loạn thần và hô mê. Các bệnh nhân suy tuyến yên hoặc bệnh Addison cũng có thể bị lẫn lộn. Lẫn lộn, ngủ lịm và buồn nôn có thể là những triệu chứng của hạ natri máu. Mất ngủ, thay đổi khí sắc, lo âu và loạn thần có thể đi kèm hội chứng Cushing. Những thay đổi nhanh trong glucocorticoid (tăng hoặc giảm đột ngột) có thể gây loạn thần cấp. Rối loạn chuyển hóa porphyrin có thể gây rối loạn cảm xúc và tư duy đặc biệt trong cơn cấp.

Thiếu hụt vitamin do suy dinh dưỡng, kém hấp thu và các rối loạn khác có thể gây các thay đổi về tâm thần. Thiếu vitamin B_1 (thiamin) thường gặp ở người nghiện rượu và gây hội chứng Korsakoff có đặc điểm là mất trí nhớ và bịa chuyện. Thiếu vitamin B_2 (riboflavin) thường do dùng các thuốc hướng tâm thần, thuốc chống sốt rét và ở bệnh nhân đái tháo đường hoặc một số bệnh khác có thể gây hủy hoại nhân cách. Thiếu vitamin B_3 (niacin) gặp ở người dinh dưỡng kém, nghiện rượu, ngộ độc mercaptopurin, hội chứng dạng carcinoma mạn tính gây kích thích, sa sút trí tuệ, viêm da và ỉa chảy. Thiếu vitamin B_6 (pyridoxin) thường thấy ở người uống rượu hoặc đang điều trị bằng isoniazid hoặc levodopa gây kích thích, trầm cảm và bệnh lý thần kinh. Thiếu vitamin B_{12} (cobalamin) do thiếu yếu tố nội của dạ dày và có thể gặp ở mọi lứa tuổi (tuy nhiên thường gặp hơn ở người già) ảnh hưởng tới khoảng 10% người trên 70 tuổi. Thiếu vitamin B_{12} có thể gây trầm cảm, kích thích, hoang tưởng, nhầm lẫn, sa sút trí tuệ và thường đi kèm các triệu chứng thần kinh khác như tê bì và yếu chân. Có thể có những thay đổi về tâm thần mà không có thiếu máu hồng cầu to.

BỆNH TUYẾN YÊN VÀ VÙNG DƯỚI ĐỒI

Chức năng thùy trước tuyến yên được kiểm soát nhờ sự điều hoà sản xuất các hormon vùng dưới đồi và nhờ cơ chế feedback trực tiếp. Thùy sau tuyến yên nhận hormon chống bài niệu (ADH) và Oxytocin từ vùng dưới đồi rồi bài tiết các hormon này dưới sự kiểm soát của hệ thần kinh trung ương (bảng 9-3). Các hormon vùng dưới đồi thường kích thích thùy trước tuyến yên trừ dopamin lại ức chế tuyến yên tiết prolactin tự phát.

Bảng 9-3. Các hormon tuyến yên

Hormon thùy trước tuyến yên
Hormon tăng trưởng (GH)[1]
Prolactin (PRL)
Hormon kích thích tuyến giáp (TSH)
Hormon hoàng thể (LH)[2]
Hormon kích thích nang trứng (FSH)
Hormon thùy sau tuyến yên
Arginin vasopressin (AVP)[3]
Oxytocin

[1]GH rất giống với chất sinh sữa ở rau thai người (hPL)

[2]LH rất giống với hCG

[3]AVPgiống với hormon chống bài niệu (ADH)

SUY TUYẾN YÊN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Rối loạn hoạt động tình dục: yếu chi; dễ mệt mỏi; giảm khả năng chống đỡ với stress, lạnh và đói; rụng lông nách và lông mu.
- Huyết áp thấp; u tuyến yên có thể gây giảm thị trường.
- Nồng độ T_4 tự do (FT_4) thấp, đáp ứng cortisol với cosyntropin kém.
- Testosterson huyết thanh (ở nam giới) thấp, vô kinh, prolactin huyết thanh có thể tăng; FSH và LH thấp hoặc ở giới hạn thấp của bình thường.
- Chụp cộng hưởng từ có thể phát hiện các tổn thương của tuyến yên hoặc vùng dưới đồi.

Nhận định chung

Các bệnh nhân suy tuyến yên có thể có thiếu hụt một hoặc nhiều hormon. Nếu phát hiện thấy có giảm một hormon thì phải kiểm tra các hormon khác.

Nguyên nhân có thể do các tổn thương chiếm chỗ như adenoma tuyên yên, u não hoặc các phình mạch, xuất huyết não, ung thư di căn não, u hạt, bệnh u hạt tế bào Langerhans đa ổ và áp xe tuyến yên. Viêm tuyến yên tự miễn và hoại tử tuyến yên sau đẻ (hội chứng Sheehan) là những nguyên nhân hiếm gặp. Các nguyên nhân gây nhược tuyến yên không do các tổn thương choán chỗ như chấn thương, tia xạ hoặc phẫu thuật, viêm não, nhiễm sắc tố sắt mô và đột quị. Thiếu hụt hormon tuyến yên có thể là bẩm sinh do đột biến gen *Pit-1*.

U tuyến yên có thể là một phần của hội chứng đa u nội tiết (typ 1) cùng với u tuyến cận giáp và u tiểu đảo tụy.

Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng của suy tuyến yên rất thay đổi tùy thuộc vào thiếu hụt loại hormon nào và sự thiếu hụt đó chỉ là một phần hay hoàn toàn.

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Thiếu hụt các hormon hướng sinh dục gồm thiếu LH và FSH gây suy sinh dục và vô sinh. Các bệnh nhân thiếu các hormon hướng sinh dục đơn thuần có thể chỉ biểu hiện bằng sự chậm trưởng thành (vấn đề này cũng được thảo luận ở phần vô kinh tiên phát). Thiếu hụt các hormon hướng sinh dục bẩm sinh có thể đi kèm với giảm khứu giác (do thiểu sản hành khứu) gặp trong hội chứng Kallman. Bệnh nhân thiếu các hormon hướng sinh dục mắc phải, cả nam và nữ đều bị rụng dần lông nách, lông mu và lông trên cơ thể đặc biệt nếu họ bị cả suy thượng thận. Ở nam giới có thể thấy kém mọc râu, giảm tình dục, giảm chức năng cương, nữ thì bị vô kinh. Đa số các bệnh nhân bị vô sinh (xem thêm ở phần vô kinh thứ phát).

Thiếu hụt hormon kích thích tuyến giáp (TSH) gây suy giáp với các biểu hiện như mệt mỏi, yếu, tăng cân và tăng lipid máu (xem phần suy giáp và phù niêm ở dưới).

Thiếu hụt hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH) gây giảm bài tiết cortisol (xem phần vỏ thượng thận). Bệnh nhân có các triệu chứng yếu, mệt mỏi, sụt cân và huyết áp thấp. Vì vẫn có sự bài tiết các hormon chuyển hóa

muối nước (mineralocorticoid) của thượng thận nên các triệu chứng của suy thượng thận do suy tuyến yên thường không rõ bằng trường hợp có tổn thương tuyến thượng thận cả hai bên (bệnh Addison).

Thiếu hụt hormon tăng trưởng (GH) ở người trưởng thành có xu hướng gây béo phì nhẹ hoặc vừa phải, suy nhược và giảm cung lượng tim.

Suy toàn bộ tuyến yên (panhypopituitarism) là tình trạng thiếu tất cả các hormon thùy yên trước. Ngoài các triệu chứng đã đề cập ở phần trên, các bệnh nhân suy tuyến yên kéo dài thường có da xanh, khô dễ bị tổn thương. Mặt có các vết nhăn và vẻ mặt đờ đẫn.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Đường máu lúc đói thấp. Thường có hạ natri máu nhưng ít có tăng kali máu vì sản xuất aldosteron không bị ảnh hưởng. FT_4 thấp và TSH không tăng. Nồng độ các hormon sinh dục thấp hoặc ở giới hạn thấp, các hormon hướng sinh dục cũng tương tự, prolactin máu tăng ở các bệnh nhân u tiết prolactin, to đầu chi và bệnh của vùng dưới đồi.

Ở các bệnh nhân suy thượng thận thứ phát tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 0,25 mg cosyntropin (ACTH 1-24 tổng hợp) thường làm tăng cortisol huyết thanh tới mức dưới 20μg/dl ở phút 30- 60 sau tiêm. Test cosyntropin liều thấp (0,001 mg tiêm tĩnh mạch) có độ nhạy hơi cao hơn trong việc phát hiện suy thượng thận tiềm tàng. Mức ACTH cơ bản thấp hoặc bình thường ở các bệnh nhân suy thượng thận thứ phát giúp phân biệt với suy thượng thận tiên phát do các bệnh của thượng thận.

Các bệnh nhân đáp ứng với test cosyntropin bình thường nhưng lâm sàng lại nghi ngờ có suy thượng thận do tuyến yên thì có thể làm test kích thích metyrapon: tiêm metyrapon 1,5g vào lúc 23 giờ đêm và đo 11- deoxycortisol và cortisol huyết thanh vào 8 giờ sáng ngày hôm sau. Các bệnh nhân suy thượng thận thường có nồng độ 11- deoxycortisol dưới 7 μg/dl trong khi cortisol bị ức chế ở mức dưới 5μg/dl. Test metyrapon chỉ được tiến hành khi không có điều trị glucocorticoid thay thế. Các tác dụng phụ thường là buồn nôn, đôi khi có nôn.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cộng hưởng từ thường cho hình ảnh tốt nhất về các tổn thương ở gần hố yên. Thùy sau tuyến yên thường có tỷ trọng cao trên phim cộng hưởng từ cắt dọc, hình ảnh này không thấy trong bệnh đái tháo nhạt.

Chẩn đoán phân biệt

Suy sinh dục do giảm các hormon hướng sinh dục có tính chất sinh lý và phục hồi được xuất hiện trong thời kỳ bị ốm nặng, suy dinh dưỡng hoặc chán ăn tâm thần. Phân biệt với suy tuyến yên dựa vào bệnh cảnh lâm sàng, lông sinh dục bình thường, chức năng tuyến giáp và thượng thận bình thường.

Phân biệt dễ dàng suy thượng thận hoặc suy giáp tiên phát với suy tuyến yên vì ACTH và TSH huyết thanh không tăng trong suy tuyến yên.

Một số bệnh nặng gây ức chế có tính chất chức năng TSH và thyroxin. Tăng thyroxin máu ức chế TSH. Điều trị glucocorticoid hoặc megestrol gây ức chế bài tiết cortisol và ACTH nội sinh.

Biến chứng

Các bệnh nhân có tổn thương dạng phá hủy (ví dụ như khối u) gây các biến chứng trực tiếp hoặc do điều trị phẫu thuật hoặc tia xạ. Có thể có giảm thị trường. Tổn thương phá hủy vùng dưới đồi có thể gây béo bệnh cũng như các rối loạn về cảm xúc và nhận thức. Điều trị tia xạ thường qui làm tăng tỷ lệ xuất hiện các u thứ phát và đột quỵ do thiếu máu ở các mạch máu nhỏ.

Bệnh nhân suy thượng thận không được điều trị và chịu các stress có thể bị sốt và tử vong trong tình trạng sốc và hôn mê.

Người trưởng thành thiếu hụt hormon tăng trưởng dễ bị mắc các bệnh tim mạch. Rất hiếm có xuất huyết cấp tính của u lớn tuyến yên, biểu hiện bằng mất thị lực nhanh, đau đầu và có dấu hiệu của suy tuyến yên cấp tính đòi hỏi phải điều trị cấp cứu làm giảm áp lực của hố yên.

Điều trị

Phẫu thuật lấy u tuyến yên qua đường xương bướm đôi khi làm phục hồi được chức năng tuyến yên. Các chất đồng vận với dopamin thường được dùng để điều trị suy sinh dục do quá thừa prolactin. Điều trị nội tiết phải được cho trước, trong và thường là vĩnh viễn sau thủ thuật này.

Các u tiết GH có thể có đáp ứng với octreotid (xem phần to đầu chi). Điều trị tia xạ bằng tia X, dao gamma hoặc các tia năng lượng cao có thể là cần thiết nhưng lại làm tăng nguy cơ suy tuyến yên.

Nền tảng của điều trị suy tuyến yên là dùng các hormon thay thế trong suốt quãng đời còn lại.

A. Các corticosteroid

Cho hydrocortison viên 15- 25 mg/ ngày uống chia làm 2 lần. Đa số các bệnh nhân đáp ứng tốt với liều 15 mg buổi sáng và 5- 10 mg buổi chiều. Một số bệnh nhân có cảm giác tốt hơn nếu dùng prednison 4- 7,5 mg/ngày hoặc dexamethason 0,25 mg/ngày. Ít khi phải điều trị bằng corticoid chuyển hóa muối nước (mineralocorticoid). Cần cho thêm hydrocortison khi bệnh nhân bị các stress như nhiễm trùng, chấn thương hoặc phẫu thuật. Nếu bệnh nhẹ thì tăng liều corticosteroid lên 2 hoặc 3 lần. Nếu bị các chấn thương nặng hoặc phẫu thuật lớn thì cho liều hydrocortison 50 mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch mỗi 6 giờ rồi giảm dần tới liều thông thường khi hết stress.

Các bệnh nhân suy thượng thận thứ phát do điều trị glucocorticoid liều cao khi bị phẫu thuật hoặc mắc bệnh cấp tính cần cho liều glucocorticoid như khi đang dùng liều cao. Thường không cần điều trị bổ sung hydrocortison.

B. Thyroid

Chỉ cho levothyroxin để điều trị suy giáp sau khi bệnh nhân đã được đánh giá mức độ thiếu hụt cortisol và đã được điều trị glucocorticoid (xem phần suy giáp). Liều duy trì hàng ngày là 0,125 mg (thay đổi từ 0,05 mg đến 0,30 mg/ngày).

C. Các hormon sinh dục

1. Điều trị androgen thay thế được thảo luận ở phần suy sinh dục nam.

2. Điều trị estrogen thay thế được thảo luận ở phần suy sinh dục nữ.

3. Để cải thiện khả năng sinh tinh trùng, có thể cho gonadotropin màng nhau (tương đương với LH) tiêm bắp liều 2000- 3000 đơn vị 3 lần/ tuần và ngừng điều trị testosteron thay thế. Liều hCG được điều chỉnh để bình thường hóa nồng độ testosteron. Sau 1 năm điều trị hCG nếu số lượng tinh trùng vẫn thấp có thể tiếp tục tiêm hCG cùng với FSH: follitropin (FSH tái tổng hợp) hoặc urofollitropin (FSH có nguồn gốc nước tiểu). Leuprolid (GnRH đồng phân) truyền dưới da cách quãng có thể thay cho FSH ở các bệnh nhân có tuyến yên bình thường. Clomiphen uống 25- 50 mg/ngày ở nam giới đôi khi có kích thích tuyến yên (nếu tuyến yên hoàn toàn bình thường) của người đó tự sản xuất ra các hormon hướng sinh dục và do đó làm tăng testosteron cũng như tăng sản xuất tinh trùng.

4. Ở nữ bị vô sinh, dùng clomiphen 50 mg/ngày trong 5 ngày cho mỗi 2 tháng có thể gây rụng trứng. Dùng follitropin và hCG có khả năng đa thai và chỉ nên do các bác sỹ có nhiều kinh nghiệm chỉ định.

D. Hormon tăng trưởng người (hGH)

hCG (somatropin) được tổng hợp bằng kỹ thuật tái tổ hợp ADN. Những người lớn có triệu chứng của thiếu GH cũng có thể được điều trị bằng tiêm somatropin dưới da với liều khởi đầu là 0,2 mg (0,6 IU/ngày). Tăng liều cho tới khi có tác dụng phụ hoặc có đáp ứng: tăng 0,1 mg (0,3 IU) mỗi 2- 4 tuần tới liều 0,6 mg (1,8 IU)/ ngày. Liều somatropin có thể tăng tiếp 0,1 mg (0,3 IU) mỗi tháng cho tới liều tối đa 1 mg (3 IU)/ ngày. Nếu dùng liều tối đa dung nạp được trong 3 tháng mà không đạt được kết quả mong muốn (khỏe, phát triển cơ bắp) thì nên ngừng thuốc.

Các tác dụng phụ của somatropin được ghi nhận là phù, cứng tay, đau khớp, đau cơ, tê bì và đau lưng. Các triệu chứng này thường giảm nhanh sau khi giảm liều thuốc.

Thông thường mức GH giảm theo tuổi. Giảm GH và tuổi cao có những biểu hiện tương tự nhau trên thành phần các chất trong cơ thể và đối với việc gây giảm sút sức khỏe. Nam giới cao tuổi khỏe mạnh được điều trị bằng somatropin trong 6 tháng có sự gia tăng khối lượng cơ và tỷ trọng xương và giảm 13% khối lượng mỡ nhưng khả năng hoạt động thì không thay đổi. Các số liệu nghiên cứu không ủng hộ giả thiết cho rằng sử dụng hCG làm đảo ngược các ảnh hưởng của sự lão hóa.

E. Các thuốc khác

Cabergolin, bromocriptin hoặc quinagolid có thể phục hồi chức năng sinh dục bị suy ở người có u tiết prolactin.

Tiên lượng

Tiên lượng tùy thuộc nguyên nhân tiên phát. Suy tuyến yên do u tuyến yên có thể được phục hồi nhờ điều trị bằng bromocriptin, cabergolin, quinagolid, phẫu thuật cắt chọn lọc khối u. Suy tuyến yên chức năng do nhịn đói, do ức chế bởi cường tiết cortisol hoặc cường giáp cũng có thể điều trị được.

Suy tuyến yên thường tồn tại vĩnh viễn. Tuy nhiên nhờ điều trị thích hợp bệnh nhân suy tuyến yên vẫn hy vọng có được một cuộc sống bình thường.

ĐÁI THÁO NHẠT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đái nhiều (2- 20 lít/ngày), uống nhiều.
- Tỷ trọng nước tiểu thường dưới 1,006 khi uống nước tự do.
- Vasopressin làm giảm thể tích nước tiểu trừ đái tháo nhạt do thận.

Nhận định chung

Đái tháo nhạt là bệnh ít gặp, có đặc điểm là người bệnh luôn có cảm giác khát và số lượng nước tiểu rất nhiều, tỷ trọng thấp. Các tính chất khác của nước tiểu bình thường. Nguyên nhân do thiếu hụt hoặc đề kháng với vasopressin. Có thể phân loại các nguyên nhân như sau:

A. Thiếu vasopressin

1. Đái tháo nhạt tiên phát (không thấy tổn thương tuyến yên và vùng dưới đồi trên phim chụp cộng hưởng từ) có thể có tính chất gia đình, xảy ra như là bệnh di truyền trội hoặc đơn phát vô căn). Có thể gặp đái tháo nhạt trong hội chứng Wolfram là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường hiếm gặp gồm đái tháo nhạt, đái tháo đường, teo gai thị và điếc (viết tắt tiếng Anh là DIDMOAD - diabes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy, deafness).

2. Đái tháo nhạt thứ phát do tổn thương phá hủy vùng dưới đồi hoặc cuống yên do bệnh não thiếu oxy, phẫu thuật hoặc chấn thương, nhiễm khuẩn (viêm não, lao, giang mai), bệnh sarcoid hoặc u tế bào hạt Langerhans đa ổ (histiocytosis X). Ung thư di căn vào tuyến yên thường gây đái tháo nhạt hơn bệnh mô bào X- adenoma tuyến yên (33% so với 1%).

3. Đái tháo nhạt do vasoperssinase có thể xuất hiện ở 3 tháng cuối thời kỳ thai nghén và thời kỳ sau đẻ. Bệnh thường phối hợp với sản giật và rối loạn chức năng gan. Nguyên nhân do có enzym lưu hành trong máu phân hủy vasopressin; tuy nhiên desmopressin tổng hợp thì lại không bị ảnh hưởng. Bệnh thường đáp ứng với điều trị bằng desmopressin và tự khỏi.

B. Đái tháo nhạt thận

Bệnh do bất thường ở ống thận nơi có nhiệm vụ tái hấp thu nước, bệnh nhân có đái nhiều không đáp ứng với điều trị vasopressin. Các bệnh nhân

này thường có bài tiết vasopressin bình thường. Bệnh có tính chất gia đình, liên quan đến nhiễm sắc thể X, các bệnh nhân là người lớn thường có tăng urê máu. Dạng đái tháo nhạt mắc phải có kháng vasopressin gặp ở bệnh nhân viêm đài bể thận, thoái hóa dạng tinh bột ở thận, u tủy, giảm kali máu, hội chứng Sjögren, thiếu máu hồng cầu hình liềm hoặc tăng calci máu mạn tính. Bệnh có thể là hậu quả của điều trị glucocorticoid hoặc do tác dụng phụ cấp tính của thuốc lợi tiểu. Một số thuốc như demeclocyclin, lithium, foscarnet hoặc methicillin có thể gây đái tháo nhạt. Trong giai đoạn hồi phục của hoại tử ống thận cấp có thể gặp đái tháo nhạt thận thoáng qua.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng gồm khát dữ dội (đặc biệt rất thèm nước đá) và đái nhiều, thể tích nước uống hàng ngày tới 2- 20 lít tương đương với thể tích nước tiểu. Đái tháo nhạt bán phần có các triệu chứng nhẹ hơn và nên nghi ngờ đái tháo nhạt bán phần ở người hay bị đái dầm do không giữ được nước tiểu. Bệnh nhân đái tháo nhạt có thể có mất nước và tăng natri máu, đặc biệt nếu bệnh xuất hiện sau khi có tổn thương vùng dưới đồi do sốc hoặc thiếu oxy.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Các xét nghiệm cần làm là đo thể tích nước tiểu và xét nghiệm glucose, creatinin niệu/ 24 giờ, đo glucose, ure, calci, kali và natri huyết thanh.

Để chẩn đoán đái nhiều và tăng natri máu do đái tháo nhạt chủ yếu dựa vào lâm sàng. Không có xét nghiệm labo đơn thuần nào đủ để chẩn đoán. Nếu lâm sàng gợi ý có đái tháo nhạt trung ương (và không thấy có nguyên nhân nào khác gây đái nhiều: xem phần chẩn đoán phân biệt ở dưới) thì có thể làm test kích thích vasopressin (vasopressin challenge test) bằng cách cho desmopressin acetat liều khởi đầu là 0,05- 0,1 ml (5- 10μg) xịt mũi hoặc 1μg tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch và đo thể tích nước tiểu trong 12 giờ trước và 12 giờ sau dùng thuốc. Phải đo ngay natri máu nếu có triệu chứng của hạ natri máu. Nếu đáp ứng không rõ ràng thì tăng gấp đôi liều desmopressin. Các bệnh nhân bị đái tháo nhạt trung ương thực sự sẽ giảm rõ rệt cảm giác khát và đái nhiều. Natri máu thường được giữ ở giới hạn bình thường trừ một vài trường hợp mất muối.

Khi nghi ngờ là đái tháo nhạt thận cần đo nồng độ vasopressin huyết thanh trong khi đang hạn chế uống nước, thường thì vasopressin ở mức cao.

Ở các bệnh nhân đái tháo nhạt trung ương không có tính chất gia đình, hường tiến hành chụp cộng hưởng từ tuyến yên, vùng dưới đồi và sọ để tìm :ác tổn thương choán chỗ. Không có các chấm sáng (bright spot) ở thùy yên iau trên lớp cắt T_1 là dấu hiệu gợi ý đái tháo nhạt trung ương.

Chẩn đoán phân biệt đái nhiều

Cần phân biệt đái tháo nhạt trung ương với đái nhiều do hội chứng Cushing ıoặc do điều trị bằng glucocorticoid, lithum và đái nhiều về đêm trong bệnh Parkinson. Cũng phải phân biệt với trường hợp uống quá nhiều nước ở người ıống nhiều tâm thần, bệnh sarcoid hệ thần kinh trung ương và truyền lịch nhiều.

Phân biệt đái tháo nhạt trung ương với đái tháo đường bằng kiểm tra lường niệu. Cũng cần phân biệt với đái tháo nhạt thận.

Biến chứng

Nếu không uống đủ nước thì đái quá nhiều sẽ gây mất nước nặng. Các ɔệnh nhân bị bất hoạt cơ chế gây khát dễ bị tăng natri máu. Tất cả các biến :hứng của bệnh có thể chính là các bằng chứng để chẩn đoán bệnh. Ở các ɔệnh nhân được điều trị chống bài niệu có thể gây ngộ độc nước.

Điều trị

A. Desmopressin

Desmopressin acetat là sự lựa chọn cho điều trị đái tháo nhạt trung ương. Nó cũng có thể có tác dụng ở bệnh nhân đái tháo nhạt trong thời kỳ có thai ıoặc ở cử vì desmopressin không bị phân hủy bởi enzym vasopressinase lưu ıành. Để kiểm soát hiện tượng khát và đái nhiều thường dùng dạng nhỏ nũi (dung dịch 100μg/ml) mỗi 12- 24 giờ. Cũng có thể dùng dạng xịt chứa),1 ml/lần xịt hoặc qua một ống nhựa có chia sẵn đơn vị. Liều khởi đầu la),05- 0,10 ml mỗi 12- 24 giờ sau đó sẽ điều chỉnh theo sự đáp ứng của từng ɔệnh nhân.

Desmopressin còn có dạng tiêm chứa 4μg/ml. Để điều trị khát và tăng ıatri máu trong đái tháo nhạt trung ương có thể tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp ıoặc tiêm dưới da liều 1- 4μg mỗi 12- 24 giờ.

Ngoài ra còn có desmopressin dạng viên uống 0,1 hoặc 0,2 mg/viên, với ıều khởi đầu 0,1 mg/ngày và tăng tới liều tối đa 0,2 mg mỗi 8 giờ nếu cần.

Do thuốc thường gây tăng nhẹ men gan nên không dùng cho bệnh nhân có bệnh gan. Thuốc có thể gây mệt mỏi và kích ứng dạ dày ruột.

Các tác dụng phụ của desmopressin gồm kích ứng mũi, đôi khi gây trạng thái kích động, đầu chi đỏ và đau. Thường không có hiện tượng giảm natri máu nếu dùng liều desmopressin thấp nhất có tác dụng và bệnh nhân còn khát cách quãng.

B. Các biện pháp khác

Các bệnh nhân nhẹ không cần điều trị gì ngoài cho uống đủ nước. Làm giảm các yếu tố gây nặng bệnh (ví dụ các glucocorticoid trực tiếp làm tăng lọc nước tự do qua thận) sẽ hạn chế đái nhiều. Cả đái tháo nhạt trung ương và đái tháo nhạt do thận đều có đáp ứng một phần với hydrochlorothiazid liều 50- 100 mg/ngày (phải bổ sung amilorid hoặc kali). Chlorpropamid đôi khi có tác dụng với đái tháo nhạt trung ương và có thể làm giảm cảm giác khát ở những bệnh nhân có tăng natri máu tái diễn; tuy nhiên thường chỉ dùng chlorpropamid cho những trường hợp đặc biệt vì có nguy cơ gây hạ đường huyết. Đái tháo nhạt thận cũng có thể đáp ứng với điều trị phối hợp indomethacin- hydrochlorothiazid, indomethacin-desmopressin hoặc indomethacin- amilorid, indomethacin liều 50 mg/ mỗi 8 giờ có tác dụng nhanh.

Liệu pháp tâm lý cần cho đa số các bệnh nhân bị ám ảnh bởi uống nước.

Cần tuyệt đối tránh dùng trioridazin và lithium khi có chỉ định dùng các thuốc vì các thuốc này gây đái nhiều.

Tiên lượng

Đái tháo nhạt trung ương xuất hiện sau phẫu thuật tuyến yên thường tự ổn định sau vài ngày đến vài tuần nhưng có thể vĩnh viễn nếu cuống trên tuyến yên bị cắt.

Đái tháo nhạt trung ương nặng lên thoáng qua do dùng glucocorticoid liều cao xung quanh cuộc mổ.

Đái tháo nhạt mạn tính có nhiều điều bất tiện hơn là một bệnh nặng. Điều trị bằng desmopressin cho phép bệnh nhân có giấc ngủ và làm việc bình thường. Bệnh nhân có thể bị tăng natri máu, đặc biệt khi có tổn thương trung tâm khát nhưng bản thân bệnh đái tháo nhạt không làm giảm tuổi thọ và do đó tiên lượng tùy thuộc bệnh cụ thể.

CHỨNG KHỔNG LỒ VÀ TO ĐẦU CHI

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Phát triển quá mức tay (tăng cỡ nhẫn và găng tay), chân (tăng cỡ giày), hàm (nhô ra- vẩu) và các nội tạng hoặc có hình dáng khổng lồ trước khi cốt hóa các sụn.
- Mặt thô, giọng trầm hơn.
- Vô kinh, đau đầu, giảm thị trường, vã mồ hôi, mệt mỏi.
- Bàn tay mềm, nhão, ướt.
- GH huyết thanh không bị ức chế sau test cho uống glucose.
- Tăng yếu tố tăng trưởng I giống insulin (IGF-I).
- Kỹ thuật hình ảnh: hình bùi chùm dấu ấn ngón tay trên phim sọ. CT hoặc MRI phát hiện được u tuyến trong 90% trường hợp.

Nhận định chung

GH có tác dụng tăng trưởng chủ yếu thông qua sự giải phóng các IGF- I ở gan và các mô sản xuất khác.

Gần như tất cả các bệnh nhân to đầu chi đều do u tuyến yên. Các u này có thể chỉ xâm nhập tại chỗ, đặc biệt là vào tĩnh mạch xoang hang.

Chỉ có dưới 1% là các u ác tính, đại đa số là các u tuyến lớn (đường kính > 1 cm). To đầu chi thường là bệnh đơn phát, nhưng đôi khi có tính chất gia đình. Nó có thể kết hợp cùng các u nội tiết của tuyến cận giáp hoặc tuyến tụy (đa u nội tiết typ I: multiple endocrine neoplasia type I- men typ I). To đầu chi có thể nằm trong hội chứng McCune- Albright và có thể như là một phần của phức hợp Carney (u nhầy tâm nhĩ, u thần kinh thính giác và có các nốt sắc tố). Rất hiếm khi to đầu chi do các u tụy hoặc carcinoid phế quản hoặc u vùng dưới đồi tiết GH hoặc GHRH lạc chỗ. Đôi khi bệnh xuất hiện thoáng qua và tiếp sau là suy tuyến yên bán phần.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nồng độ hormon tăng trưởng cao nếu xuất hiện trước khi cốt hóa các sụn gây tình trạng cao lớn, khổng lồ, còn nếu xảy ra sau khi cốt hóa thì gây to đầu chi. Thuật ngữ to đầu chi có nghĩa là sự phì đại bất thường các đầu chi.

Bàn tay to, mềm, ẩm, các ngón tay to làm bệnh nhân phải thay nhẫn. Rất hay gặp hội chứng đường hầm cổ tay. Bàn chân cũng to nhất là bề ngang. Mặt thô do phì đại các xương và các xoang sọ, bệnh nhân phải tăng cỡ mũ. Xương hàm dưới chìa ra trước gây vẩu và khớp cắn lệch, các răng thưa.

Lưỡi to cùng sự phì đại mô hầu họng và thanh quản gây giọng khàn, trầm và đôi khi gây cản trở việc đặt nội khí quản. Có thể có ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn đường thở. Có thể có bướu giáp. Thường gặp tim to và tăng huyết áp (tỉ lệ 50%), tỷ lệ bị bệnh tim mạch tăng lên. Bệnh nhân thường có tăng cân đặc biệt là tăng khối lượng cơ và xương. Bệnh nhân thường kháng insulin và 30% bị đái tháo đường. Bệnh nhân có đau khớp và viêm bắp thoái hóa. Quá phát các xương đốt sống có thể gây hẹp ống tủy. Nhiều bệnh nhân có polyp đại tràng, đặc biệt ở những bệnh nhân có u nhú ở da. Khám da thấy nhiều mồ hôi, dày, có các nang trứng cá và dày lớp gai đen (acanthosis nigricans).

Các u tuyến yên tiết GH thường gây suy sinh dục các mức độ do tiết đồng thời cả prolactin hoặc do u chèn ép trực tiếp vào phần tuyến yên bình thường. Bệnh nhân thường có bất lực hoặc giảm tình dục cũng như rối loạn kinh nguyệt hoặc vô kinh. Đôi khi bệnh nhân bị suy giáp thứ phát; suy thượng thận thì ít gặp. Các bệnh nhân thường có đau đầu và có thể có bán manh thái dương do u hố yên phát triển chèn vào chéo thị giác.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Làm các xét nghiệm máu vào buổi sáng (sau một đêm nhịn đói) đo:

Prolactin (rất nhiều u tiết GH có tiết cả prolactin), IGF-I (tăng tới hơn 5 lần ở đa số các bệnh nhân to đầu chi), đường máu (do bệnh nhân to đầu chi thường có đái tháo đường), men gan và BUN, phospho (thường tăng). FT_4 và TSH (bệnh to đầu chi thường có suy giáp thứ phát; còn suy giáp tiên phát có thể làm tăng prolactin);

Làm nghiệm pháp cho uống 100g xirô glucose rồi đo GH huyết thanh sau 60 phút. Mức GH tăng > 2 ng/ml (ở nam) hoặc 5 ng/ml (ở nữ) là bằng chứng của bệnh to đầu chi.

Có thể gặp tăng GH huyết thanh giả tạo do vận động hoặc do ăn ngay trước khi làm xét nghiệm, do mắc bệnh cấp tính hoặc kích động, do suy gan và suy thận, do suy dinh dưỡng, đái tháo đường hoặc do đang điều trị bằng estrogen, chẹn β, clonidin. Một số bệnh nhân to đầu chi có nồng độ GH trong huyết thanh ở mức bình thường.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cộng hưởng từ phát hiện u tuyến yên trong 90% các trường hợp to đầu chi. Chụp cộng hưởng từ thường có giá trị hơn chụp cắt lớp, đặc biệt trong đánh giá bệnh nhân sau mổ. Chụp X quang sọ có thể thấy hố yên rộng và xương sọ dày, ngoài ra có thể thấy các dấu ấn ngón tay và dấu ấn ngón chân. Chụp nghiêng bàn chân thấy dày khối đệm gót chân.

Chẩn đoán phân biệt

Phải phân biệt bệnh nhân to đầu chi tiến triển với những người hình dáng thô có tính gia đình như: chân và tay to, hàm vẩu. Cũng cần phân biệt thể to đầu chi không tiến triển có sự lui giảm bệnh tự nhiên do nhồi máu u tuyến yên. Chẩn đoán phân biệt to đầu chi dựa vào các xét nghiệm (xem phần trên), tăng liên tục cỡ nhẫn đeo tay và cỡ giày, mặt ngày càng thô hơn nhất là khi xem một loạt ảnh chụp.

Biến chứng

Các biến chứng bao gồm suy tuyến yên, tăng huyết áp, rối loạn dung nạp glucose hoặc đái tháo đường, tim to và suy tim. Hội chứng đường hầm cổ tay do chèn ép thần kinh giữa ở cổ tay có thể gây liệt bàn tay.

Có thể có viêm các khớp háng, khớp gối và khớp cột sống, đôi khi có chèn ép tủy sống. Giảm thị trường có thể rất nặng và tiến triển. Bệnh nhân có thể bị mất thị lực đột ngột hoặc liệt dây thần kinh sọ do u tuyến yên bị hoại tử và chảy máu tự phát (tràn máu tuyến yên).

Điều trị

Vi phẫu thuật qua đường xương bướm cho phép loại bỏ adenoma mà vẫn bảo tồn được chức năng tuyến yên ở đa số bệnh nhân. Mức GH giảm ngay lập tức nhưng mức IGF-I giảm dần trong vòng vài ngày đến vài tuần. Triệu chứng toát mồ hôi và hội chứng đường hầm cổ tay thường giảm trong vòng một ngày sau phẫu thuật. Điều trị tia xạ tuyến yên được lựa chọn nếu mổ thất bại. Các bệnh nhân lui bệnh thường có xu hướng tăng cân. Sau điều trị, các bệnh nhân cần được kiểm tra định kỳ đánh giá chức năng tuyến yên. Cabergolin liều 1- 1,75 mg/tuần có thể kiểm soát được sự bài tiết GH ở một số ít bệnh nhân, thường là bệnh nhân có cường tiết cả prolactin kèm theo. Nó có thể làm u nhỏ lại, ước chừng 1/3 các u tiết cả GH và PRL nhỏ đi hơn 50% kích thước.

Octreotid, một đồng phân của somatostatin có thể có tác dụng trong điều trị chứng to đầu chi, đặc biệt ở những nơi không làm được vi phẫu thuật qua xương bướm. Liều dùng octreotid trung bình là 100μg tiêm dưới da 3 lần/ngày. Dạng phóng thích chậm của đồng phân somatostatin tác dụng kéo dài (SR-lanreotid) với liều 30 mg tiêm bắp mỗi 10- 15 ngày, ức chế được GH ở mức dưới 5 mg/ml ở 60% các bệnh nhân điều trị từ 3- 6 tháng, bệnh nhân thường đỡ đau đầu nhưng u thường chỉ nhỏ đi ít. Octreotid cũng có thể có tác dụng ở một số bệnh nhân to đầu chi do u lạc chỗ. Khoảng 1/3 các bệnh nhân bị tác dụng phụ gồm đau tại chỗ tiêm, ỉa phân lỏng do thiếu (giảm) dịch mật, đầy bụng hoặc sỏi mật. Các chất đồng vận với dopamin đôi khi có tác dụng nhất là ở những bệnh nhân có u tăng tiết cả GH và PRL. Chất đồng vận dopamin có nhánh ergot lý tưởng là cabergolin uống liều 1- 1,75 mg/ tuần. Chất đồng vận không có nhánh ergot như quinagolid (không có ở Mỹ) uống với liều 0,3- 0,6 mg/ngày cũng có hiệu quả. Các tác dụng phụ gồm: buồn nôn, đau đầu và tụt huyết áp. Những triệu chứng này thường thuyên giảm khi giảm liều thuốc.

Tiên lượng

Các bệnh nhân to đầu chi không được điều trị có xu hướng bị bệnh tim mạch sớm (từ trước dậy thì) và có các triệu chứng của to đầu chi tiến triển. Phẫu thuật tuyến yên đường qua xương bướm thành công tới 90% ở các bệnh nhân có u đường kính dưới 2 cm và GH dưới 50 ng/ml. Chức năng tuyến yên thường được phục hồi bình thường sau mổ. Phì đại các mô mềm có thể giảm nhưng các xương to là vĩnh viễn. Tăng huyết áp thường tồn tại kéo dài dù được phẫu thuật tốt. Điều trị tia xạ thường qui đơn thuần làm giảm bệnh ở 38% bệnh nhân sau 2 năm và 73% sau 5 năm. Tia xạ bằng các dao gamma cũng rất có hiệu quả. Tia xạ năng lượng cao làm lui bệnh ở khoảng 70% bệnh nhân sau 2 năm và 80% sau 5 năm. Đa số bệnh nhân điều trị tia xạ thường bị suy tuyến yên ở các mức độ khác nhau. Liệu pháp tia xạ thường qui có thể gây tổn thương não và đột quỵ nhẹ. Mức GH lớn hơn 5 mg/ml và tăng lên thường báo hiệu u tái phát.

TĂNG PROLACTIN MÁU

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Nữ: rối loạn kinh nguyệt (kinh ít, vô kinh), chảy sữa, vô sinh.

- Nam: suy sinh dục, giảm tình dục và rối loạn cường dương, vô sinh.
- Prolactin huyết thanh tăng.
- Chụp cắt lớp hoặc chụp cộng hưởng từ sọ thường phát hiện được adenoma tuyến yên.

Sinh lý bình thường

Tác dụng chính của prolactin là gây tiết sữa. Nồng độ prolactin tăng lên trong thời kỳ có thai từ mức bình thường (pha nang noãn) dưới 20 ng/ml tới mức cao 600 ng/ml vào lúc đẻ. Tác dụng kết hợp giữa prolactin với tăng estrogen và progesteron làm tuyến vú phát triển và bắt đầu tạo sữa tại các nang tuyến (acini). Do estrogen ức chế bài tiết sữa nên khi có giảm estrogen đột ngột sau đẻ do bong rau, sản phụ bắt đầu tiết sữa. Trong thời kỳ chu sinh do đứa trẻ mút đầu vú sẽ kích thích mẹ tiếp tục sản xuất prolactin và oxytocin. Sự tiết sữa sẽ bị ngừng nếu dùng các thuốc hoặc tổn thương tuyến yên làm giảm tiết prolactin. Nếu xét về phương diện điều hòa bài tiết thì prolactin là một loại hormon đặc biệt vì điều hòa chủ yếu là ức chế bài tiết. Vì vậy nếu cắt cuống yên sẽ làm tăng bài tiết rất nhiều prolactin. Chất ức chế bài tiết prolactin (prolactin inhibitory factor-PIF) là dopamin.

Có nhiều nguyên nhân gây tăng prolactin máu (xem bảng 9-4).

Nhận định chung

Hay gặp u tuyến yên tiết prolactin ở nữ hơn ở nam và bệnh thường có tính chất đơn phát nhưng đôi khi có tính chất gia đình nằm trong bệnh cảnh của hội chứng đa u tuyến nội tiết (multiple endocrine neoplasia - MEN, typ I). Bệnh diễn biến lành tính, u thường nhỏ (microadenoma), không có xu hướng to lên ngay cả trong thời kỳ có thai. Tuy nhiên một số bệnh nhân có u rất to và có thể lan tới xoang hang và vùng trên hố yên, rất hiếm trường hợp u có thể ăn mòn sàn hố yên, xâm lấn vào các xoang.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Cường tiết prolactin do bất kỳ nguyên nhân gì cũng có thể gây suy sinh dục. Nam thường bị giảm tình dục, rối loạn cường dương và đôi khi bị vú to nhưng không bao giờ có chảy sữa.

Nữ thường bị kinh nguyệt ít hoặc vô kinh, tuy nhiên một số bệnh nhân vẫn có kinh nguyệt bình thường, rất hay có chảy sữa. Khoảng 70% bệnh nhân nữ bị vô kinh thứ phát và chảy sữa có tăng prolactin máu. Các bệnh nhân có suy sinh dục mà không được điều trị làm tăng nguy cơ bị loãng xương.

U tuyến yên tiết prolactin có thể tăng tiết cả GH và gây chứng to đầu chi (xem phần trên). Các u to có thể gây đau đầu, ảnh hưởng đến thị giác và suy tuyến yên.

Bảng 9-4. Các nguyên nhân gây tăng prolactin máu

Các nguyên nhân sinh lý	Các nguyên nhân dược lý	Các nguyên nhân bệnh lý
Hoạt động thể lực Vô căn Thai nghén Thời kỳ ở cữ Ngủ (pha REM) Stress (chấn thương, phẫu thuật) Thời kỳ cho con bú	Amoxapin Amphetamin Các thuốc gây mê Butyrophenon Cimetidin Estrogen Hydroxyzin Methyldopa Metoclopramid Thuốc ngủ Nicotin Phenothiazin Progestin Reserpin Thuốc chống trầm cảm ba vòng Verapamil	Chứng to đầu chi Kích thích thành ngực kéo dài (sau mở lồng ngực, sau cắt vú, herpes zoster, một số bệnh của tuyến vú...) Xơ gan Bệnh vùng dưới đồi Suy giáp Cắt cuống tuyến yên Các u tiết prolactin Có thai giả (pseudocyesis) Suy thận (đặc biệt với thiếu kẽm) Các tổn thương tủy sống.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Cần làm xét nghiệm để đánh giá bệnh gây tăng prolactin máu đặc biệt là có thai (huyết thanh hCG), suy giáp (FT_4 và TSH), suy thận (urê và creatinin huyết thanh) và xơ gan (đánh giá lâm sàng và men gan). Với mức prolactin máu > 250 ng/ml cho phép chẩn đoán u tiết prolactin trừ trường hợp suy thận hoặc mang thai tháng cuối. Nữ bị vô kinh phải được xét nghiệm loại trừ nguyên nhân thiếu hụt estrogen (ví dụ làm tế bào học âm đạo) và suy sinh dục tiên phát đồng thời (xét nghiệm FSH, LH huyết thanh).

C. Chẩn đoán hình ảnh

Khi có tăng prolactin máu kéo dài mà không có nguyên nhân rõ ràng thì có chỉ định chụp MRI tuyến yên và vùng dưới đồi. U nhỏ có thể được phát hiện nhờ MRI nhưng không phải luôn luôn có thể phân biệt được một cách rõ ràng với sự biến đổi của cấu trúc bình thường.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt với chứng to đầu chi vì u tuyến yên thường tiết cả GH và prolactin. Tuy nhiên các nguyên nhân thường gây tăng prolactin máu là có thai và cho con bú. Ngoài ra còn gặp prolactin máu cao ở các bệnh nhân suy giáp, xơ gan, suy thận và bệnh vùng dưới đồi. Các kích thích đầu vú, chọc đầu vú kéo dài, thủ thuật tạo hình vú nhiều lần và cắt tuyến vú có thể kích thích tiết prolactin. Nhiều thuốc cũng gây tăng prolactin máu đặc biệt là các dẫn xuất phenothiazin, cimetidin, thuốc chống trầm cảm ba vòng và thuốc tránh thai uống (bảng 9-4).

Điều trị

Điều trị tăng prolactin máu phụ thuộc vào nguyên nhân. Ngưng ngay nếu có thể các thuốc được biệt là có khả năng làm tăng prolactin. Điều trị tăng prolactin do suy giáp bằng thyroxin. Các bệnh nhân tăng prolactin máu không do thuốc hoặc suy giáp hoặc có thai cần được chụp MRI tuyến yên. Các bệnh nhân nữ có u tuyến nhỏ tiết prolactin bị vô kinh hoặc không muốn có thai có thể cho dùng thuốc tránh thai uống hoặc estrogen thay thế một cách an toàn, nó giảm thiểu nguy cơ kích thích adenoma to lên. Điều trị estrogen hoặc testosteron có thể kích thích phát triển các u tuyến tiết prolactin do đó không nên chỉ định cho các bệnh nhân có adenoma tuyến yên trừ khi đã điều trị phẫu thuật hoặc dùng thuốc đồng vận dopamin làm lui bệnh hoàn toàn.

A. Các chất đồng vận dopamin

Chất đồng vận dopamin là sự lựa chọn đầu tiên cho điều trị các bệnh nhân có u to tiết prolactin và bệnh nhân có tăng prolactin máu cần phục hồi chức năng sinh dục bình thường và khả năng sinh đẻ. Trong nhóm chất đồng vận dopamin có nhánh ergot thì cabergolin được dung nạp tốt nhất. liều dùng ban đầu là 0,25 mg uống 1 lần/tuần trong 1 tuần đầu, tiếp đó là 0,25 mg 2 lần/ tuần rồi 0,5 mg 2 lần/ tuần. Chỉ tăng liều tiếp sau một vài

tháng dựa vào nồng độ prolactin máu, liều tối đa là 1,5 mg 2 lần/tuần. Các thuốc thay thế bao gồm bromocriptin (uống 1,25- 20 mg/ngày) và pergolid (uống 0,125- 2 mg/ngày). Các bệnh nhân nữ hay bị nôn khi dùng các chế phẩm tránh thai uống có thể chuyển sang đặt sâu trong âm đạo viên cabergolin hoặc bromocriptin, đôi khi có bệnh nhân bị kích ứng âm đạo. Một dạng chất đồng vận dopamin không có nhánh ergot là quinagolid (norprolac; không có ở Mỹ) thường được chỉ định cho các bệnh nhân không dung nạp hoặc kháng với các thuốc có nhánh ergot. Liều ban đầu là uống 0,075 mg/ ngày, có thể tăng liều tới tối đa 0,6 mg/ngày tùy sự cần thiết và khả năng dung nạp thuốc.

Các thuốc đồng vận dopamin uống vào lúc đi ngủ sẽ hạn chế các tác dụng phụ như mệt mỏi, buồn nôn, chóng mặt và tụt huyết áp tư thế. Các triệu chứng này thường giảm khi giảm liều thuốc hoặc sau một thời gian dùng thuốc. Rất hiếm khi xảy ra chứng đỏ đầu chi. Có thể gặp tác dụng phụ gây thay đổi tâm thần, nó không liên quan đến liều dùng và chỉ mất đi sau khi ngừng thuốc vài tuần.

90% các bệnh nhân u tiết prolactin được điều trị bằng chất đồng vận dopamin có giảm 10% hoặc ít hơn nồng độ prolactin so với mức trước điều trị. Có 67% bệnh nhân được điều trị đạt mức prolactin bình thường. Tác dụng làm nhỏ u tuyến yên xuất hiện sớm nhưng đạt tối đa sau 1 năm. Gần 1/2 các bệnh nhân kể cả bệnh nhân có u rất to giảm kích thước u tới 50%. Chỉ vài tháng hoặc vài năm sau ngừng điều trị đã thấy xuất hiện trở lại tăng u nhỏ thì bệnh vẫn tiếp tục thuyên giảm. Vì điều trị bằng chất đồng vận dopamin phục hồi được khả năng sinh đẻ nên nhiều phụ nữ có thai, sinh đẻ được mà không bị quái thai. Tuy nhiên các bệnh nhân u nhỏ có thể ngừng điều trị trong thời kỳ mang thai để đảm bảo an toàn. Các u to có thể to thêm nhiều trong thời kỳ mang thai nên nếu ngừng điều trị, các bệnh nhân phải được theo dõi về thị trường bằng khám lâm sàng và bằng máy vi tính hỗ trợ.

B. Điều trị phẫu thuật

Phẫu thuật qua xương bướm có thể được chỉ định cấp cứu cho các bệnh nhân có u to có nguy.cơ vỡ gây tràn máu hố yên hoặc u to ảnh hưởng nhiều đến thị trường. Điều trị phẫu thuật còn được chỉ định cho bệnh nhân không dung nạp hoặc không đáp ứng với điều trị bằng chất đồng vận dopamin. Rất hiếm phải mổ sọ vì ngay cả các u to cũng có thể được phẫu thuật làm giảm áp qua đường xương bướm.

C. Điều trị tia xạ

Điều trị tia xạ được dành cho các bệnh nhân u to vẫn tiếp tục phát triển dù được điều trị bằng chất đồng vận dopamin. Điều trị tia xạ thường quy hay được áp dụng nhất nhưng phải kéo dài trên 5 tuần và có nguy cơ cao gây suy tuyến yên về sau. Ngoài ra còn làm giảm trí nhớ và tăng nguy cơ gây các u thứ phát về lâu dài và gây thiếu máu các gốc mạch máu nhỏ. Sau điều trị tia xạ các bệnh nhân được khuyên nên dùng aspirin liều thấp để làm giảm nguy cơ đột quỵ. Một số bệnh nhân có u ở vùng chéo thị giác có thể thích hợp hơn với điều trị bằng dao gamma duy nhất vì nó an toàn hơn và tiện lợi hơn.

BỆNH TUYẾN GIÁP

Tuyến giáp ở người trưởng thành bình thường nặng khoảng 15- 20g. Các rối loạn ở thời kỳ thai nghén đôi khi có thể gây tuyến giáp lạc chỗ nằm ở lưỡi, sau xương ức hoặc bất sản một hoặc cả hai thùy tuyến.

Hormon kích thích tuyến giáp (TSH, thyrotropin) do tuyến yên tiết ra, kích thích nhiều khâu trong quá trình tổng hợp hormon tuyến giáp: bắt iod, peroxy hóa gắn iod với tyrosin, kết hợp monoiodotyrosin hoặc diiodotyrosin để tạo T_3 (triiodothyronin) hoặc T_4 (thyroxin) và giải phóng ra T_3, T_4. Tuyến giáp tiết chủ yếu là T_4 và rất ít T_3. Khoảng 90% lượng T_3 lưu hành (dạng hormon giáp có tác dụng chính) là do khử iod của T_4 ở ngoại vi. Các hormon giáp lưu hành có tác dụng feed back trực tiếp ức chế các tế bào hướng giáp (thyrotroph cells) của tuyến yên, làm giảm sự nhạy cảm của các tế bào này với các kích thích của hormon giải phóng thyrotropin của vùng dưới đồi (TRH).

Trên 99% các hormon giáp lưu hành ở dạng gắn với protein trong huyết thanh mà chủ yếu là gắn với các globulin (thyroid- binding globulin - TBG). Chỉ có các hormon tự do mới xâm nhập được vào các tế bào, gắn với các receptor tiếp nhận ở nhân tế bào để điều hòa hoạt động của các adn kiểm soát quá trình oxy hóa của toàn bộ cơ thể.

Các xét nghiệm về tuyến giáp (được thảo luận ở phần sau) rất hữu ích trong đánh giá các rối loạn của tuyến giáp. Tuy nhiên, nhiều bệnh và nhiều thuốc có khả năng làm thay đổi nồng độ thyroxin trong máu mà không gây ảnh hưởng đến bệnh cảnh lâm sàng (bảng 9-5). Hơn nữa đo nồng độ thyroxin trong máu không đủ nhạy để phát hiện suy giáp hoặc cường giáp mức độ nhẹ. Do đó có thể cần làm thêm các xét nghiệm khác nữa nhưng cũng chưa đủ để chẩn đoán.

CÁC XÉT NGHIỆM VỀ CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP (Bảng 9-6)

Các xét nghiệm được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng là đo TSH và T_4 tự do (FT_4) bằng phương pháp miễn dịch. Đo FT_4 đã thay thế phần lớn cho xét nghiệm đo T_4 toàn phần (T_4), T_3 gắn hạt nhựa (RT_3U) và chỉ số T_4 tự do (FT_4 index - FT_4I).

Bảng 9-5. Các yếu tố làm sai lệch nồng độ thyroxin huyết thanh mà không gây ảnh hưởng đến lâm sàng

Các yếu tố làm tăng T_4	Các yếu tố làm giảm T_4
Lỗi của phòng xét nghiệm	**Lỗi của phòng xét nghiệm**
Bệnh tự miễn	**Các bệnh nặng** (ví dụ suy thận mạn, phẫu thuật lớn, suy dinh dưỡng)
Các bệnh cấp tính (ví dụ: Viêm gan virus, viêm gan mạn tính hoạt động, xơ gan mật tiên phát, rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp từng đợt, AIDS)	**Các bệnh tâm thần cấp**
	Xơ gan
Estrogen cao (cũng có thể làm tăng T_3) do:	**Hội chứng thận hư**
Thuốc tránh thai uống chứa estrogen	**Thiếu hụt TBG di truyền**
Có thai	**Các thuốc**:
Liệu pháp thay thế estrogen	Phenobarbital
Giai đoạn sơ sinh	Phenytoin (T_4 có thể thấp tới 2µg/dl)
Các bệnh tâm thần cấp	Carbamazepin
Nôn kéo dài khi có thai, nôn do nghén (có thể gây tăng cả T_3)	Điều trị triiodothyronin (T_3)
	Androgen
Các bất thường về gắn hormon giáp có tính gia đình	Fluorouracil
Đề kháng hormon giáp nói chung	Halofenat (thuốc làm giảm triglycerid và acid uric)
Các thuốc:	Mitotan
Amiodaron	Phenylbutazon
Amphetamin	Fenclofenac (thuốc chống viêm không - steroid)
Clofibrat	Salicylat (liều cao)
Heparin (dùng khi lọc máu)	Chloral hydrat
Heroin	Asparaginase
Điều trị thay thế levothyroxin (T_4)	
Methadone (có thể gây tăng cả T_3)	
Perphenazin	

Bảng 9-6. Sử dụng các xét nghiệm tuyến giáp thích hợp

Mục đích	Xét nghiệm	Đánh giá
Sàng lọc	TSH huyết thanh (phương pháp nhạy)	Xét nghiệm nhạy nhất để chẩn đoán cường giáp và suy giáp tiên phát
	T_4 tự do (FT_4)	Xét nghiệm rất có giá trị
	T_4 (RIA)	Thay đổi theo TBG
	T_3 gắn hạt nhựa (T_3RU)	Thay đổi nghịch theo TBG
	Chỉ số thyroxin tự do	Sự kết hợp hữu ích giữa T_4 và T_3U
Để chẩn đoán suy giáp	TSH huyết thanh	Cao trong suy giáp tiên phát và thấp trong suy giáp thứ phát.
	Các kháng thể kháng thyroglobulin và kháng hydroperoxydase	Cao trong viêm tuyến giáp Hashimoto
Để chẩn đoán cường giáp	TSH huyết thanh (phương pháp nhạy)	Bị ức chế từ u tuyến yên tiết TSH hoặc quá sản tuyến yên (hiếm)
	T_3 (RIA)	Cao
	Xạ hình và độ tập trung ^{123}I	Tăng lan toả hoặc vùng "nóng"
	Kháng thể kháng thyroglobulin và kháng thể kháng tiểu thể	Cao trong bệnh Graves
	Kháng thể recepter TSH (TSH - R Ab)	Thường dương tính trong bệnh Graves
Để chẩn đoán nhân giáp	Chọc hút kim nhỏ (FNA)	Là phương pháp chẩn đoán ung thư giáp tốt nhất
	Xạ hình và độ tập trung ^{123}I	Ung thư thường là vùng lạnh. Kém tin cậy hơn chọc hút kim nhỏ.
	Xạ hình ^{99m}Tc	Có vùng mạch hoặc vùng không mạch
	Siêu âm	Nhân đặc hoặc nang. Nang đóng nhất thường không là phải ác tính

1. CÁC XÉT NGHIỆM TUYẾN GIÁP BẰNG HUYẾT THANH

Đo TSH bằng phương pháp miễn dịch (immunoassay)

Phương pháp đo siêu nhạy "thế hệ thứ ba" có thể phát hiện được mức TSH thấp tới 0,01 mU/l. Để chẩn đoán cường giáp nên sử dụng phép đo nhạy (thế hệ thứ hai) đo được nồng độ TSH thấp tới 0.1 mU/l. Do có thể có sự khác biệt giữa các phương pháp đo TSH khác nhau nên khi thấy kết quả bất thường nên cẩn thận kiểm tra lại bằng một phép đo khác.

Nồng độ TSH **giảm** ở các bệnh nhân cường giáp tiên phát (bệnh Graves, bướu đa nhân độc, nhân độc, viêm tuyến giáp bán cấp hoặc do giải phóng các hormon dự trữ gặp trong bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto). Nồng độ TSH cũng có thể bị ức chế ở một số người có bài tiết hormon giáp tự động (autonomous) nhưng lâm sàng là bình giáp (ví dụ người bình giáp có bệnh mắt Graves). TSH cũng bị ức chế do dùng hormon giáp thay thế với số lượng vừa phải hoặc quá lớn. Ngoài ra TSH cũng thường thấp trong nhiều bệnh ngoài tuyến giáp nhưng thường không có biểu hiện lâm sàng khác với suy tuyến yên.

Dopamin có thể ức chế TSH và có thể gây suy giáp thứ phát thực sự nếu dùng kéo dài. TSH giảm còn có thể gặp ở phụ nữ có thai (đặc biệt có ốm nghén), u nguyên bào nuôi tiết hCG, loạn thần cấp (chiếm tỷ lệ 1%) và dùng corticoid liều cao. Một số thuốc ức chế TSH nhẹ mà không gây cường giáp trên lâm sàng như thuốc kháng viêm không steroid, thuốc ngủ và các thuốc chẹn kênh calci (đặc biệt là nifedipin và verapaml ngoại trừ diltiazem).

Ở những người tuổi từ 60 trở lên, lâm sàng là bình giáp, 3% có TSH rất thấp (≤ 0,1 mU/l) và 9% có TSH thấp (0,1- 0,4 mU/l). Khả năng xuất hiện rung nhĩ cao hơn ở nhóm TSH thấp (2,8%/ năm) so với nhóm có TSH bình thường (1,1%/năm). Các bệnh nhân TSH rất thấp mà không có triệu chứng chỉ cần theo dõi sát, không điều trị gì trừ khi có rung nhĩ hoặc có các triệu chứng khác của cường giáp.

TSH **tăng** ở những bệnh nhân suy giáp tiên phát (hoặc lâm sàng hoặc cận lâm sàng). TSH có thể cao hoặc bình thường không phù hợp ở một số ít bệnh nhân cường giáp do bướu tân tạo hoặc không bướu tuyến yên bài tiết bất thường thyrotropin. Các bệnh tự miễn cũng có thể gây tăng nồng độ TSH giả tạo do có tương tác với phản ứng thử. TSH có thể tăng thoáng qua ở giai đoạn phục hồi của một số bệnh ngoài tuyến giáp và ở 14% bệnh nhân

loạn thần cấp lúc vào viện; ở đại đa số các bệnh nhân này TSH sẽ trở về mức bình thường. TSH có thể tăng nhẹ ở một số người, đặc biệt là phụ nữ già (chiếm tỷ lệ 10%). Các bệnh nhân này nếu có T_4 bình thường cần phải được thăm khám kỹ để phát hiện các dấu hiệu ẩn của suy giáp như mệt mỏi, trầm cảm, tăng lipid máu. Khoảng 18% những người này sẽ bị suy giáp thực sự về sau.

Đo FT_4 bằng phương pháp miễn dịch

Xét nghiệm FT_4 là đo trực tiếp nồng độ thyroxin (T_4) tự do (free-không bị gắn với protein) trong huyết thanh. FT_4 chỉ chiếm 0.025% nồng độ T_4 toàn phần trong máu, đó là dạng có tác dụng chuyển hóa duy nhất của T_4 nó xâm nhập tự do vào các tế bào để tạo ra tác dụng.

Nếu tiến hành chính xác, phép thử này ưu thế hơn so với phép thử T_4 toàn phần và chỉ số T_4 tự do vì nó không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi protein gắn. Nó là xét nghiệm được lựa chọn để theo dõi sự thay đổi bài tiết T_4 trong quá trình điều trị cường giáp. Tuy nhiên phép thử FT_4 có một số nhược điểm, nồng độ FT_4 trong máu có thể bị ức chế ở bệnh nhân bị bệnh (không phải tuyến giáp) nặng. Ở các bệnh nhân dùng heparin thấy FT_4 có thể cao giả, đặc biệt nếu bệnh nhân có lọc máu. FT_4 có thể tăng thoáng qua trong các bệnh cấp tính khi protein gắn với hormon giáp giảm đi.

Đo T_4 bằng phương pháp miễn dịch

Xét nghiệm này đo tổng nồng độ thyroxin trong huyết thanh (cả dạng gắn và dạng tự do). Mức T_4 tăng xác nhận chẩn đoán lâm sàng của cường giáp, còn mức T_4 giảm xác nhận chẩn đoán lâm sàng của suy giáp. Xét nghiệm bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi trạng thái của các thyroxin gắn (bảng 9-6). Do đó xét nghiệm này thường làm cùng với T_3 gắn hạt nhựa để tính chỉ số T_4 tự do.

T_3 (hoặc T_4) gắn hạt nhựa

Đây là một xét nghiệm gián tiếp nghịch của các protein gắn các hormon giáp huyết thanh (TBP- thyroid- binding proteins), nó cao nếu protein gắn thấp. Phép thử được thực hiện nhờ cho thêm T_3 hoặc T_4 đánh dấu vào mẫu huyết thanh thử. Nó sẽ cạnh tranh với thyroxin của bệnh nhân để gắn với TBP. Sau đó cho thêm vào hỗn hợp này các hạt nhựa có gắn hormon giáp, rồi đo lượng hạt nhựa gắn với các hormon đánh dấu. Nếu lượng hạt nhựa gắn mà cao có nghĩa là nồng độ TBP trong máu bệnh nhân thấp hay là nồng độ thyroxin cao.

Xét nghiệm này được sử dụng như một yếu tố phụ thêm để nhằm tính đúng nồng độ thyroxin toàn phần trong huyết thanh bởi ảnh hưởng của việc tăng hoặc giảm gắn với protein, tạo thành chỉ số thyroxin tự do (xem phần dưới). Kết quả T_3 gắn hạt nhựa thấp (TBP cao) gặp ở người dùng estrogen, có thai, viêm gan cấp, tăng TBP di truyền và suy giáp. Kết quả cao (TBP thấp) gặp ở bệnh nhân cường giáp, bệnh gan mạn tính, hội chứng thận hư, dùng các steroid đồng hóa và dùng glucorticoid liều cao.

Chỉ số thyroxin tự do (FTI)

Kết quả T_4 và T_3 gắn hạt nhựa (T_4 x T_3 gắn) giúp điều chỉnh các bất thường của thyroxin gắn. Phép đo FT_4 tốt cho kết quả chính xác hơn rất nhiều.

FTI, được tính toán dựa vào T_3 gắn hạt nhựa, có thể cao ở các bệnh nhân bình giáp có tăng thyroxin máu rối loạn albumin máu có tính chất gia đình (familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia). Đây là bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, lành tính trong đó các phân tử albumin bất thường gắn T_4 với ái lực cao hơn rất nhiều so với T_3. T3 gắn hạt nhựa không giảm (không bù trừ cho lượng tăng gắn protein như trong trường hợp TBG quá cao), vì trong phép thử T3 gắn hạt nhựa thì T_3 không bị ảnh hưởng nhiều. Nồng độ FT_4 và TSH trong huyết thanh là bình thường.

T_3

Xét nghiệm này có giá trị trong chẩn đoán nhiễm độc giáp có T_4 bình thường (nhiễm độc giáp T_3). Nó không có tác dụng để chẩn đoán suy giáp.

FT_3

Xét nghiệm này đo lượng rất nhỏ T_3 lưu hành ở dạng không gắn với protein. Đôi khi nó có giá trị chẩn đoán cường giáp ở những phụ nữ uống estrogen và thyroxin thay thế.

2. XẠ HÌNH TUYẾN GIÁP VÀ ĐO ĐỘ TẬP TRUNG IOD PHÓNG XẠ

Đo độ tập trung iod phóng xạ (^{123}I hoặc ^{131}I) tại tuyến giáp

A. Cao

Bệnh Graves, chế độ ăn thiếu iod, bướu nhân độc, có thai, viêm tuyến

giáp Hashimoto giai đoạn sớm, một số bệnh thiếu hụt enzym ở tuyến giáp, nội chứng thận hư, giai đoạn phục hồi của viêm tuyến giáp bán cấp và giai đoạn phục hồi của hiện tượng hormon tuyến giáp bị ức chế.

B. Thấp

Ăn nhiều iod hoặc dùng các chế phẩm có chứa iod (như thuốc, chất cản quang), dùng thuốc kháng giáp trạng, dùng hormon tuyến giáp, viêm tuyến giáp bán cấp, tổn thương tuyến giáp (do viêm tuyến giáp, phẫu thuật hoặc tia xạ), suy tuyến yên, tuyến giáp lạc chỗ, tăng urê máu, bệnh Graves nặng tốc độ thay thế cao), suy tim và một số bất thường enzym tuyến giáp.

XẠ HÌNH TUYẾN GIÁP (Radioiodne Scans- RAI)

Tiến hành ghi hình tuyến giáp thẳng góc với cổ bệnh nhân sau khi cho bệnh nhân uống iod phóng xạ sẽ thu được hình ảnh tuyến giáp bắt iod có kích thước thực. Xạ hình iod phóng xạ còn có giá trị phát hiện các di căn của ung thư tuyến giáp. Sau điều trị ung thư tuyến giáp bằng ^{131}I, tiến hành ghi hình toàn bộ cơ thể bệnh nhân để phát hiện di căn.

3. CÁC XÉT NGHIỆM KHÁC

Kháng thể kháng tuyến giáp

Trong bệnh Graves và viêm tuyến giáp Hashimoto thường có kháng thể kháng nhiều thành phần cấu tạo của tuyến giáp (thyroglobulin và thyroperoxidase). Khoảng 5- 10% người bình thường cũng có kháng thể kháng tuyến giáp, tỷ lệ này tăng lên theo tuổi. Khoảng 20% các bệnh nhân nằm viện được phát hiện có kháng thể kháng tuyến giáp nhưng hiệu giá có xu hướng thấp và cũng tăng theo độ tuổi. Hiệu giá kháng thể kháng receptor TSH (TSH- R Ab) cao ở khoảng 80% các bệnh nhân Graves. Hiệu giá kháng thể này cùng với kháng thể kháng thyroglobulin và kháng thể kháng thyroperoxidase thường giảm trong thời kỳ có thai và trong khi đang điều trị bệnh Graves bằng các thuốc kháng giáp trạng tổng hợp. Sự thay đổi hiệu giá TSH- R Ab được dùng để dự đoán tỷ lệ tái phát của bệnh Graves sau khi điều trị thuốc thiourea kéo dài.

Nồng độ thyroglobulin huyết thanh

Nồng độ thyroglobulin huyết thanh trong các bệnh tuyến giáp tự miễn, tổn thương tuyến giáp hoặc viêm tuyến giáp và ung thư tuyến giáp. Bản thân nồng độ thyroglobulin ít có giá trị để chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt các bệnh trên nhưng nó là một mốc hữu ích ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp vì nó cho biết sự tái phát của bệnh và sự cần thiết phải thăm khám và điều trị thêm. Không được nhầm thyroglobulin huyết thanh với hormon giáp gắn globulin trong huyết thanh (thyroid binding globulin). (xem ở phần trên).

Xét nghiệm calcitonin

Calcitonin cao gặp trong ung thư tuyến giáp thể tủy, tăng urê máu, tăng calci máu, thiếu máu ác tính, viêm tuyến giáp và có thai. Ngoài ra calcitonin cao còn gặp trong nhiều bệnh ác tính khác như ung thư phổi (45%), ung thư tụy, ung thư vú (38%) và ung thư đại tràng (24%).

Siêu âm

Siêu âm có thể được dùng để hướng dẫn chọc hút sinh thiết bằng kim mảnh các nang hoặc các nhân nghi ngờ trên lâm sàng. Ở các bệnh nhân đã có chẩn đoán bệnh ác tính của tuyến giáp, siêu âm vùng cổ để kiểm tra, khu trú và xác định số lượng các u còn sót lại hoặc tái phát. Siêu âm phát hiện được các nhân nhỏ không sờ thấy trên lâm sàng ở khoảng một nửa các tuyến giáp được coi là bình thường, các nhân này rất hiếm khi là ác tính.

Chọc sinh thiết tuyến giáp bằng kim nhỏ

Chọc hút mô tuyến giáp bằng kim nhỏ (cỡ 25) rất có giá trị trong chẩn đoán các bệnh tuyến giáp, đặc biệt là chẩn đoán các nhân tuyến giáp. Kỹ thuật này được ưa dùng để chẩn đoán các khối u tuyến giáp.

4. ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC BỆNH NGOÀI TUYẾN GIÁP VÀ CÁC THUỐC ĐỐI VỚI XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp dẫn đến kết quả xét nghiệm bị sai lạc khi đánh giá nhược năng hoặc ưu năng tuyến giáp trên các bệnh có chức năng tuyến giáp bình thường về mặt lâm sàng (bảng 9-5).

Thyroxin huyết thanh thường thấp ở những người mắc bệnh nay khi bị thiếu calo hoặc chịu đại phẫu thuật. Ở những người này, có sự tăng chuyển hoá T_4 thành T_3 chuyển đổi (reverse T_3 - rT_3). Hơn nữa, ở hầu hết các bệnh nhân bị bệnh nặng, có sự ức chế gắn hormon giáp vào protein huyết thanh trong hệ tuần hoàn. Điều này làm cho khả năng bắt nhựa gắn của hormon tuyến giáp (rT_3U) bị sai lạc thấp đi gây ra chỉ số thyroxin tự do thấp. Mức T_4 thấp ở các bệnh nhân nặng không có tổn thương tuyến giáp cho thấy tiên lượng nặng. Ở các bệnh nhân này, nồng độ T_4 < 3 µg/dl thì tỷ lệ tử vong 84%.

Xét nghiệm trực tiếp thyroxin tự do cho thấy FT_4 thấp ở các bệnh nhân bị bệnh nặng. Vì các nghiên cứu dùng thyroxin thay thế cho các bệnh nhân này không thấy cải thiện được khả năng sống sót nên những bệnh nhân này được coi là có tuyến giáp bình thường.

TSH có xu hướng bị ức chế ở các bệnh nhân nặng làm cho chẩn đoán suy giáp tiên phát xảy ra đồng thời trở nên khó khăn hơn, mặc dù có bướu giáp cổ (gợi ý cho chẩn đoán).

Các nhà lâm sàng cần phải quyết định liệu các bệnh nhân nặng như vậy (T_4 thấp nhưng TSH không cao) có thể có suy giáp do suy tuyến yên không. Những bệnh nhân không có triệu chứng tổn thương nào vùng tuyến yên hoặc vùng dưới đồi thì không thể đột ngột xuất hiện suy tuyến yên trong khi bị bệnh. Các bệnh nhân bị đái tháo nhạt, suy tuyến yên hoặc có biểu hiện tổn thương thần kinh trung ương có thể điều trị thử bằng thyroxin. Các bệnh nhân điều trị dopamin kéo dài có thể bị suy giáp thực sự do dopamin ức chế trực tiếp tế bào tiết TSH.

BƯỚU NHÂN GIÁP TRẠNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Một hoặc nhiều nhân giáp trạng là thường gặp khi thăm khám tuyến giáp kỹ lưỡng.
- Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp là bắt buộc.
- Sinh thiết tuyến giáp được tiến hành với các nhân đơn độc hoặc đơn nhân to trội hẳn hoặc ở người có tiền sử tia xạ vùng đầu cổ.
- Siêu âm tuyến giap đôi khi có ích cho sinh thiết và theo dõi bệnh
- Theo dõi trên lâm sàng là cần thiết.

Nhận định chung

Bướu giáp to có thể to lan tỏa hoặc không đều (tạo nhân) và thường được phát hiện khi khám thực thể. Hay gặp bướu nhân giáp trạng ở vùng thiếu iod trong chế độ ăn (xem phần các rối loạn thiếu hụt iod, ở dưới). Bệnh nhân có tiền sử chiếu tia xạ vùng đầu cổ có khoảng 25% nguy cơ phát triển bệnh tuyến giáp trong những năm sau này, với tỷ lệ cao bị ung thư tuyến giáp. Ngoài ra, một nhân đơn độc sờ được trên lâm sàng thì phần lớn thường là u tuyến giáp lành tính hoặc nhân keo u tuyến giáp đôi khi có hoạt động chức năng đủ để gây ra nhiễm độc giáp. Các bệnh khác của tuyến giáp có thể là nang giáp, viêm tuyến giáp, nhiễm trùng, ung thư tiên phát hoặc di căn của ung thư nơi khác tới.

Đánh giá lâm sàng (bảng 9-7)

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Tuyến giáp được khám tốt nhất ở trong phòng có ánh sáng tốt. Bệnh nhân ở tư thế ngồi, uống nước và vùng cổ trước được quan sát trong khi nuốt. Tuyến giáp chuyển động lên trên khi nuốt và có thể nhìn thấy được sự to ra và mất cân xứng của tuyến giáp ở người có cổ gầy. Sờ tuyến giáp được làm tốt nhất ở tư thế đứng sau lưng, bệnh nhân ngồi thầy thuốc dùng ngón tay thứ 2 và thứ 3 của cả hai bàn tay để sờ tuyến giáp. Mỗi khi bệnh nhân nuốt, người thầy thuốc có thể cảm nhận được chuyển động của các nhân giáp ngay dưới các ngón tay. Vị trí của bất kỳ nhân giáp nào đều được xác định cùng với kích thước độ rắn chắc và sự nhạy cảm đau của nhân. Cần khám xét vùng cổ kỹ tìm hạch hạch huyết bệnh lý. Tuyến giáp to cần nghe tìm tiếng thổi.

Cần hỏi bệnh và khám tìm các dấu hiệu và triệu chứng cường giáp hoặc suy giáp và bệnh mắt liên quan đến tuyến giáp (xem ở dưới).

Bệnh nhân được phát hiện tuyến giáp to cần hỏi thêm tiền sử gia đình và tiền sử bản thân về bệnh lý tuyến giáp, tiền sử điều trị vùng tia xạ vùng đầu hoặc vùng cổ hoặc tia xạ vùng khác.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Bướu nhân giáp trạng có chỉ định kiểm tra chức năng tuyến giáp. Xác định nồng độ TSH huyết thanh và thyroxin tự do (FT_4) được ưu tiên. Các xét nghiệm tìm kháng thể kháng thyroglobulin và kháng thể kháng thyroperoxidase có thể cũng có ích. Nồng độ các kháng thể này tăng cao gặp

trong bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto. Dù sao thì viêm tuyến giáp thường tồn tại cùng với ác tính, do đó một nhân nghi ngờ thì chọc hút sinh thiết. **Sinh thiết chọc hút kim nhỏ** (FNA - sine-needle aspiration) là phương pháp tốt nhất xác định một nhân giáp ác tính. Kim cỡ 25G được dùng sinh thiết các nhân nghi ngờ. Kim được gắn với bơm tiêm có đầu gắn đặc biệt. Sinh thiết được làm không cần gây tê tại chỗ. Cần phải cẩn thận tránh làm đầy máu hỏng bệnh phẩm. Bệnh phẩm lấy được đặt lên một lam kính; đặt một lam kính thứ hai lên trên bệnh phẩm này, sau đó kéo lam kính về một bên sẽ tạo ra được sự dàn đều mỏng. Một lam kính được để khô tự nhiên trong khi lam kính khác được cố định trong cồn 95%. Có thể thu được hai hoặc nhiều hơn các bệnh phẩm sinh thiết và gửi cho nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm đọc kết quả.

Trong một tài liệu sinh thiết tuyến giáp, người ta thấy khoảng 70% các nhân là lành tính, 10% là u tân tạo thuộc nang tuyến (nghi ngờ ác tính), 5% là ác tính và 15% là không chẩn đoán được. Tổng hợp lại có khoảng 20% các trường hợp nghi ngờ về mặt tế bào học là ác tính, nhưng nguy cơ nay sẽ cao hơn ở các bệnh nhân trẻ và ở những người có nhân cố định (ít di động) hoặc nhân có đường kính lớn hơn 3cm. Phần lớn các bệnh nhân này trải qua phẫu thuật tuyến giáp. Một nhóm ít các bệnh nhân nhiều tuổi hơn có các nhân nghi ngờ ác tính về mặt tế bào học (các nhân < 4cm đường kính) có tỷ lệ ác tính là 5%. Các bệnh nhân này được chọn để theo đõi lâm sàng và siêu âm 6 tháng 1 lần.

Các nhân nang mềm chứa thanh dịch thường lành tính nhưng cũng nên làm tế bào học dịch này. Các nhân nang mềm chứa thanh dịch máu có khả năng ác tính cao hơn. Nếu không chẩn đoán được tế bào học (do bị pha loãng với máu hoặc quá ít tế bào) và tổn thương vẫn sờ thấy được thì chọc hút sinh thiết kim nhỏ được nhắc lại.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Từ khi có sinh thiết kim nhỏ, xạ hình giáp với ^{123}I hoặc ^{131}I được sử dụng ít hơn trong việc đánh giá nhân giáp, bởi vì cả hai loại giảm chức năng (nhân lạnh) và tăng chức năng (nhân nóng) đôi khi cũng có thể là ác tính. Xạ hình giáp và đo độ tập trung iod phóng xạ có ích trong trường hợp bệnh nhân có các triệu chứng cường giáp (xem chương cường giáp ở dưới). Siêu âm đánh giá các nhân giáp trạng có thể có ích xác định một nhân giáp sờ được trên lâm sàng thực sự là một hay nhiều nhân, siêu âm ít có khả năng xác định sự

ác tính của nhân. Siêu ám cũng có ích trong theo dõi các nhân giáp và giúp cho sinh thiết nhân trong các trường hợp khó. Siêu âm giáp nhìn chung được ưa chuộng hơn CT và MRI vi tính chính xác, dễ làm và giá thành rẻ hơn.

Bảng 9- 7. Đánh giá lâm sàng các bướu nhân tuyến giáp[1]

Đánh giá lâm sàng	Độ ác tính thấp	Độ ác tính cao
Bệnh sử	Tiền sử gia đình có bướu cổ: sống ở vùng có bướu cổ dịch tễ	Tiền sử tia xạ vùng đầu, cổ hoặc ngực; giọng khàn.
Khám thực thể	Nữ, nhiều tuổi, nhân mềm, bướu đa nhân	Nam trẻ tuổi, nhân chắc cứng; liệt dây thanh âm, hạch to, có gì cân xa
Xét nghiệm huyết thanh	Nồng độ các kháng thể kháng giáp tăng cao; trên xét nghiệm có biểu hiện của suy giáp hoặc cường giáp	
Sinh thiết kim nhỏ	Nhân keo hoặc adenoma	Ung thư dạng nhú, ung thư dạng nang, ung thư tuỷ giáp hoặc ung thư không biệt hoá
Kỹ thuật:		
Xạ hình với ^{131}I	Nhân "nóng"	Nhân "lạnh"
Siêu âm	Tổn thương u nang	Tổn thương đặc
Chụp X quang	Calci hoá giống vỏ sò	Calci hoá đốm nhỏ
Liệu pháp thyroxin	Giảm sau dùng 0,05 - 0,1 mg/ngày trong 6 tháng hoặc hơn	Tăng kích thước

[1] Nhận nghi ngờ trên lâm sàng cần được đánh giá bằng sinh thiết hút kim nhỏ.

Điều trị

Tất cả các nhân giáp trạng, kể cả các nhân có tế bào học lành tính, cần được theo dõi định kỳ đều đặn, khám sờ nhân tuyến giáp và sinh thiết lại nếu nhân to ra. Những bệnh nhân có tăng nồng độ TSH huyết thanh thì được điều trị thay thế thyroxin với nhân nhỏ không cần dùng thyroxin. Đối với nhân có kích thước lớn hơn (> 2cm), nếu kết hợp với nồng độ TSH

bình thường hoặc cao thì dùng natrilerothyproxin (0,05- 0,1 mg/ngày) để "kìm hãm" nhân không to ra. Không dùng levothyroxin nếu nồng độ TSH thấp, vì TSH thấp chứng tỏ là tuyến giáp tự động bài tiết hormon và như vậy dùng levothyroxin điều trị là không có hiệu quả và có thể gây ra nhiễm độc giáp trên lâm sàng. Dùng levothyroxin lâu dài ức chế TSH có khuynh hướng giữ cho nhân không to ra và chỉ có một số ít nhân sẽ nhỏ lại thực sự. Trong một nghiên cứu kéo dài 5 năm nhận thấy rằng ở nhóm bệnh nhân được điều trị thì sự phát triển thêm các nhân là ít hơn so với nhóm chứng (chỉ là 8% so với 29% trong nhóm chứng). Dùng levothyroxin ức chế là phù hợp nhất đối với các bệnh nhân trẻ tuổi. Tất cả các bệnh nhân cần được định kỳ kiểm tra cẩn thận về lâm sàng, sờ nắn tuyến giáp hoặc siêu âm. Không dùng levothyroxin cho những bệnh nhân có bệnh tim mạch vì nó làm tăng nguy cơ đau thắt ngực và loạn nhịp tim. Rõ ràng rằng dùng levothyroxin điều trị gây giảm nhẹ tỷ trọng xương ở nhiều phụ nữ sau mãn kinh mà không sử dụng estrogen thay thế; estrogen có tác dụng bảo vệ trong trường hợp này. Những bệnh nhân có nguy cơ bị loãng xương được khuyên đo tỷ trọng xương định kỳ.

A. Nhân đặc giáp trạng

Các nhân đặc giáp trạng sờ được trên lâm sàng cần được sinh thiết chọc hút kim nhỏ (xem ở trên). Một nhân đặc giáp trạng sờ thấy được ở một người có tiền sử điều trị tia xạ vùng đầu và cổ từ lâu (hoặc tiếp xúc với bụi phóng xạ hạt nhân) được coi là có nguy cơ ác tính và nhân này cần được phẫu thuật cắt bỏ. Các nhân dạng nang dịch có thể giải quyết bằng chọc tháo và làm xét nghiệm tế bào học, như vậy có thể làm xẹp nang. Dù sao các nang có khuynh hướng tái phát, cần phải chọc hút nhiều lần. Các nhân đặc ở bệnh nhân có cường giáp được chỉ định ghi hình bằng iod phóng xạ để phân biệt adenoma nhiễm độc và bệnh Graves trong phần lớn các trường hợp. Dù sao thì bệnh Graves đôi khi có thể ở một thùy do thùy bên đối diện không phát triển, vì vậy cần tìm thêm các kháng thể kháng giáp để giúp chẩn đoán phân biệt.

Một nhân nóng thường lành tính nhưng cần được cắt bỏ để điều trị cường giáp.

B. Bướu giáp đa nhân

Tuyến giáp có nhiều nhân có khả năng là bướu đa nhân lành tính. Tuy nhiên, sinh thiết chọc hút kim nhỏ vào bất kỳ nhân nào to lên hoặc to nhất

hoặc rắn chắc. Các bướu to kéo dài sau xương ức hiếm khi là ác tính nhưng cũng có thể được theo dõi bằng CT hoặc MRI. Bướu tiếp tục to ra hoặc có triệu chứng ép là lý do chỉ định phẫu thuật cắt bỏ. Các bệnh nhân thấy có cường giáp có thể được ghi hình và đo độ tập trung với iod phóng xạ để đánh giá thêm, nhất là nếu xem xét điều trị bằng ^{131}I.

C. Các nhân giáp trạng không sờ thấy

Các nhân giáp nhỏ, không sờ thấy trên lâm sàng được phát hiện khoảng 50% các trường hợp chẩn đoán hình ảnh vùng cổ (MRI, CT, siêu âm), mà các kỹ thuật này đã được thực hiện vì những lý do khác. Trên một loạt các trường hợp này, chỉ 2% là có biểu hiện ác tính rõ sau khi phẫu thuật cắt bỏ. Những ung thư nhú rất nhỏ (micropapillary) là dạng biến đổi của bình thường. Khi phẫu thuật tuyến giáp do các bệnh lành tính, lấy 2mm phần cắt bỏ xem xét cẩn thận thì những ung thư nhú rất nhỏ này gặp ở 24% các trường hợp. Như vậy có vẻ rằng phần lớn các ổ vi thể này không có ý nghĩa về mặt lâm sàng. Trong các báo cáo bệnh lý ngoại khoa của ung thư nhú rất nhỏ này, không chứng minh có sự xâm lấn trong quá trình theo dõi và điều trị. Chẩn đoán ung thư trong các trường hợp này là không có lý do xác đáng và có thể gây hại. Nói một cách khác, các carcinoma nhú rất nhỏ này là lành tính. Tất cả các nhân dạng này cần được theo dõi hàng năm bằng thăm khám sờ nắn vùng cổ và dùng thyroxin ức chế nhẹ TSH. Vì lý do đó mà sinh thiết chọc hút kim nhỏ dưới sự hướng dẫn của siêu âm chỉ được chỉ định cho những người có nhân đường kính trên 1,5 cm không sờ thấy và những người có tiền sử chiếu xạ vùng đầu cổ.

Tiên lượng

Hầu hết các nhân giáp là lành tính. Các nhân lành tính có khuynh hướng tồn tại hoặc phát triển chậm nhưng nó cũng có thể thoái triển. Chỉ khoảng 1% các nhân lành tăng kích thước trong quá trình theo dõi. Sự chuyển thành nhân ác tính là hiếm. Nói chung, ung thư tuyến giáp biệt hóa có tiên lượng rất tốt nhưng có thể gặp di căn. Bướu đa nhân có khuynh hướng tồn tại hoặc to ra chậm, ngay cả ở những vùng thiếu iod khi dùng lại đủ iod cũng thường không làm bướu nhỏ lại được. Bệnh nhân có những nhân giáp nhỏ, không sờ thấy được trên lâm sàng mà chỉ do tình cờ phát hiện được thì có nguy cơ rất thấp bị ác tính, thậm chí nếu là ác tính thì cũng ít ảnh hưởng tới sức khoẻ và tỷ lệ tử vong rất thấp.

UNG THƯ GIÁP TRẠNG (bảng 9-8)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tuyến giáp to ra không đau
- Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp thường bình thường.
- Có thể có tiền sử tia xạ vùng đầu và cổ
- Chọc hút tuyến giáp có kết quả dương tính

Nhận định chung

Tỷ lệ mắc ung thư giáp trạng (loại biệt hóa) dạng nang tuyến và dạng nhú tăng theo tuổi. Tỷ lệ giữa nữ: nam là 3: 1. Ung thư giáp trạng phát triển trên lâm sàng chiếm ít hơn 1% các loại ung thư nhưng ở dạng carcinoma nhỏ (microcarcinoma) thì có thể lên tới 35% các trường hợp mổ tử thi tuyến giáp ở người lớn. Hầu hết các ung thư tuyến giáp biệt hóa (dạng nhú hoặc dạng nang tuyến) tiết thyroglobulin, vì vậy có thể coi nó là mốc khối u dùng để theo dõi sau khi mổ cắt tuyến giáp toàn bộ.

Ung thư tuyến giáp dạng nhú là hay gặp nhất. Ung thư dạng nhú đơn thuần hoặc hỗn hợp nhú nang tuyến chiếm khoảng 76% các trường hợp ung thư tuyến giáp. Ung thư thường thể hiện là một nhân đơn độc nhưng cũng có thể xuất hiện trên bướu đa nhân. Các bệnh nhân có tiền sử điều trị tia xạ ngoài ở vùng đầu hoặc cổ từ thời thơ ấu thì tăng nguy cơ bị bệnh suốt đời. Tương tự, tuổi ấu thơ mà phơi nhiễm với iod đồng vị phóng xạ trong bụi hạt nhân (ví dụ sau thảm họa Chernobyl) mang nguy cơ cao bị ung thư nhú giáp trạng phát triển trong những năm sau này. Bệnh cũng có thể mang tính gia đình (3%) hoặc kết hợp với bệnh Cowden hoặc polyp tuyến ở đại tràng (adenomatous polyposis coli).

Nói chung, ung thư nhú giáp trạng là ung thư xâm lấn ít nhất. Dù sao thì khối u này cũng lan theo đường bạch huyết trong tuyến tạo thành đa ổ trong 60% các trường hợp và bao gồm cả hai thùy trong 30% các trường hợp. Nó xâm lấn các hạch bạch huyết tại chỗ và trong vùng, đôi khi di căn phổi. Ghi xạ hình giáp với iod phóng xạ thường thấy ung thư nhú là nhân tương đối lạnh; dù sao thì phần lớn ung thư loại này đều bắt một chút iod, nên sau khi phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ, người ta có thể dùng iod để có thể phát hiện di căn và có thể điều trị. Hình ảnh mô bệnh học u nhú đặc trưng có nguy cơ tái phát cao hơn: loại tế bào cao, tế bào hình trụ và xơ hóa lan tỏa

Ung thư nhú mạn tính đôi khi có thể trải qua thoái biến thành một ung thư xâm lấn.

Ung thư dạng nang tuyến chiếm khoảng 16% bệnh lý ác tính của tuyến giáp và nhìn chung là xâm lấn hơn ung thư nhú. Hiếm khi ung thư nang tuyến bài tiết thyroxin đủ để gây ra nhiễm độc giáp trừ khi kích thước khối u đủ lớn. Di căn thường thấy ở các hạch cổ, xương và phổi. Phần lớn các ung thư nang tuyến đều háo bắt iod nên sau khi đã phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp toàn bộ thì sử dụng ^{131}I để chẩn đoán di căn và điều trị. Hình ảnh mô bệnh học nang tuyến đặc trưng có nguy cơ cao di căn và tái phát: tế bào ít biệt hóa và tế bào Hiirthle biến đổi (là tế bào ung thư). Các biến đổi muộn hiếm khi bắt iod phóng xạ.

Ung thư tủy giáp chiếm khoảng 4% các ung thư tuyến giáp. Khoảng 1/3 là tự phát, 1/3 mang tính gia đình và 1/3 kết hợp với ung thư đa tuyến nội tiết (MEN) typ 2. Vì vậy, phát hiện ung thư tủy giáp thì nên theo dõi, khám cả gia đình. Ung thư tủy giáp phát sinh từ các tế bào giáp cạnh nang tuyến mà các tế bào này có thể bài tiết calcitonin, prostaglandin, serotonin, ACTH, CRH và các peptid khác. Các peptid này, có thể gây ra các triệu chứng và được sử dụng như là chất đánh dấu (marker) khối u. Các di căn sớm tại chỗ thường có, và thường di căn tới các cơ lân cận, tới khí quản, tới các hạch tại chỗ và hạch vùng trung thất. Cuối cùng, di căn muộn có thể thấy ở xương, phổi, thượng thận hoặc gan. Khối u này không bắt iod.

Ung thư giáp trạng không biệt hóa chiếm khoảng 1% các ung thư giáp. Ung thư này thường xuất hiện ở những bệnh nhân lớn tuổi với khối u to lên nhanh chóng trên bướu đa nhân. Nó là ung thư tuyến giáp xâm lấn nhiều nhất, di căn sớm tới các hạch lân cận và tới các vị trí ở xa khác. Triệu chứng chèn ép tại chỗ bao gồm nuốt nghẹn và liệt dây thanh âm. Khối u này không bắt iod.

Các ung thư loại khác chiếm khoảng 3% ung thư giáp trạng. U lympho của tuyến giáp thường gặp ở phụ nữ nhiều hơn nam giới. Thường biểu hiện là khối to lên nhanh chóng, rất đau và phát sinh trên bướu đa nhân hoặc bướu giáp to lan tỏa do các bệnh viêm tuyến giáp tự miễn. Do vậy có thể nhầm lẫn về mặt vi thể. Khoảng 20% các trường hợp có kèm theo suy giáp. U lympho tuyến giáp cũng được coi là một phần của u lympho toàn thân được điều trị bằng hóa chất. Phẫu thuật cắt tuyến giáp hiếm khi được thực hiện. U lympho có thể là di căn của các ung thư bao gồm: từ tuyến giáp, đặc biệt là từ phế quản, từ vú, từ ung thư thận và u hắc tố ác tính.

Biểu hiện lâm sàng

A.Các triệu chứng và dấu hiệu

Dấu hiệu chủ yếu của ung thư giáp trạng là nhân thuộc tuyến giáp sờ thấy được, chắc và không căng. Hạch vùng cổ trước có thể to ra. Ung thư giáp biệt hóa di căn đôi khi có thể tiết lượng hormon giáp đủ để gây nhiễm độc giáp.

Ung thư tủy giáp thường gây ra cơn bốc hoả và ỉa chảy (30%), mệt mỏi và các triệu chứng khác; khoảng 5% phát triển hội chứng Cushing do sự bài tiết ACTH hoặc CRH. Những khối u không biệt hóa hoặc khối u tồn tại từ lâu có thể gây chèn ép các mô lân cận làm liệt dây thần kinh quặt ngược thanh quản hoặc nhân của nó dính chặt vào các cấu trúc xung quanh.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Các xét nghiệm chức năng giáp trạng nói chung bình thường trừ khi có kèm theo viêm tuyến giáp. Ung thư nang có thể tiết thyroxin đủ để ức chế TSH và gây ra nhiễm độc giáp trên lâm sàng.

Thyroglobulin huyết thanh cao trong hầu hết các trường hợp ung thư dạng nhú và dạng nang có di căn, đây là một mốc có ích dùng để phát hiện sự tái phát hoặc di căn. Dù sao cần phải đánh giá cẩn thận vì những lý do sau: (1)Kháng thể kháng thyroglobulin lưu hành có thể làm sai lạc xét nghiệm định lượng thyroglobulin. (2) Nồng độ thyroglobulin có thể tăng trong viêm tuyến giáp làm cho nhầm lẫn mà bệnh viêm tuyến giáp thường có song hành với ung thư. (3) Việc định lượng thyroglobulin đôi khi báo sai là vẫn tiếp tục có thyroglobulin sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp toàn bộ và cắt bỏ khối u, làm cho lo lắng quá mức là có thể đã có di căn. Do vậy, khi nồng độ thyroglobulin không phù hợp thì nên làm lại xét nghiệm ở phòng xét nghiệm khác.

Nồng độ calcitonin huyết thanh thường tăng trong ung thư tủy giáp, đây cũng là một mốc để phát hiện di căn. Ngoài ra, calcitonin huyết thanh có thể tăng trong nhiều tình huống khác như là viêm tuyến giáp, có thai, tăng calci máu, tăng nitơ máu và các bệnh ác tính khác như là u tủy thượng thận, các loại ung thư, ung thư phổi, ung thư tụy, ung thư vú và ung thư đại tràng.

Nồng độ kháng nguyên bào thai (CEA) huyết thanh thường tăng trong ung thư tủy giáp và là mốc có ích thứ 2, nhưng dù sao nó cũng không đặc hiệu cho ung thư này. Định lượng calcitonin và CEA nên làm trước khi phẫu thuật ung thư tủy giáp và sau phẫu thuật nên xét nghiệm định kỳ theo dõi.

Nồng độ calcitonin cao ở các bệnh nhân mà u còn tồn tại, tuy nhiên ở một số bệnh nhân đã điều trị khỏi nồng độ calcitonin có thể vẫn cao. Do đó nồng độ calcitonin hoặc CEA đang tăng dần lên là chỉ định tốt nhất tìm sự tái phát.

Vì 2/3 các trường hợp ung thư tủy giáp mang tính gia đình hoặc thuộc MEN typ 2 nên các anh chị em và con cái của bệnh nhân được khuyên thử nghiệm về gen để phát hiện gen đột biến tiền ung thư RET (xem MEN typ 2a).

C. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm ở vùng cổ có ích trong việc xác định vị trí, kích thước của khối ung thư và tìm di căn ở vùng cổ. Di căn xương và mô mềm mà bắt iod phóng xạ có thể thấy được trên xạ hình với iod phóng xạ. Chụp X quang thường hoặc chụp cắt lớp lồng ngực có thể thấy hình ảnh di căn; ung thư tủy giáp thì hạch và gan có thể calci hóa, còn di căn phổi ít thấy; các di căn ung thư có thể được phát hiện qua chụp cắt lớp phát xạ positron (PET).

Chẩn đoán phân biệt

Viêm tuyến giáp lympho bào, bướu đa nhân giáp và các nhân kéo có thể được phân biệt với ung thư bằng sinh thiết chọc hút kim nhỏ. Dù sao thì chọc hút kim nhỏ không thể phân biệt được giữa adenoma dạng nang lành tính và carcinoma dạng nang. Trong trường hợp nghi ngờ này, toàn bộ nguy cơ ác tính là khoảng 20%, tỷ lệ này cao hơn ở trẻ em và với các tổn thương cố định đường kính > 4cm. Ở người tuổi trung niên có các nhân kích thước < 4cm và tế bào học có sự nghi ngờ thì tỷ lệ ác tính của các nhân này là 5%.

Các ung thư thần kinh nội tiết có thể di căn tới tuyến giáp và bị nhầm với ung thư tủy giáp.

Biến chứng

Biến chứng thay đổi tùy loại ung thư. Ung thư giáp biệt hóa có thể di căn tại chỗ và di căn xa. 1/3 các trường hợp ung thư tủy giáp có thể tiết serotonin và prostaglandin gây ra cơn bốc hỏa, ỉa chảy. Có thể có biến chứng do các bệnh kết hợp như u tủy thượng thận hoặc cường cận giáp. Biến chứng của phẫu thuật vùng cổ triệt để thường bao gồm suy cận giáp vĩnh viễn, ít gặp hơn là liệt dây thanh âm; suy giáp vĩnh viễn là tất yếu và luôn cần được điều trị thích hợp.

Bảng 9-8. Một số đặc điểm của ung thư tuyến giáp

	Ung thư dạng nhú	Ung thư dạng nang	Ung thư dạng tuỷ	Ung thư không biệt hoá
Tần suất	Thường gặp nhất	Thường gặp	Ít gặp	Hiếm gặp
Tuổi trung bình	42	50	50	57
Nữ giới	70%	72%	56%	56%
Chết do ung thư	6%	24%	33%	98%
Xâm lấn:				
Hạch lân cận	+++++	+	++++++	+++
Mạch máu	+	+++	+++	+++++
Vị trí xa	+	+++	++	++++
Tương tự tuyến giáp bình thường	+	+++	+	±
Bắt ^{131}I	+	++++	0	0
Mức độ ác tính	+	++ tới +++	+ tới ++++	+++++++

Điều trị

Phẫu thuật cắt bỏ là phương thức điều trị được lựa chọn đối với các ung thư giáp trạng. Siêu âm vùng cổ có ích lợi cho cả trước khi mổ và theo dõi sau này. Người phẫu thuật viên kỹ năng cao có thể thực hiện mổ cắt tuyến giáp gần toàn bộ mà tỷ lệ xảy ra các biến chứng nặng (suy cận giáp, tổn thương dây thần kinh quặt ngược thanh quản) thấp hơn 1%. Các tác giả khác báo cáo tới 11% xảy ra suy cận giáp vĩnh viễn sau mổ cắt tuyến giáp toàn bộ.

Sau mổ cắt tuyến giáp, bệnh nhân phải được nằm viện điều trị nội trú theo dõi cho tới khi xác định được rằng họ thực sự an toàn. Cần ít nhất một đêm nằm viện để theo dõi chảy máu muộn, thông khí và cơn co giật (tetany). Phẫu thuật cắt tuyến giáp ngoại trú là rất nguy hiểm và không nên làm.

Tỉ lệ suy cận giáp có thể giảm đi nếu tuyến cận giáp vô tình đã bị cắt bỏ được cấy ghép ngay lập tức vào các cơ vùng cổ. Thuận lợi của phẫu thuật cắt tuyến giáp gần toàn bộ trong trường hợp ung thư giáp biệt hóa là các ổ ung thư có nhiều khả năng được cắt bỏ hết và nhu mô giáp bình thường còn lại bắt ^{131}I muộn hơn so với tổ chức ung thư khi ghi xạ hình hoặc khi điều trị bằng iod phóng xạ. Phẫu thuật cắt tuyến giáp bán phần là chấp nhận được với các bệnh nhân tuổi dưới 45 và có một khối u đơn thuần với kích thước nhỏ < 1cm. Ung thư giáp biệt hóa thì tránh cắt các cơ vùng cổ. Sau phẫu thuật, sử dụng ngay lập tức thyroxin với liều 0,05- 0,1 mg/ngày. Liều này được điều chỉnh để giữ nồng độ TSH huyết thanh luôn ở tình trạng ức chế nhẹ trong thời gian dài theo dõi ung thư giáp trạng biệt hóa.

Khoảng 2 đến 4 tháng sau phẫu thuật, cần thực hiện ghi xạ hình toàn thân với ^{131}I. Cần dừng thyroxin 6 tuần trước khi thực hiện ghi xạ hình, điều này gây ra suy giáp làm TSH tăng lên, TSH tăng sẽ kích thích bắt iod. Cần tránh sử dụng thức ăn chứa iod và chất cản quang. Với bệnh nhân mà tuyến giáp còn lại "bình thường" nên dùng liều 30- 50 mCi ^{131}I nếu kích thước khối ung thư trước đây > 1,5cm. Với bệnh nhân có sự bắt iod ngoài tuyến giáp do các ổ di căn thì dùng liều cao 100- 200 mCi và nhập viện. Thực hiện xạ hình toàn thân vài ngày, sau điều trị bằng ^{131}I đôi khi sẽ phát hiện được các ổ di căn không nhìn thấy trên xạ hình được làm trước khi điều trị.

Dùng ^{131}I điều trị với liều trên 100 mCi có thể gây ra viêm tuyến nước bọt, viêm dạ dày và tinh dịch ít nhất thời. Tổng liều trên 500 mCi có thể gây vô sinh, giảm các tế bào máu (4%) và bệnh bạch hầu (0,3%).

Ổ di căn ở xương có thể được điều trị bằng tia xạ ngoài. Di căn não thường không đáp ứng với ^{131}I và phẫu thuật cắt bỏ là tốt nhất hoặc điều trị bằng tia xạ gamma.

Hình ảnh dương tính giả với ^{131}I trên xạ bình thường gặp là tổ chức tuyến giáp còn lại là bình thường, ngoài ra cũng có báo cáo với các túi thừa Zenker, u nang buồng trứng, nang màng phổi, màng tim, dạ dày căng và tất cả tổ chức bài tiết chứa ^{131}I.

Hình ảnh âm tính giả thường gặp trong các di căn sớm của các ung thư giáp biệt hóa nhưng cũng gặp bệnh giai đoạn bệnh quá phát hơn, khoảng 14% các trường hợp di căn xương.

Bệnh nhân bị ung thư giáp biệt hóa được theo dõi trên lâm sàng bằng sờ nắn vùng cổ, khám thực thể toàn thân. X quang ngực và tìm dấu hiệu nhiễm

độc giáp, để có thể chỉ ra các ổ di căn có chức năng của tuyến giáp. Làm xạ hình lần 1 sau phẫu thuật khoảng 6- 12 tháng sau thì bệnh nhân thường được làm xạ hình toàn thân khác với ^{131}I và định lượng thyroglobulin trong khi suy giáp, giai đoạn này thyroglobulin có độ nhạy tới 95% cho di căn. Thyroglobulin huyết thanh ở bệnh nhân đang điều trị thyroxin có độ nhạy thấp hơn (62%).

Ghi xạ hình với thallium- 201 (^{201}Tl) có thể có ích trong việc phát hiện di căn do ung thư giáp biệt hóa trong trường hợp xạ hình với ^{131}I là bình thường nhưng lượng thyroblubulin huyết thanh tăng. MRI hoặc siêu âm có ích lợi trong chẩn đoán phân biệt khối u tuyến giáp tái phát với những thay đổi sau phẫu thuật.

Bệnh nhân bị ung thư nhú phải có ít nhất 2 lần ghi xạ hình âm tính liên tục thì mới được thừa nhận là bệnh thuyên giảm. Xạ hình thêm nữa có thể cần thiết đối với các bệnh nhân bị ung thư dạng nang xâm lấn hơn, có di căn trước đó, tăng thyroglobulin huyết thanh hoặc có bằng chứng khác về di căn. Bệnh nhân bị ung thư giáp không biệt hóa được điều trị bằng cắt bỏ và tia xạ tại chỗ. Ung thư lympho giáp được điều trị tốt nhất với tia xa ngoài; hoá trị liệu được phối hợp đối với u lympho lan rộng.

Bệnh nhân bị ung thư giáp không biệt hóa và ung thư tủy giáp được điều trị ngoại khoa, các khối u này không bắt ^{131}I.

Tiên lượng

Tiên lượng đối với ung thư giáp biệt hóa (dạng nhú và dạng nang) nhìn chung là rất tốt, nhất là ở người dưới 45 tuổi. Các giai đoạn và tỷ lệ sống được trình bày ở bảng 9- 9. Bệnh nhân bị ung thư dạng nang có tỷ lệ chết do ung là 3,4 lần cao hơn bệnh nhân bị ung thư dạng nhú. Ung thư dạng nang còn xâm lấn hơn nữa nếu có sự biến đổi của tế bào Hurthle. Bệnh nhân có khối u > 1cm đường kính mà phẫu thuật cắt tuyến giáp hạn chế (cắt tuyến giáp bán phần hoặc cắt thùy tuyến giáp) có tỷ lệ chết tăng gấp 2,2 lần so với người phẫu thuật cắt toàn bộ hoặc gần toàn bộ tuyến giáp. Bệnh nhân không dùng ^{131}I có tỷ lệ chết tăng gấp 2 lần sau 10 năm và tăng gấp 3 lần sau 25 năm (so với người đã dùng ^{131}I loại bỏ u). Nguy cơ ung thư tái phát ở nam cao hơn ở nữ gấp 2 lần và ở người có đa ổ cao hơn người có 1 ổ gấp 1,7 lần.

Ung thư tủy giáp có tiên lượng thay đổi. Bệnh nhân bị ung thư tủy giáp tự phát thường vào thời điểm được chẩn đoán đã có hạch lympho, trong khi hàng năm sau cũng không có các di căn xa thì tỷ lệ sống 5 năm sau là 82%, sau 10 năm là 69%. Các trường hợp bệnh mang tính gia đình hoặc kết hợp với MEN typ 2a có khuynh hướng xâm lấn ít hơn, tỷ lệ sống sau 10 năm cao hơn, một phần là do phát hiện sớm hơn. Phụ nữ bị ung thư tủy giáp thì người dưới 40 tuổi có tiên lượng tốt hơn. Tỷ lệ chết tăng cao gấp 4,5 lần khi nhu mô khối u tiên phát hoặc di căn bắt màu mạnh do kháng nguyên đơn bào tủy M-1. Trái lại các khối u mà bắt màu immunoperoxidase mạnh do calcitonin thì đời sống kéo dài, thậm chí ngay cả khi có di căn.

Ung thư giáp không biệt hóa thì tỷ lệ sống sau 1 năm là khoảng 10%, sau 5 năm là khoảng 5%. Bệnh nhân có khối u hoàn toàn định khu trên MRI thì tiên lượng tốt hơn.

U lympho không Hodgkin của tuyến giáp có tiên lượng rất tốt khi được điều trị bằng tia xạ và hóa trị liệu. Bệnh nhân có u lympho định khu thì tỷ lệ sống sau 5 năm là gần 100%. Ở người có cả tổn thương ngoài tuyến giáp thì tỷ lệ sống sau 5 năm là 63%. Dù sao, tiên lượng tốt hơn ở các bệnh nhân bị bệnh màng nhầy kết hợp.

Bệnh nhân mà có triệu chứng thở rít, đau và liệt dây thanh quản hoặc có xâm lấn trung thất thì khuynh hướng tiến triển xấu hơn.

Bảng 9-9. Các giai đoạn bệnh của khối u- hạch- di căn và tỷ lệ sống sót ở người lớn bị ung thư giáp biệt hóa (dạng nhú và nang) được điều trị thích hợp dựa vào tuổi bệnh nhân, kích thước khối u tiên phát và sự xâm lấn tại chỗ của khối u (T), tổn thương hạch lympho (N), và di căn xa (M)

Các giai đoạn	Mô tả	Sống sau 5 năm	Sống sau 10 năm
Giai đoạn 1	Dưới 45 tuổi: T bất kỳ, N bất kỳ, không M Trên 45 tuổi: T ≤ 1cm không N, không M	100%	98%
Giai đoạn 2	Dưới 45 tuổi: T bất kỳ, N bất kỳ, M bất kỳ Trên 45 tuổi: T > 1cm giới hạn ở trong tuyến giáp, không N, không M	99%	85%
Giai đoạn 3	Trên 45 tuổi: Khối u vượt ra ngoài vỏ tuyến giáp nhưng không N; không M; hoặc T bất kỳ, N vùng, không M	95%	70%
Giai đoạn 4	Trên 45 tuổi: T bất kỳ, N bất kỳ, M bất kỳ	80%	61%

CÁC RỐI LOẠN THIẾU HỤT IOD

Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Thường gặp ở các vùng trên thế giới mà chế độ ăn chứa iod thấp
- Tỷ lệ cao bị suy giáp bẩm sinh và đần độn.
- Bướu cổ, có thể trở thành đa nhân và phát triển với kích thước rất lớn.
- Phần lớn người trưởng thành ở vùng dịch tễ bướu cổ là bình giáp ngoài ra có một số người bị suy giáp hoặc cường giáp.
- Nhận thức và thính lực giảm nhẹ hoặc nặng trong suy giáp bẩm sinh.

Nhận định chung

Xấp xỉ 5% dân số thế giới có bướu cổ. Trong đó, khoảng 75% là những người sống ở vùng dịch tễ thiếu hụt iod nhiều. Khu vực thiếu iod được thấy

ở 115 quốc gia, phần lớn thuộc các nước đang phát triển nhưng cũng gặp ở một số vùng của châu Âu. Ở khu vực dịch tễ cao, có tới 50% dân số bị bướu cổ. Và tới 0,5% số người này có thể hoàn toàn bị đần độn với các triệu chứng suy giáp bẩm sinh nhẹ (như là điếc đơn độc, tầm vóc bé, nhận thức kém). Chỉ số thông minh của người trưởng thành ở vùng thiếu hụt iod thấp hơn mong muốn trung bình là 13 điểm. Thiếu hụt iod là nguyên nhân thường gặp nhất của bướu cổ địa phương, ngoài ra còn do một số loại thức ăn (như là ngô, sắn, hạt kê), nước bị ô nhiễm có thể gây ra bướu cổ và làm nặng thêm bướu cổ do thiếu iod. Một số người có bướu cổ do thiếu hụt bẩm sinh một phần enzym hoạt động của tuyến giáp.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bướu cổ dịch tễ có thể trở thành bướu đa nhân và rất to; bướu to ra trong thời gian mang thai có thể gây ra triệu chứng chèn ép. Một số bệnh nhân bướu cổ địa phương có thể trở thành suy giáp. Một số khác có thể trở thành nhiễm độc giáp với các biểu hiện bướu to lên và hoạt động độc lập, nhất là nếu iod được thêm vào trong chế độ ăn.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Thyroxin huyết thanh bình thường. TSH huyết thanh nhìn chung là bình thường hoặc tăng nhẹ. TSH thấp xuống khi xuất hiện cường giáp. Cường giáp xảy ra nếu bướu đa nhân hoạt động độc lập và lượng iod hiện có đủ để tổng hợp hormon giáp. Tuyến giáp bắt iod phóng xạ thường cao, nhưng cũng có thể bình thường nếu sự cung cấp iod được cải thiện tốt hơn. Nồng độ huyết thanh của các kháng thể kháng tuyến giáp thường không định lượng được hoặc nếu có thì với hàm lượng thấp. Thyroglobulin huyết thanh thường tăng.

Chẩn đoán phân biệt

Bướu cổ dịch tễ cần phải phân biệt với tất cả các dạng khác của bướu nhân có ở vùng dịch tễ.

Dự phòng

Trước ngày mà iod được bổ sung vào thức ăn thì ở vùng Great Lakes của Mỹ được biết đến như là "vành đai bướu cổ" (goiter belt). Ở một số vùng của Thụy Sĩ 30% nam giới trẻ tuổi không đủ tiêu chuẩn gia nhập quân đội vì

bướu cổ to. Bổ sung iod được bắt đầu ở Thụy Sĩ năm 1922, ban đầu thêm 5 mg kali iodid (KI) vào 1 kg muối ăn, sau tăng lên dần và tới nay là 20 mg KI/ kg muối ăn. Thực tiễn này đã loại trừ hoàn toàn bướu cổ dịch tễ và chứng đần độn do thiếu iod. Đáng tiếc nhiều quốc gia thiếu iod có chương trình bổ sung iod không thích hợp. Lượng iod tối thiểu cần có trong thức ăn là khoảng 50μg/ngày; tốt nhất là 150- 300μg iod/ngày. Thiếu iod được đánh giá bằng đo lượng iod bài tiết trong nước tiểu. Mục tiêu phấn đấu là trên 100μg iod/ 1gam creatinin trong nước tiểu.

Bổ sung iod cho vùng dịch tễ gây ra tăng tần suất cường giáp trong năm đầu tiên; về sau, theo dõi thấy tỷ lệ bướu nhân nhiễm độc và tỷ lệ bệnh Graves giảm dần.

Điều trị

Bổ sung iod vào chế độ ăn đã dự phòng có hiệu quả bướu cổ và chứng đần độn do thiếu hụt iod; nhưng nó ít hiệu quả với việc làm nhỏ các bướu cổ đã có trong các vùng này. Thử làm nhỏ bướu cổ này bằng thyroxin nói chung là không có kết quả và có thể gây ra nhiễm độc giáp, vì bướu cổ nhân có khuynh hướng trở thành hoạt động độc lập theo thời gian. Người lớn có bướu đa nhân to có thể cần phẫu thuật cắt tuyến giáp vì lý do thẩm mỹ hoặc do triệu chứng chèn ép hoặc khi có nhiễm độc giáp; nhưng theo dõi các trường hợp phẫu thuật cắt tuyến giáp bán phần ở vùng dịch tễ thiếu iod thấy tỷ lệ bướu tái phát cao.

SUY GIÁP VÀ PHÙ NIÊM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Ốm yếu, mệt mỏi, sợ lạnh, táo bón, trọng lượng cơ thể thay đổi, trầm cảm, rong kinh, khàn tiếng.
- Da khô, nhịp tim chậm, phản xạ gân xương đáp ứng chậm
- Thiếu máu, hạ natri máu
- Độ tập trung T_4, iod phóng xạ thường thấp tại tuyến giáp.
- TSH cao trong suy giáp tiên phát.

Nhận định chung

Thiếu hụt hormon giáp có thể ảnh hưởng tới toàn bộ cơ thể. Mức độ nặng của bệnh từ suy giáp nhẹ và tình trạng suy giáp không nhận thấy được cho tới phù niêm rõ rệt.

Suy giáp có thể do bệnh tiên phát của bản thân tuyến giáp hoặc do thiếu TSH của tuyến yên. Suy giáp điển hình, tức là phù niêm và đần độn, dễ dàng nhận thấy trên lâm sàng nhưng suy giáp nhẹ thường được bỏ qua nếu không làm xét nghiệm TSH huyết thanh.

Bướu giáp thường thấy trong suy giáp do viêm tuyến giáp Hashimoto, do thiếu iod, do thiếu hụt enzym tuyến giáp di truyền, do sử dụng thuốc gây bướu (lithilum, iod, propylthiouracil, methimazol, phenylbutazon, sulfonamid, amiodaron) hoặc do dùng các thức ăn chứa các chất gây bướu (củ cải, cây sắn) ở vùng thiếu iod, hoặc hiếm gặp hơn là do kháng lại các hormon giáp ở ngoại vi hoặc do thâm nhiễm tuyến giáp bởi các bệnh khác (ung thư, bệnh sarcoid). Trong viêm tuyến giáp bán cấp do virus (Dequervain), pha suy giáp xuất hiện theo sau pha cường giáp ban đầu.

Bướu cổ thường không có trong suy giáp do thiếu bài tiết TSH của tuyến yên, hoặc do phẫu thuật cắt tuyến giáp, do tia xạ ngoài hoặc do dùng ^{131}I phá hủy tuyến. Suy giáp tiên phát cũng có thể là tự phát.

Amiodaron, vì chứa hàm lượng iod cao, gây ra suy giáp thực sự trên lâm sàng vào khoảng 8%. Nồng độ T_4 bình thường hoặc thấp, TSH cao, thường > 20 ng/dl. Ngoài ra, có 17% các bệnh nhân sử dụng amiodaron tiến triển tăng TSH nhẹ hơn và không có triệu chứng lâm sàng. Liều amiodaron thấp thì ít gây ra suy giáp. Bệnh nhân bị bệnh tim dùng amiodaron gây ra suy giáp có triệu chứng thì được điều trị bằng thyroxin liều vừa đủ để làm mất các triệu chứng. Bệnh nhân dùng iod hàm lượng cao do các nguồn khác cũng có thể tiến triển suy giáp, nhất là bệnh nhân đã có viêm tuyến giáp lympho bào.

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng thay đổi gặp từ mức độ nhẹ tới nặng. Suy giáp nhẹ hay gặp nhiều nhất. Biểu hiện phù niêm đầy đủ hiếm gặp.

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Giai đoạn sớm: triệu chứng thường gặp là mệt mỏi, thờ ơ, ốm yếu, đau khớp, đau cơ, chuột rút cơ (co thắt cơ), sợ lạnh, da khô, táo bón, đau đầu

và rong kinh. Khám thực thể có thể thấy vài dấu hiệu hoặc không thấy dấu hiệu gì. Biểu hiện thường thấy là móng tay, móng chân giòn, dễ gẫy, tóc thưa, da xanh, niêm mạc kém dầy, phản xạ gân xương đáp ứng chậm.

2. Giai đoạn muộn: các triệu chứng thay đổi, nhưng có thể bao gồm nói chậm, không có mồ hôi, táo bón, phù ngoại vi, da xanh, khàn tiếng, giảm vị giác và khứu giác, co rút cơ, nhức và đau, khó thở, cân nặng thay đổi (thường tăng cân, sụt cân nặng không phải là hiếm), giảm thính giác. Một số phụ nữ mất kinh, số khác thì bị rong kinh. Có thể gặp chảy sữa. Khám thực thể có thấy bướu cổ, sưng húp mặt và mi mắt, da có màu caroten (vàng sáp) điển hình, lông mày nửa phía ngoài thưa thớt, lưỡi dày, phù cứng, tràn dịch màng phổi, màng bụng, màng ngoài tim, tràn dịch ở các khớp. Tim to ra (phù niêm ở tim) thường là do tràn dịch màng tim. Nhịp tim chậm; huyết áp thường bình thường, đôi khi thấp, tăng HA tâm trương. Nhiệt độ hạ, tuyến yên to, do quá sản của các tế bào sản xuất TSH, và có thể hồi phục trong quá trình điều trị suy giáp. Suy giáp hiếm khi gây ra béo phì thực sự.

B. Xét nghiệm

FT_4 có thể thấp hoặc ở giới hạn thấp của bình thường. TSH tăng trong suy giáp tiên phát nhưng thấp hoặc bình thường trong suy giáp thứ phát do suy tuyến yên. Các xét nghiệm bất thường khác thường gặp là tăng cholestrol huyết thanh, tăng các enzym gan, tăng creatinkinase, tăng prolactin máu, hạ natri máu, hạ đường máu, thiếu máu (với thể tích trung bình hồng cầu bình thường hoặc tăng). Hàm lượng các kháng thể kháng thyroperoxidase và kháng thyroglobulin tăng cao ở các bệnh nhân viêm tuyến giáp Hashimoto. Xét nghiệm T_3 huyết thanh không phải là xét nghiệm có giá trị để đánh giá suy giáp.

Có một số yếu tố có thể làm T_4 huyết thanh thấp mà không phải do suy giáp (bảng 9-5).

Chẩn đoán phân biệt

Suy giáp cần phải được chú ý nếu bệnh nhân ở trong tình trạng mệt mỏi, rối loạn kinh nguyệt không giải thích được, đau cơ, táo bón, thay đổi trong lượng cơ thể, tăng lipid máu, thiếu máu. Dựa vào phù niêm để chẩn đoán phân biệt trong trường hợp suy tim không giải thích được, mà suy tim này không đáp ứng với digitalis và lợi tiểu hoặc phân biệt trong trương hợp có trướng không giải thích được. Lượng protein chứa trong dịch phù niêm cao. Lưỡi dày có thể nhầm với bệnh nhiễm tinh bột tiên phát (primary amyloidosis).

Thiếu máu ác tính có thể được nghi ngờ do da xanh và thiếu máu hồng cầu to đôi khi gặp trong phù niêm; hai bệnh này có thể cùng tồn tại trên một bệnh nhân. Một số trường hợp trầm cảm, bệnh tâm thần tiên phát và bệnh lý cấu trúc của não đã bị nhầm với phù niêm. Tuyến yên thường khá rộng trong suy giáp tiên phát, do quá sản có hồi phục của tế bào bài tiết TSH. Tăng prolactin máu kèm theo gặp trong suy giáp có thể làm chẩn đoán nhầm là u tuyến yên.

Biến chứng

Thực tế biến chứng thường gặp nhất là về tim mạch, xuất hiện như là hậu quả của bệnh động mạch vành và suy tim sung huyết, có thể bị thúc đẩy bởi điều trị suy giáp tích cực. Tăng nguy cơ bị nhiễm trùng. Giãn đại tràng (megacolon) gặp trong suy giáp lâu ngày. Bệnh tâm thần thực thể với hoang tưởng paranoid có thể xuất hiện (bệnh tâm thần do phù niêm). Hiếm gặp hơn, suy thượng thận cấp có thể xuất hiện do điều trị suy giáp. Vô sinh do suy giáp ít gặp và có thể đáp ứng với thuốc điều trị suy giáp. Phụ nữ mang thai mà không được điều trị suy giáp thường bị sảy thai. Mặt khác, nếu suy giáp do bệnh tự miễn thì có thể được cải thiện trong thời gian mang thai. Yên bướm rộng ra, thậm chí khối u bài tiết TSH được thấy rõ, có thể phát triển trong những trường hợp suy giáp không được điều trị. Khối u này sẽ giảm kích thước sau khi được điều trị thay thế.

Một biến chứng hiếm gặp của suy giáp nặng là tình trạng đờ đẫn nặng và dần dần tiến triển đến hôn mê phù niêm do suy giáp (Myxedema coma) với các triệu chứng hạ nhiệt độ nặng, giảm thông khí, giảm natri máu, giảm oxy, tăng CO_2 máu và huyết áp tụt. Co giật và các dấu hiệu bất thường của hệ thần kinh trung ương có thể xuất hiện. Hôn mê phù niêm thường được khởi phát bởi nhiễm trùng, suy tim, suy hô hấp, tổn thương hệ thần kinh trung ương hoặc do bị lạnh, hoặc do sử dụng thuốc.

Hầu hết thường gặp ở phụ nữ có tuổi. Tỷ lệ tử vong cao. Bệnh nhân bị phù niêm nhạy cảm khác thường với các chế phẩm thuốc phiện và có thể chết với liều thuốc trung bình.

Hạ natri máu khó kiểm soát thường gặp trong phù niêm nặng. Bài tiết không thích hợp hormon chống bài niệu gặp ở một số bệnh nhân, nhưng tổn thương trong việc tái hấp thu muối và nước ở ống lượn xa gặp ở nhiều bệnh nhân khác.

Điều trị

A. Điều trị đặc hiệu

Levothyroxin là thuốc được lựa chọn. Levothyroxin dễ sử dụng, rẻ tiền và được thừa nhận tốt. Nó được chuyển đổi trong cơ thể thành T_3- là hormon giáp có hoạt tính mạnh nhất theo kiểu điều hòa enzym, nó đáp ứng tốt nhất cho các nhu cầu chuyển hóa của bệnh nhân. Các biệt dược của levothyroxin ở Mỹ (như là Synthroid, Levoxyl và các loại khác) trên thị trường có sự cân bằng sinh học. Yêu cầu xét nghiệm lại chức năng giáp sau mỗi lần thay đổi thuốc.

1. Với các bệnh nhân có tuổi hoặc người bị suy mạch vành được điều trị với liều thấp levothyroxin 25- 50μg/ngày trong một tuần, rồi tăng dần liều 25μg trong 1- 2 tuần tới tổng liều là 75- 150μg/ngày. Liều này nên được điều chỉnh để làm mất các triệu chứng một cách tốt nhất và giữ TSH bình thường. Levothyroxin có thể được sử dụng 1 lần/ tuần với liều cao hơn 7 lần liều hàng ngày một chút.

2. Với bệnh nhân trẻ và không có suy vành, có thể dùng liều khởi đầu cao hơn: 50- 100μg/ngày. Cứ 1- 3 tuần tăng 25μg cho tới khi TSH bình thường.

3. Liều duy trì: liều của mỗi bệnh nhân phải được điều chỉnh dựa trên đánh giá về lâm sàng để đạt được hiệu quả tối ưu. Định lượng TSH huyết thanh có ích lợi vì nồng độ TSH cao hằng định chỉ ra cần phải bổ sung thyroxin và ngược lại TSH thấp chỉ ra bệnh nhân đã có cường giáp. Khi bệnh nhân thấy hoàn toàn khỏe mạnh, liều thuốc cần được duy trì ổn định. Không cần thiết phải làm lại xét nghiệm FT_4 và TSH thường xuyên khi bệnh nhân thấy hoàn toàn khỏe mạnh và khám lâm sàng thấy bình giáp. Ở các bệnh nhân này, cứ 1- 2 năm thì làm xét nghiệm TSH nhạy một lần. Ở các bệnh nhân được điều trị levothyroxin huyết thanh thường ở giới hạn cao của bình thường hoặc tăng nhẹ. Ở các bệnh nhân có sử dụng các chế phẩm estrogen, bao gồm cả ở người dùng liệu pháp thay thế estrogen thì nồng độ thyroxin huyết thanh có thể cao mà bệnh nhân vẫn bình giáp. Nồng độ TSH huyết thanh nên đạt mức bình thường hoặc hơi thấp một chút. Phần lớn các bệnh nhân cần liều duy trì 100- 200μg/ngày.

Trong hội chứng ruột ngắn, thyroxin có thể bị kém hấp thu, điều trị bằng dầu triglycerid chuỗi trung bình có thể cải thiện tình trạng ỉa chảy và hấp thu. Các bệnh khác như là bệnh sprue, viêm ruột từng vùng,viêm tụy, và bệnh gan cũng có thể làm giảm hấp thu T_4. Một số chất ảnh hưởng tới sự

hấp thu của thyroxin, nhất là sucralfat, các kháng acid (hydroxid nhôm), các chế phẩm sắt và các phenytoin. Cholestyramin và các resin gắn acid mật khác có thể kết hợp với giảm T_4 làm sự hấp thu của T_4 giảm tới 30%, thậm chí ngay cả khi cholestyramin được dùng 5 giờ trước khi sử dụng thyroxin. Sữa đậu nành cũng làm cản trở sự hấp thu thyroxin. Bản thân phù niêm cũng có thể ảnh hưởng tới điều trị do làm giảm hấp thu thyroxin, nhất là trường hợp phù niêm nặng. Tuy nhiên, có vẻ sự giảm hấp thu thyroxin thường do không tuân thủ điều trị.

Đáng ngạc nhiên là người ta ghi nhận có sự tăng hấp thu thyroxin tại ruột ở một số trường hợp bị cắt dạ dày tá tràng và có hội chứng dumping.

4. Điều trị hôn mê suy giáp: hôn mê suy giáp là một cấp cứu nội khoa với tỷ lệ tử vong cao. Dùng đường tĩnh mạch 400µg natri levothyroxin và hàng ngày được nhắc lại với liều 100µg đường tĩnh mạch. Nếu nghi ngờ bệnh nhân có suy thượng thận thì nên dùng hydrocortison với liều ban đầu 100 mg, sau đó cứ mỗi 8 giờ dùng 25- 50mg. Bệnh nhân chỉ được ủ ấm bằng chăn. Thường có nhiễm trùng kèm theo và phải được điều trị tích cực. Thông khí nhân tạo hỗ trợ là cần thiết để điều chỉnh tăng CO_2 máu.

5. Một số trường hợp cần chỉnh liều thyroxin duy trì hàng ngày: liều cao hơn một chút cần thiết trong thời gian mang thai, hoặc ở người dùng phenobarbital, resin gắn acid mật, hoặc thay đổi chế độ ăn chứa nhiều chất xơ hơn. Ngược lại, liều thấp hơn thường dùng ở người có tuổi.

B. Không cần sử dụng hormon giáp

Không nên dùng hormon giáp như là phương pháp điều trị kích thích không đặc hiệu. Liều cao hormon dùng cho người bình giáp gây sút cân, có thể làm loạn nhịp tim, loãng xương, yếu cơ và lo âu.

Chỉ sử dụng hormon giáp trong trường hợp mất kinh hoặc vô sinh nếu người đó được chứng minh là suy giáp.

Tiên lượng

Điều trị sớm có sự cải thiện rõ cả về hình thể và chức năng tâm thần.

Bệnh nhân thường trở lại tình trạng bình thường nhưng nếu điều trị không đều thì có thể bị thất bại. Bệnh nhân hiếm khi chết do biến chứng hôn mê. Nhìn chung các trường hợp đáp ứng tốt với điều trị. Điều trị lâu dài với liều thái quá hormon giáp có thể các tác dụng phụ tế nhị nhưng quan trọng (ví dụ loãng xương) và nên tránh.

CƯỜNG GIÁP (NHIỄM ĐỘC GIÁP)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Vã mồ hôi, gầy sút hoặc tăng cân, lo lắng, đi ngoài phân lỏng, sợ nóng, kích thích, mệt mỏi, suy yếu, rối loạn kinh nguyệt.
- Mạch nhanh, da nóng ẩm, nhìn trừng trừng, run rẩy.
- Trong bệnh Graves (bệnh Basedow): bướu giáp thường có tiếng thổi, và kết hợp với bệnh lý mắt.
- TSH giảm trong trường hợp cường giáp tiên phát, T_4 tăng, T_4 tự do tăng và tăng chỉ số T_4 tự do (free T_4 index).

Nhận định chung

Thuật ngữ "nhiễm độc giáp" chỉ một loạt các rối loạn trên lâm sàng phối hợp với tăng nồng độ T_3 tự do và T_4 tự do lưu hành.

Nhiễm độc giáp do nhiều nguyên nhân đây:

(1). Bệnh Graves (bệnh Basedow) là nguyên nhân thường gặp nhất của cường giáp. Gồm các triệu chứng nhiễm độc giáp kết hợp với bướu giáp to lan tỏa và tăng hoạt động. Xét nghiệm có các kháng thể kháng lại các phần khác nhau của tuyến giáp. Bệnh mang tính tự miễn. Bệnh hay gặp ở nữ nhiều hơn nam (tỷ lệ nữ/ nam là 8/1). Bệnh thường khởi phát ở lứa tuổi từ 20 đến 40 tuổi. Bệnh có thể có thâm nhiễm bệnh tại mắt (lồi mắt Graves) hoặc thâm nhiễm tại da (phù niêm trước xương chày). Bệnh Graves đôi khi phối hợp với các bệnh tự miễn khác như là thiếu máu ác tính, nhược cơ nặng, đái tháo đường ...Bệnh mang tính gia đình. Nghiên cứu về tương hợp mô cho thấy rằng có sự phối hợp của bệnh với nhóm HLA B8 và HLA DR3. Bệnh sinh của bệnh Graves liên quan đến sự hình thành các tự kháng thể gắn với receptor của TSH ở màng tế bào tuyến giáp và kích thích tuyến giáp tăng hoạt động. Kháng thể kháng receptor TSH (TSH- RAb (stim) có trong huyết tương ở khoảng 80% các bệnh nhân Graves.

Các kháng thể khác như là ANA cũng hay gặp trong bệnh Graves, kháng thể kháng microsom và kháng thyroglobulin tăng ở hầu hết các bệnh nhân này.

2. U tuyến độc (toxic adenoma) tự động bài tiết hormon gây nhiễm độc giáp. Có thể là một nhân đơn độc (bệnh Plummer) hoặc nhiều nhân (bướu đa nhân nhiễm độc). Cường giáp do nguyên nhân này không có các triệu chứng bệnh lý mắt thâm nhiễm và da. Trong huyết tương không có các kháng thể kháng giáp và xét nghiệm tìm TSH- R Ab (stim) âm tính.

(3) Viêm tuyến giáp bán cấp (khả năng là do virus) được đặc trưng bằng bướu giáp vừa phải, mềm. Nếu bướu giáp không mềm thì bệnh được gọi là "viêm tuyến giáp thầm lặng" (silent thyroditis). Giai đoạn đầu là cường giáp, tiếp theo là suy giáp. Trong giai đoạn nhiễm độc giáp, tuyến giáp, bắt iod phóng xạ thấp. Hiện tượng tương tự này gặp trong trường hợp điều trị bằng interleukin- 2 và sau khi phẫu thuật vùng cổ do cường cận giáp.

(4) Bệnh Jod Basedow hay còn gọi là cường giáp do iod có thể xuất hiện ở những người bị bướu đa nhân sau khi sử dụng số lượng lớn iod dưới dạng thức ăn hoặc dưới dạng thuốc cản quang chụp chiếu hoặc dưới dạng thuốc khác, đặc biệt là amiodaron.

(5) Nhiễm độc giáp giả: do dùng nhiều hormon giáp. Dịch tễ học lẻ tẻ của nhiễm độc giáp là do tiêu thụ thịt bò có chứa tuyến giáp bò.

(6) U quái giáp buồng trứng (struma ovaril) vào khoảng 3% các u nang buồng trứng và u quái có chứa nhu mô giáp. Nhu mô giáp này có thể tự động bài tiết hormon giáp do nhân độc, hoặc do mối liên quan với tuyến giáp ở phụ nữ bị bệnh Graves hoặc có bướu đa nhân nhiễm độc.

(7) Tuyến yên tăng bài tiết TSH. Đây là nguyên nhân hiếm gặp của cường giáp do khối u tuyến yên tăng bài tiết TSH. Nồng độ TSH huyết thanh cao hoặc bình thường (xác định bằng định lượng TSH nhạy) trong khi có nhiễm độc giáp thực sự. Không có bệnh lý ở mắt. Kháng thể kháng giáp và TSH- R Ab (stim) thường bình thường. Tăng bài tiết TSH có thể do adenoma tuyến yên, trong trường hợp này bệnh được gọi là "bài tiết hướng giáp không thích hợp do khối u" (neoplastic inappropriate secretion of thyrotropin). Khối u này có biểu hiện như là tổn thương khối sau khi điều trị cường giáp. Adenoma tuyến yên thường được cắt bỏ bằng phẫu thuật qua xương bướm; các khối u lớn hơn có thể cần điều trị tia xạ. Các khối u đôi khi đáp ứng với bromocriptin hoặc với octreotid. Propranolol được dùng điều trị triệu chứng.

Ngoài ra bệnh còn có thể do phì đại tuyến yên, trường hợp này, bệnh được gọi là "bài tiết hướng giáp không thích hợp không do khối u" (noneoplastic inappropriate secretion of thyrotropin), tăng sản tuyến yên có thể được phát hiện trên MRI với hình ảnh tuyến yên to ra nhưng không nhìn thấy hình ảnh adenoma kín đáo. Phì đại tuyến yên xuất hiện do hiệu quả feed back của T_4 giảm lên tuyến yên, có thể mang tính gia đình nhưng cũng có thể do suy giáp lâu ngày không được điều trị, nhất là ở người trẻ. Điều trị triệu chứng cường giáp bằng propranol. Điều trị tận gốc bằng iod phóng xạ hoặc phẫu thuật cắt tuyến giáp.

(8) Viêm tuyến giáp Hashimoto có thể gây cường giáp thoáng qua trong giai đoạn phá hủy ban đầu. Bệnh có thể xuất hiện thoáng qua sau đẻ.

(9) Thai nghén và các khối u thuộc lá nuôi: hCG nhìn chung có ái lực thấp với các receptor TSH của tuyến giáp, nhưng nồng độ hCG rất cao trong huyết thanh có thể gây hoạt hóa receptor đủ để gây ra nhiễm độc giáp. Cường giáp nhẹ thai nghén có thể xuất hiện trong 4 tháng đầu mang thai là giai đoạn mà nồng độ hCG rất cao. Phụ nữ có mang dễ bị nhiễm độc giáp và nôn nghén nhiều hơn nếu trong huyết thanh của họ có nồng độ cao của sialo- hCG, tiểu phân của hCG có ái lực mạnh hơn với các receptor TSH. Nhiễm độc giáp cũng có thể do nồng độ hCG huyết thanh tăng cao trong trường hợp chửa trứng, bị choriocarcinoma và ung thư tinh hoàn.

(10) Di căn của ung thư giáp là nguyên nhân hiếm gặp của nhiễm độc giáp.

(11) Amiodaron, là thuốc được sử dụng để điều trị lâu dài các loạn nhịp tim, gây triệu chứng cường giáp ở khoảng 2,5% các bệnh nhân. Vì nồng độ T_4 (với xét nghiệm nhạy) bị ức chế phải giảm song song với sự tăng cao của T_4 (> 20μg/dl) hoặc của T_3 (> 200 ng/dl). Điều trị có thể không cần dùng thuốc nhưng cường giáp chậm hồi phục. Bệnh nhân bị rung nhĩ thường chống đông bằng warfarin; cần theo dõi chặt chẽ INR vì cả methimazol và cường giáp tác dụng hiệp đồng làm giảm prothrombin. Cường giáp làm tăng dị hóa các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Thay đổi nồng độ hormon giáp cũng làm thay đổi hiện tượng đông máu. Propranol làm giảm nhẹ các triệu chứng. Dùng methimazol uống với liều ban đầu là 40- 60 mg, cần theo dõi nồng độ T_4 tự do và TSH đều đặn; liều này được giảm tới 10 mg/ngày khi nồng độ T_4 tự do bình thường hoặc TSH cao. Nếu TSH vẫn duy trì cao, thêm thyroxin cẩn thận.

Dùng methimazol có thể sau hàng tháng mới trở về bình giáp; vì thế sau 2 ngày dùng methimazol cần thêm 500 mg/ngày muối natri ipodat hoặc acid iopanoic để ức chế chuyển T_4 thành T_3 ở ngoại vi. Ở một số bệnh nhân cần phải phẫu thuật cắt tuyến giáp. Ở các bệnh nhân mà tuyến giáp bắt iod bình thường, có thể điều trị bằng iod hoạt tính phóng xạ.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nhiễm độc giáp do bất kỳ nguyên nhân nào gây nhiều biểu hiện khác nhau tùy theo các mức độ thay đổi giữa các cá thể khác nhau. Bệnh nhân có

thể phàn nàn về thần kinh dễ kích thích, bồn chồn, sợ nóng, vã mồ hôi, mệt mỏi, yếu, chuột rút, sôi bụng, thay đổi trọng lượng cơ thể (thường gầy sút). Có thể hồi hộp trống ngực hoặc cơn đau thắt ngực. Ở phụ nữ thường kinh nguyệt không đều.

Liệt chu kỳ do hạ kali máu xuất hiện 15% các bệnh nhân nhiễm độc giáp ở châu Á hoặc người gốc Mỹ. Liệt thường xảy ra đột ngột (với vài triệu chứng nhiễm độc giáp) sau khi sử dụng dextrose đường tĩnh mạch hoặc sau uống carbohydrat hoặc sau hoạt động thể lực quá sức. Liệt kéo dài từ 7- 72 giờ.

Dấu hiệu nhiễm độc giáp có thể bao gồm nhìn chằm chằm, dấu hiệu von Graefe, nhịp tim nhanh hoặc rung nhĩ, run đầu chi, da nóng ấm, tăng phản xạ gân xương, tóc mềm, mỏng dễ gãy, và suy tim (hiếm gặp hơn). Nhiễm độc giáp mạn tính có thể gây loãng xương. Có thể có ngón tay hình chùy và sưng (ngón tay dùi trống). Bệnh Graves thường có các dấu hiệu của bướu giáp (có tiếng thổi).

Bệnh lý mắt do bệnh Graves biểu hiện trên lâm sàng với tỷ lệ 20- 40% với các triệu chứng thường gặp là phù kết mạc, viêm kết mạc và lồi mắt nhẹ. Thâm nhiễm lympho bào nặng hơn tại các cơ mắt xuất hiện với tỷ lệ 5- 10% và có thể gây ra lồi mắt, đôi khi gây nhìn đôi do các cơ ngoài mắt co kéo. Thần kinh thị giác có thể bị chèn ép trong các trường hợp nặng. Khô giác mạc có thể xuất hiện do nhắm mắt không kín. Đôi khi các triệu chứng mắt mất đối xứng hoặc chỉ có một bên. Mức độ nặng của bệnh lý mắt không liên quan chặt chẽ với mức độ nặng của nhiễm độc giáp. Một số bệnh nhân bình giáp trên lâm sàng nhưng lại có bệnh lý mắt nặng.

Phù niêm da chiếm khoảng 3% các bệnh nhân bị bệnh Graves, thường ở vùng trước xương chày, trông giống vỏ quả cam.

B. Xét nghiệm

T_3, T_4 huyết thanh tăng, T_4 tự do tăng. Đôi khi nồng độ T_4 có thể bình thường nhưng T_3 lại cao. Xét nghiệm TSH nhạy cảm chính xác là xét nghiệm tốt nhất đối với nhiễm độc giáp. TSH bị ức chế trong nhiễm độc giáp trừ trường hợp nhiễm độc giáp do bài tiết hormon hướng giáp không thích hợp của tuyến yên nhưng đây là trường hợp rất hiếm gặp.

Các xét nghiệm bất thường khác bao gồm tăng calci máu, tăng phosphatase kiềm, thiếu máu và giảm bạch cầu hạt.

Nồng độ các kháng thể kháng receptor TSH (TSH- R Ab (stim) thường cao (80%), nhưng xét nghiệm này nhìn chung không cần bắt buộc để chẩn

đoán. Kháng thể kháng thyroglobulin và kháng thể kháng microsom thường cao trong bệnh Graves. Kháng thể kháng nhân (ANA) và kháng thể kháng cả 2 chuỗi DNA cũng thường tăng cao trong huyết thanh mà không có triệu chứng của bệnh lupus ban đỏ hoặc bệnh lý mạch tạo keo khác. Bệnh nhân bị viêm tuyến giáp bán cấp thường có tốc độ máu lắng tăng.

Đo độ tập trung iod phóng xạ tại tuyến giáp và ghi xạ hình giáp thường làm ở các bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm độc giáp. Sự bắt iod hoạt tính phóng xạ tăng cao trong trường hợp bệnh Graves và bướu nhân độc nhưng cũng gặp trong một số trường hợp khác nữa. Trong viêm tuyến giáp bán cấp, sự bắt iod hoạt tính phóng xạ thấp là đặc trưng, tuy nhiên cũng có thể gặp sự bắt iod phóng xạ thấp trong một số hoàn cảnh khác (xem trong chương các thử nghiệm chức năng giáp, các điều kiện ảnh hưởng tới bắt iod hoạt tính phóng xạ).

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp MRI hốc mắt là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn để xem xét bệnh lý mắt Graves ảnh hưởng tới cơ ngoài mắt. Chụp cắt lớp CT và siêu âm có thể cũng được sử dụng. Chẩn đoán hình ảnh được yêu cầu chỉ trong các trường hợp nặng hoặc lồi mắt mà bình giáp, cần phải chẩn đoán phân biệt với lồi mắt do khối u hoặc do các bệnh khác.

Chẩn đoán phân biệt

Nhiễm độc giáp thực sự phải được chẩn đoán phân biệt với các trường hợp tăng thyroxin huyết thanh mà không gây biểu hiện lâm sàng (bảng 9- 3). Cường giáp có thể nhầm với trường hợp loạn thần lo âu hoặc hưng cảm. Trong các trường hợp loạn thần tuyến giáp không to và xét nghiệm chức năng giáp vẫn bình thường. Vấn đề đặt ra là ở các bệnh nhân bị rối loạn tâm thần cấp có khoảng 30% trường hợp tăng thyroxin máu mà không có nhiễm độc giáp; trong trường hợp này, chẩn đoán phân biệt giữa rối loạn tâm thần và cường giáp thực sự bằng định lượng TSH. TSH không bị ức chế trong rối loạn tâm thần không do nhiễm độc giáp và nồng độ T_4 dần dần trở về bình thường.

Sử dụng thyroid ngoại lai sẽ biểu hiện về mặt xét nghiệm như là viêm tuyến giáp. Khối u tuyến yên ít gặp có thể gây ra nhiễm độc giáp với TSH tăng cao.

Hiếm khi nhầm lẫn giữa cường giáp và một số trường hợp tăng chuyển hóa mà không có nhiễm độc giáp, như là thiếu máu nặng, bệnh bạch cầu, chứng tăng hồng cầu và ung thư. U tủy thượng thận thường gồm các triệu chứng tăng chuyển hóa, nhịp tim nhanh, gầy sút, vã mồ hôi nhiều. Bệnh to đầu chi cũng gây ra nhịp tim nhanh, vã mồ hôi và tuyến giáp to. Các xét nghiệm chính xác sẽ phân biệt được một cách dễ dàng các bệnh này.

Bệnh tim (như là rung nhĩ, đau thắt ngực) khó điều trị cũng gợi ý là có khả năng do cường giáp. Các nguyên nhân khác của liệt mắt (như là nhược cơ nặng) và lồi mắt (như là khối u hốc mắt) phải được xem xét. Bệnh lý mắt Graves rất giống với giả khối u hốc mắt. Nhiễm độc giáp cũng phải được chú ý phân biệt với yếu cơ và loãng xương. Đái tháo đường và bệnh Addison có thể kết hợp với nhiễm độc giáp.

Biến chứng

Nhiễm độc giáp gây biến chứng tim gồm rung nhĩ kết hợp với phản ứng của thất trái khó kiểm soát.

Bệnh nhân châu Á hoặc gốc Châu Mỹ khi bị nhiễm độc giáp có thể có biến chứng liệt chu kỳ phối hợp với kali máu thấp do hoạt động thể lực hoặc do sử dụng nhiều carbohydrat. Tăng kali máu, loãng xương và nhiễm calci thận có thể xảy ra. Ở nam giới bị cường giáp có triệu chứng giảm tình dục, liệt dương, giảm số lượng tinh trùng và vú to.

Ở các bệnh nhân có cường giáp cận lâm sàng (nghĩa là TSH thấp nhưng T_4 tự do bình thường và lâm sàng là bình giáp) nói chung là tốt không cần điều trị. Ở họ không thấy có sự tăng mất xương.

Điều trị

Phương pháp điều trị nhiễm độc giáp thay đổi tùy theo nguyên nhân và mức độ cường giáp, tuổi của bệnh nhân, bệnh cảnh lâm sàng và yêu cầu của bệnh nhân.

A. Bệnh Graves

Trong điều trị bệnh Graves, việc lựa chọn phương pháp điều trị là quan trọng chứ không chỉ có một phương pháp lựa chọn.

1. Propranolol

Propranolol thường được dùng để điều trị làm giảm các triệu chứng cho tới khi hết cường giáp. Thuốc có tác dụng làm giảm các triệu chứng do cường

giáp gây nên như nhịp tim nhanh, run, ra mồ hôi và lo âu. Nó là thuốc được lựa chọn đầu tiên trong điều trị cơn bão giáp. Các thuốc chẹn β cũng có tác dụng điều trị liệt chu kỳ đi kèm với nhiễm độc giáp. Nó không có ảnh hưởng lên quá trình bài tiết hormon giáp. Liều điều trị thường bắt đầu từ 10 mg đường uống rồi tăng dần liều cho tới khi đạt yêu cầu, thường ở liều 20 mg x 4 lần/ngày. Propranolol ở dạng tác dụng kéo dài có tác dụng làm giảm các triệu chứng ổn định hơn ở một số bệnh nhân.

2. Các thuốc thiourea

Methimaol hoặc propylthiouracil thường được dùng để điều trị cho các bệnh nhân trẻ hoặc bệnh nhân nhiễm độc giáp nhẹ, bướu cổ nhỏ hoặc bệnh nhân sợ điều trị phóng xạ. Các bệnh nhân có tuổi thường đáp ứng rất tốt. Các thuốc này cũng rất hữu ích cho các bệnh nhân cường giáp chuẩn bị mổ hoặc các bệnh nhân nhiều tuổi chuẩn bị điều trị iod phóng xạ. Thuốc không gây phá hủy tuyến giáp vĩnh viễn và khả năng bị suy giáp sau điều trị thấp hơn so với điều trị phẫu thuật hoặc iod phóng xạ, tuy nhiên tỷ lệ tái phát lại cao hơn (khoảng 50%) sau ngừng điều trị một năm trở lên. Khả năng đạt lui bệnh lâu dài cao hơn ở các bệnh nhân cường giáp nhẹ hoặc bướu cổ nhỏ. Các bệnh nhân có kháng thể thyroperoxidase và thyroglobulin còn cao sau điều trị 2 năm thì tỷ lệ tái phát được thông báo chỉ là 10%.

Mất bạch cầu hạt là biến chứng ít gặp nhưng rất nặng của thuốc thiourea, gặp ở khoảng 0,1% các bệnh nhân điều trị methimazol và 0,4% các bệnh nhân điều trị propylthiouracil (PTU). Các triệu chứng báo hiệu là đau họng hoặc sốt, bệnh nhân nên ngừng thuốc trong khi chờ đợi kiểm tra công thức bạch cầu. Nhìn chung mất bạch cầu có thể hồi phục được và có thể điều trị được bằng filgrastim (G-CSF). Một số nhà lâm sàng khuyên nên kiểm tra số lượng bạch cầu định kỳ nhưng mất bạch cầu lại thường xuất hiện đột ngột.

Các tác dụng phụ thường gặp khác của nhóm thioure gồm ngứa, viêm da dị ứng, buồn nôn và chán ăn. Dùng các thuốc kháng histamin có thể làm hết ngứa mà không cần dùng thuốc. Do hai loại thioure là tương đương nhau nên nếu bệnh nhân bị dị ứng nặng với 1 loại thì không nên dùng loại kia.

Có thể bị suy giáp tiến phát. Các bệnh nhân có thể có triệu chứng của suy giáp khoảng 2 tuần hoặc hơn trước khi thấy tăng TSH do TSH bị ức chế bởi cường giáp trước đó. Do vậy bệnh nhân cần được theo dõi sát về lâm sang và nồng độ thyroxin tự do (FT_1) trong huyết thanh. Suy giáp tiến triển kéo dài

thường làm bướu giáp to nhanh. Đôi khi bướu cổ có thể to rất nhiều nhưng thường sẽ nhỏ đi nhanh khi được điều trị bằng hormon giáp.

a. Methimazol: methimazol có ưu điểm là số liều cần dùng nhỏ và số viên thuốc cũng ít hơn so với PTU do đó điều trị thuận tiện hơn. Ngoài ra tỷ lệ gây hoại tử gan cấp cũng thấp hơn. Một số tác dụng phụ hiếm gặp của methimazol là bệnh cúm huyết thanh, vàng da tắc mật, mất cảm giác ăn ngon, rụng tóc, hội chứng thận hư và hạ đường huyết. Liều methimazol uống bắt đầu từ 30- 60 mg/ngày. Giảm liều khi hết các dấu hiệu của cường giáp và nồng độ FT_4 trở về bình thường.

b. Propylthiouracil: propylthiouracil là thuốc điều trị được lựa chọn trong thời kỳ có thai hoặc cho con bú có lẽ do nó ít ảnh hưởng đến đứa trẻ. Thuốc ức chế chuyển T_4 thành T_3 ở ngoại biên và về lý thuyết nó có một vài ưu điểm hơn methimazol trong điều trị cơn bão giáp nhưng những tác dụng này không được chứng minh rõ trên lâm sàng. Một số tác dụng phụ ít gặp của PTU gồm viêm khớp, lupus ban đỏ, thiếu máu bất sản, giảm tiểu cầu và giảm tỷ lệ prothrombin. Hoại tử gan cấp là một biến chứng hiếm gặp, được điều trị bằng prednison nhưng có thể tiến triển tới suy gan. Liều điều trị PTU ban đầu từ 300- 600 mg/ngày chia 4 lần. Liều và số lần uống thuốc/ ngày giảm dần khi hết triệu chứng cường giáp và nồng độ FT_4 về bình thường. Trong thời kỳ có thai, liều được khống chế dưới 200 mg/ngày để tránh gây bướu cổ suy giáp cho trẻ sơ sinh.

3. Các chất gây cản quang chứa iod

Các chất này có tác dụng điều trị nhiễm độc giáp do bất cứ nguyên nhân nào. Acid iopanoic (Telepaque) hoặc natri ipodat (Bilivist, Oragragin) uống liều 500 mg 2 lần/ngày. Trong vòng 24 giờ, nồng độ T_3 giảm trung bình 62%. Với các bệnh nhân bị bệnh Graves, bắt đầu cho methimazol trước để ức chế sự hữu cơ hóa iod, ngày hôm sau có thể cho acid iopanoic hoặc natri ipodat. Các chất cản quang chứa iod đặc biệt có hiệu quả ở các bệnh nhân nhiễm độc giáp triệu chứng (xem phần cơn bão giáp ở dưới). Nó là liệu pháp tối ưu cho các bệnh nhân không dung nạp thiourea và cho trẻ sơ sinh bị nhiễm độc giáp (do mẹ bị bệnh Graves). Thời gian điều trị có thể kéo dài 8 tháng hoặc hơn nhưng tác dụng của thuốc có xu hướng giảm dần theo thời gian. Khả năng bắt iod phóng xạ của tuyến giáp bị ức chế trong khi đang điều trị nhưng sẽ trở về như mức trước điều trị sau khi ngừng thuốc 7 ngày, cho phép điều trị được bằng ^{131}I.

4. Iod phóng xạ ^{131}I

Điều trị iod phóng xạ là phương pháp tối ưu làm hủy diệt mô giáp hoạt động quá mức (hoặc lan tỏa hoặc bướu nhân đơn độc). Iod phóng xạ phá hủy các tế bào giam giữ chúng. Các bệnh nhân dường như không có nguy cơ bị ung thư giáp, bệnh bạch cầu hoặc các ung thư khác về sau. Tỷ lệ bị dị tật bẩm sinh ở con của bố mẹ có tiền sử điều trị ^{131}I ở mức bình thường. Tuy nhiên, do tia xạ có hại cho thai nhi *nên không điều trị iod phóng xạ cho phụ nữ có thai.*

Đa số bệnh nhân có thể điều trị iod phóng xạ trong khi đang điều trị triệu chứng chỉ bằng propranolol, thuốc này sẽ được giảm liều khi nồng độ thyroxin trong máu hết cao. Tuy nhiên, một số bệnh nhân nhiều tuổi, có bệnh mạch vành hoặc cường giáp nặng thường được điều trị đạt bình giáp nhờ thuốc nhóm thiouracil (xem phần trên) còn propranolol được giảm liều. Khi bệnh nhân đã đạt bình giáp thì cho ngừng điều trị thuốc thiourea 3- 7 ngày trước khi cho điều trị ^{131}I. Các bệnh nhân dùng thiouracil trong vòng 1 tuần trước khi điều trị ^{131}I làm tăng nguy cơ bị điều trị thất bại (29%) do đó đôi khi các bệnh nhân này cần liều ^{131}I cao hơn.

Sau điều trị cường giáp bằng ^{131}I, bệnh mắt của bệnh nhân Graves xuất hiện hoặc nặng hơn trong 15% trường hợp và tỷ lệ cải thiện là 0% trong khi điều trị bằng methimazol bệnh mắt nặng lên trong 3% và tiến triển tốt trong 2% trường hợp. Tinh trong số các bệnh nhân điều trị prednison 3 tháng sau điều trị ^{131}I, bệnh mắt tốt lên ở 67% và xấu đi ở 0% trường hợp.

Tỷ lệ bị suy giáp cao sau nhiều năm điều trị ^{131}I ngay cả khi dùng liều nhỏ. Tuy nhiên, suy giáp cũng thường xảy ra sau điều trị nội khoa hoặc phẫu thuật và thậm chí suy giáp có khi còn là một phần trong tiến triển tự nhiên của bệnh. Do đó cần phải theo dõi FT_4 và TSH nhạy trong thời gian dài.

Một nghiên cứu dài hạn gần đây về các bệnh nhân cường giáp được điều trị ^{131}I thấy nguy cơ tử vong tăng có liên quan đến bệnh tim mạch, đột quị hoặc gãy xương, nguyên nhân do bản thân tình trạng nhiễm độc giáp hơn là do phương pháp điều trị được lựa chọn.

5. Phẫu thuật tuyến giáp

Phẫu thuật tuyến giáp điều trị bệnh Graves và bướu nhân độc ít được áp dụng hơn so với điều trị iod phóng xạ là phương pháp đã được chấp nhận

rộng rãi. Phẫu thuật thường được tiến hành cho phụ nữ có thai mà liều nhỏ thiourea không kiểm soát được tình trạng nhiễm độc giáp, cho các bệnh nhân có bướu giáp rất to và khi nghi ngờ ác tính.

Các bệnh nhân thường được điều trị đạt bình giáp trước mổ bằng thuốc thiourea hoặc ipodat. Propranolol thường được dùng cho tới khi T_3 về bình thường trước mổ. Điều trị làm giảm mạch máu trước mổ bằng natri ipodat hoặc acid iopanoic (500 mg 2lần/ngày trong 3 ngày) hoặc iod (ví dụ dung dịch lugol 2 hoặc 3 giọt/ngày trong nhiều lần). Nếu bệnh nhân được mổ khi còn nhiễm độc giáp thì cho liều propranolol cao hơn trước mổ để hạn chế khả năng xảy ra cơn cường giáp cấp.

Các tai biến của phẫu thuật có thể gồm tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản gây liệt dây thanh âm. Suy cận giáp cũng có thể xảy ra nên phải kiểm tra calci máu sau mổ. Nếu do một phẫu thuật viên chuyên khoa giỏi, có kinh nghiệm tiến hành thì các biến chứng này ít xảy ra (<1%).

Nên tiến hành phẫu thuật cho bệnh nhân nội trú được theo dõi qua ít nhất một đêm.

B. Nhân độc tuyến giáp

Các triệu chứng của cường giáp do cường năng nhân tuyến giáp đơn thuần có thể được điều trị bằng propranolol giống như trong bệnh Graves. Phương pháp điều trị chính là phẫu thuật hoặc iod phóng xạ. Phẫu thuật thường được áp dụng cho các bệnh nhân dưới 40 tuổi, các bệnh nhân được điều trị đạt bình giáp bằng thiourea trước mổ và dùng iod 10 ngày trước phẫu thuật như trong bệnh Graves (xem phần trên). Suy giáp vĩnh viễn xảy ra ở khoảng 14% các bệnh nhân sau mổ 6 năm. Các bệnh nhân có bướu nhân giáp đơn độc, trên 40 tuổi có chỉ định điều trị iod phóng xạ. Suy giáp vĩnh viễn xảy ra ở khoảng 1/3 các bệnh nhân sau điều trị iod phóng xạ 8 năm. Sau điều trị phóng xạ có 1/2 các bệnh nhân vẫn sờ thấy nhân và 10% bệnh nhân thấy nhân giáp vẫn phát triển to hơn.

C. Bướu đa nhân độc

Cường giáp do bướu đa nhân độc gây nên có thể được điều trị triệu chứng bằng propranolol giống trong bệnh Graves. Bệnh hay gặp hơn ở người nhiều tuổi do đó điều trị iod phóng xạ được coi là biện pháp điều trị chính hơn là phẫu thuật. Thuốc thiourea khống chế được cường giáp nhưng sau khi ngừng thuốc, tỷ lệ tái phát lên tới 95%. Các bệnh nhân nhiều tuổi bị nhiễm độc

giáp rõ có xu hướng đạt được bình giáp nhờ methimazol, phải ngừng thuốc ít nhất 3 ngày trước khi điều trị iod phóng xạ. Đồng thời bệnh nhân phải có chế độ ăn hạn chế iod để làm tăng khả năng bắt iod phóng xạ của tuyến giáp vốn có thể khá thấp ở các bệnh nhân này (so với bệnh Graves). Thường phải dùng liều iod phóng xạ khá cao. Do hay có nhiễm độc giáp tái phát và suy giáp sau điều trị nên các bệnh nhân cần được theo dõi chặt. Phẫu thuật được chỉ định khi có chèn ép hoặc lý do thẩm mỹ. Bệnh nhân được chuẩn bị phẫu thuật như trong bệnh Graves (xem phần trên).

D. Viêm tuyến giáp bán cấp

Các bệnh nhân cường giáp do viêm tuyến giáp bán cấp được điều trị triệu chứng bằng propranolol. Natri ipodat hoặc acid iopanoic uống liều 500 mg/ ngày làm giảm nhanh nồng độ T_3 và được dùng tiếp trong 15- 60 ngày cho tới khi FT_4 trở về mức bình thường. Tình trạng cường giáp thường tự ổn định trong vòng vài tuần đến vài tháng. Thuốc thiourea không có tác dụng vì tổng hợp hormon giáp ở các bệnh nhân này thấp. Điều trị iod phóng xạ cũng không có tác dụng vì khả năng bắt giữ iod của tuyến giáp thấp. Do có thể có giai đoạn suy giáp tiếp sau giai đoạn viêm ban đầu nên cần theo dõi sát bệnh nhân về lâm sàng và đo nồng độ FT_4 khi cần. Điều trị tích cực suy giáp thoáng qua có thể làm giảm tỷ lệ tái phát viêm tuyến giáp. Thường điều trị giảm đau có hiệu quả bằng aspirin hoặc các thuốc chống viêm không steroid khác.

e. Viêm tuyến giáp Hashimoto

Bệnh hiếm gặp, các bệnh nhân có cường giáp do hậu quả của việc phóng thích các hormon giáp dự trữ khi viêm tuyến giáp Hashimoto nặng. Kháng thể kháng peroxydase hoặc thyroglobulin thường cao nhưng bắt giữ iod lại thấp, đây là đặc điểm để phân biệt với bệnh Graves. Bệnh đặc biệt hay gặp ở phụ nữ sau đẻ, ở những bệnh nhân này bệnh có thể chỉ thoáng qua. Điều trị bằng propranolol. Bệnh nhân cần được theo dõi sát để phát hiện suy giáp và điều trị tùy vào tình trạng tuyến giáp.

F. Điều trị các biến chứng

1. Bệnh mắt Graves

Bệnh mắt có thể nặng lên sau điều trị iod phóng xạ và có thể được điều trị bằng prednison 10- 20 mg/ngày trong 4 đến 6 tuần. Với các bệnh nhân lồi

mắt tiến triển, cho prednison 40- 60 mg/ngày và giảm dần liều trong nhiều tuần. Liều prednison cao ngay từ đầu 80- 120 mg/ngày được chỉ định khi có chèn ép vào dây thần kinh thị giác. Cần điều trị tích cực cả cường giáp và suy giáp. Các phương pháp điều trị bệnh mắt khác bao gồm tia xạ liều thấp vào các cơ quan ngoài hốc mắt, tránh giác mạc và thủy tinh thể. Tiêm tĩnh mạch immunoglobulin liều 1g/kg trong 2 ngày liên tiếp và nhắc lại mỗi 3 tuần trong 3- 4 tháng được cho là có tác dụng tương đương với prednison. Trường hợp nặng, phẫu thuật giải phóng chèn ép hốc mắt có thể giữ được thị lực, tuy nhiên sau mổ bệnh nhân thường bị nhìn đôi. Các biện pháp bảo vệ mắt thông thường gồm đeo kính bảo vệ phần mắt lồi ra, băng mắt trong khi ngủ và nếu bệnh nhân bị khô giác mạc. Nhỏ dịch và bôi gel methylcellulose (nước mắt nhân tạo) cũng có thể có tác dụng. Thủ thuật khâu dính mi (tarsorrhaphy) và tạo hình góc mắt (canthoplasty) giúp bảo vệ giác mạc và tạo ra hình ảnh bên ngoài tốt hơn.

2. Các biến chứng tim mạch

a. Đánh trống ngực hoặc nhịp nhanh xoang là biểu hiện thường gặp của nhiễm độc giáp. Điều trị chính là điều trị nhiễm độc giáp. Thuốc chẹn β (như đề cập ở phần trên) như propranolol được dùng để điều trị tạm thời trừ khi có bệnh cơ tim phối hợp.

b. Rung nhĩ: cũng là biểu hiện thường gặp của nhiễm độc giáp, có khi là triệu chứng nổi bật. Nếu bệnh nhân đang bị nhiễm độc giáp thì sốc điện khó có thể chuyển rung nhĩ thành nhịp xoang bình thường được. Khi bệnh nhân đạt bình giáp thì có khả năng chuyển tự phát về nhịp xoang nhưng khả năng này giảm dần theo tuổi. Ngoài việc phải điều trị cường giáp (xem phần trên), các thuốc khác có thể cần là:

(1) Digoxin làm chậm nhịp nhanh thất. Phải dùng digoxin liều cao hơn bình thường do độ thanh thải tăng và số đơn vị natri trao đổi ở tim cần bị ức chế ở tim cũng tăng lên. Giảm liều digoxin khi đã khống chế được cường giáp.

(2) Các thuốc chẹn β cũng có thể làm giảm nhịp thất nhưng phải dùng thận trọng, đặc biệt khi bệnh nhân có tim to hoặc có dấu hiệu của suy tim vì thuốc làm giảm co cơ tim nên có thể thúc đẩy suy tim xung huyết. Do vậy đầu tiên nên cân nhắc dùng các thuốc chẹn β tác dụng ngắn như esmolol tiêm tĩnh mạch. Nếu có dùng thuốc chẹn β thì phải giảm liều digoxin.

(3) Cân nhắc dùng các thuốc chống đông để ngăn ngừa huyết khối ở tâm nhĩ trong các trường hợp: có hình ảnh giãn tâm nhĩ trái trên siêu âm tim, suy toàn bộ chức năng tâm thất trái, suy tim sung huyết mới, tăng huyết áp, rung nhĩ tái phát, có tiền sử huyết khối. Liều warfarin dùng cho bệnh nhân nhiễm độc giáp thấp hơn bình thường vì có tăng độ thanh thải các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K. Thường cần liều warfarin cao hơn khi cường giáp giảm.

c. Suy tim do nhiễm độc giáp có thể là do nguyên nhân nhịp tim quá nhanh, do bệnh cơ tim hoặc cả hai. Dù cho nguyên nhân nào cũng cần phải điều trị cường giáp tích cực, khẩn trương. Điều trị nhịp tim nhanh do rung nhĩ bằng digoxin (phần trên). Tiêm tĩnh mạch furosemid là biện pháp điều trị có tính kinh điển. Nếu nhịp nhanh dường như là nguyên nhân chính gây suy tim thì phải thận trọng khi dùng thuốc chẹn β.

Bệnh cơ tim giãn do nhiễm độc giáp là hậu quả của nồng độ hormon giáp quá cao kéo dài tác động trực tiếp lên tim, bệnh có thể xảy ra ở bất cứ lứa tuổi nào. Tránh không dùng các thuốc chẹn β và thuốc chẹn kênh calci. Các biện pháp điều trị cấp cứu gồm làm giảm hậu gánh, lợi tiểu. Digoxin và các thuốc làm tăng co cơ khác (inotropic) đồng thời bệnh nhân được điều trị đạt bình giáp.

d. Cường giáp đờ đẫn (apathetic hyperthyrodism) có thể biểu hiện bằng đau thắt ngực. Điều trị nhằm trực tiếp vào chống cường giáp cũng như điều trị chống đau thắt ngực như thông thường. Thường có thể tránh được thủ thuật nong hoặc bắc cầu nối động mạch vành nhờ chẩn đoán và điều trị thích hợp.

3. Cơn giáp kịch phát hay cơn bão giáp

Ngày nay biến chứng này rất ít gặp, nó là dạng nhiễm độc giáp cực kỳ nặng, có thể xảy ra khi bệnh nhân bị stress nặng, phẫu thuật tuyến giáp hoặc điều trị iod phóng xạ. Bệnh nhân bị mê sảng, nhịp tim rất nhanh, nôn, ỉa chảy, mất nước và trong nhiều trường hợp có sốt rất cao. Tỷ lệ tử vong khá cao.

Điều trị bằng thuốc thiourea (ví dụ PTU 150- 250 mg mỗi 6 giờ hoặc methimazol 15- 25 mg mỗi 6 giờ). Sau 1 giờ cho iod dưới dạng dung dịch lugol (uống 10 giọt 3 lần/ngày) hoặc natri iodid (tiêm tĩnh mạch chậm 1g). Natri ipodat (uống 500mg/ngày), có thể có tác dụng nếu bắt đầu dùng 1 giờ sau liều thiourea đầu tiên. Cho propranolol liều tiêm tĩnh mạch 0,5- 2 mg mỗi

4 giờ hoặc uống 20- 120 mg mỗi 6 giờ (phải thận trọng khi có suy tim). Hydrocortison thường được dùng liều 50 mg mỗi 6 giờ, giảm liều nhanh khi tình trạng lâm sàng của bệnh nhân được cải thiện tốt. Tránh dùng aspirin vì nó gây tách T4 khỏi phức hợp gắn với globulin làm tăng nồng độ FT_4 trong máu. Chỉ điều trị ^{131}I hoặc phẫu thuật khi bệnh nhân đạt bình giáp.

4. Cường giáp và thai nghén

Tỷ lệ hiện mắc cường giáp (chủ yếu do bệnh Graves) ở phụ nữ có thai là khoảng 0,2%. Hiếm gặp bướu giáp do buồng trứng. Chẩn đoán có thể khó vì người có thai bình thường cũng có thể có nhịp tim nhanh, da ấm, sợ nóng, nhiều mồ hôi và sờ được tuyến giáp. Các xét nghiệm rất có giá trị: FT_4 tăng rõ rệt trong khi TSH bị ức chế. Tuy nhiên, có thể nhầm là TSH không bị ức chế hoàn toàn do một số phương pháp thử nhầm TSH với hCG. Mặc dù đa số phụ nữ có thai có tăng T_4 toàn phần nhưng giá trị lớn hơn 20 µg/dl chỉ gặp ở bệnh nhân cường giáp. T_3 gắn hạt nhựa thấp ở những phụ nữ có thai bình thường vì nồng độ TBG cao nhưng lại cao hoặc bình thường ở phụ nữ có thai bị nhiễm độc giáp. Thai nghén có thể có những tác dụng có lợi trên tình trạng nhiễm độc giáp do bệnh Graves nhờ làm giảm hiệu giá kháng thể và làm giảm FT_4 khi thai nghén tiến triển. Tuy nhiên, các nguy cơ ở người mẹ như cơn bão giáp, tiền sản giật, sản giật, suy tim sung huyết, sảy thai, và rau bong non lại tăng lên. Các nguy cơ thai chậm phát triển trong tử cung, đẻ non và nhiễm độc giáp thoáng qua ở trẻ sơ sinh cũng tăng lên do sự vận chuyển TSH-R Ab qua rau thai. Cường giáp ở phụ nữ có thai được điều trị bằng methimazol hoặc PTU liều nhỏ nhất có thể, cho phép còn cường giáp nhẹ vì bệnh nhân thường dung nạp tốt. Thuốc qua được rau thai và hiếm khi có thể gây tăng tiết TSH và gây bướu cổ ở thai nhi. Cho mẹ uống thêm hormon giáp cũng không ngăn chặn được suy giáp ở thai nhi vì T_4 và T_3 không qua rau thai. Nếu kiểm soát được cường giáp ở mẹ bằng liều nhỏ PTU (50- 150) mg/ngày) hoặc methimazol (5- 15 mg/ngày) thì rất hiếm khi gây suy giáp ở thai nhi. Chỉ tiến hành cắt tuyến giáp cho các phụ nữ có thai bị dị ứng hoặc kháng với thuốc giáp trạng (thường do không tuân thủ chế độ điều trị) hoặc người có bướu cổ rất to.

Chỉ có một lượng rất nhỏ PTU qua sữa mẹ nên việc cho trẻ bú mẹ là an toàn. Điều này không đúng lắm với methimazol do thuốc xuất hiện trong sữa mẹ với nồng độ cao hơn.

5. Bệnh da

Bệnh da là một biến chứng ít gặp của bệnh Graves, da bệnh nhân bị dày lên bất thường do sự lắng đọng của các glycosaminoglycans. Nó được biết đến dưới dạng "phù niêm trước xương chày" vì thường xuất hiện ở mặt trước dưới của cẳng chân, đôi khi có cả ở mu chân. Điều trị bằng bôi mỡ glucocorticoid (ví dụ fluocinolon) kèm băng bịt về đêm.

6. Tiên lượng

Bệnh Graves có thể tự ổn định và thậm chí có thể tự chuyển thành suy giáp nhưng thường là tiến triển nặng lên. Các biến chứng mắt, tim và tâm thần thường nặng hơn nhiều so với gầy sút và có thể không hồi phục cả sau khi điều trị. Suy cận giáp và liệt dây thanh âm vĩnh viễn là các nguy cơ của phẫu thuật cắt tuyến giáp. Bệnh nhân thường tái phát sau điều trị thuốc thiourea và cả sau điều trị ^{131}I hoặc cắt gần toàn phần tuyến giáp. Các bệnh nhân được điều trị cường giáp, các bệnh nhân nữ có nguy cơ lâu dài bị tử vong do bệnh tuyến giáp, bệnh tim mạch, đột quị và gãy xương đùi. Suy giáp sau điều trị cường giáp là phổ biến, có thể xảy ra trong vòng vài tháng tới nhiều năm sau điều trị iod phóng xạ hoặc cắt tuyến giáp gần toàn phần. Lồi mắt ác tính (malignant exophthalmos) có tiên lượng xấu trừ khi được điều trị tích cực.

VIÊM TUYẾN GIÁP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tuyến giáp sưng to, thường gây chèn ép ở thể cấp hoặc bán cấp. Tuyến giáp to, không đau ở thể mạn.
- Các xét nghiệm chức năng tuyến giáp rất thay đổi.
- Kháng thể kháng giáp trong huyết thanh thường dương tính.

Nhận định chung

Có thể phân loại viêm tuyến giáp như sau:

1. Viêm tuyến giáp mạn tính lympho bào (Hashimoto) do tự miễn
2. Viêm tuyến giáp bán cấp
3. Viêm tuyến giáp mủ
4. Viêm tuyến giáp Riedel.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Viêm tuyến giáp Hashimoto

Hay còn gọi là viêm tuyến giáp mạn lympho bào là dạng viêm tuyến giáp phổ biến nhất và có lẽ là bệnh tuyến giáp phổ biến nhất ở Mỹ. Bệnh có xu hướng có tính chất gia đình và gặp nhiều ở nữ hơn 6 lần so với nam giới. Tỷ lệ mắc bệnh tăng lên ở người ăn nhiều iod. Một số thuốc như amiodaron, alpha interferon, interleukin- 2, yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (granulocyte- colony stimulating factor) thường gây tự kháng thể tuyên giáp.

Tuyến giáp thường to lan tỏa, chắc và có nhân ở giai đoạn cuối. Khi chỉ to một thùy, không đối xứng thì phải nghi ngờ khả năng ung thư. Mặc dù bệnh nhân có thể có cảm giác vướng ở cổ nhưng thường không đau và không có tăng cảm giác đau. Khoảng 10% các trường hợp tuyến giáp bị teo, xơ hóa, đặc biệt ở phụ nữ lớn tuổi.

Các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng thường có tăng nồng độ các kháng thể kháng thyroglobulin (60%) và kháng tuyến giáp poroxydase (90%) lưu hành trong máu.

Thể viêm tuyến giáp cận lâm sàng là rất phổ biến, kết quả một nghiên cứu mổ tử thi hàng loạt thấy khoảng 40% nữ và 20% nam có viêm tuyến giáp ổ. Hiệu giá kháng thể kháng tuyến giáp thấp ở 13% nữ và 3% nam. Tuy nhiên, chỉ có 1% dân số có hiệu giá kháng thể lớn hơn 1: 6400.

Viêm tuyến giáp sau đẻ là một dạng của viêm tuyến giáp tự miễn, xảy ra sớm sau đẻ, thường kèm theo cường giáp thoáng qua và tiếp sau là suy giáp. Chức năng tuyến giáp sẽ phục hồi về bình thường ở đa số các bệnh nhân.

2. Viêm tuyến giáp bán cấp

Hay còn gọi là viêm tuyến giáp de Quervain, viêm tuyến giáp u hạt, viêm tuyến giáp tế bào khổng lồ, là bệnh khá phổ biến, diễn biến cấp tính, tuyến giáp thường sưng to, rất đau và bệnh nhân thường có nuốt khó. Đau cổ có thể lan lên tai, nếu không đau thì được gọi là "viêm tuyến giáp im lặng". Các triệu chứng có thể tồn tại hàng tuần hoặc hàng tháng và có thể đi kèm các dấu hiệu của nhiễm độc giáp và mệt mỏi khó chịu. Bệnh thường xuất hiện ở các phụ nữ trẻ và trung niên, nguyên nhân có thể do nhiễm virus. Tốc độ máu lắng rất cao và nồng độ kháng thể kháng tuyến giáp thấp giúp phân

biệt với các thể viêm tuyến giáp khác. Khả năng bắt giữ iod phóng xạ thấp giúp phân biệt với bệnh Graves. Chọc hút tìm thấy các tế bào khổng lồ đa nhân nhưng thường không nhất thiết phải thực hiện.

3. Viêm tuyến giáp sinh mủ

Là bệnh hiếm gặp, bệnh gây đau nhiều, nhạy cảm đau, sưng nề và đỏ ở vùng tuyến giáp. Nguyên nhân là do các vi khuẩn sinh mủ, bệnh thường nằm trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn toàn thân.

4. Viêm tuyến giáp Riedel

Viêm tuyến giápRiedel còn gọi là viêm tuyến giáp xơ hóa mạn tính, bướu giáp Riedel, viêm tuyến giáp cứng như gỗ, viêm tuyến giáp gỗ và viêm tuyến giáp xâm lấn. Bệnh thường gây suy giáp và có thể gây cả suy cận giáp. Đây là thể viêm tuyến giáp hiếm gặp nhất và gặp chủ yếu ở phụ nữ trung niên hoặc lớn tuổi. Tuyến giáp thường to không cân xứng, cứng như đá và dính vào các cơ quan vùng cổ gây nên các triệu chứng chèn ép và xâm lấn như khó nuốt, khó thở, khàn tiếng. Bệnh thường là một biểu hiện của hội chứng xơ hóa hệ thống đa ổ gồm xơ hóa sau phúc mạc, trung thất và đường mật.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

T_3 và T_4 gắn hạt nhựa thường rất cao ở bệnh nhân viêm tuyến giáp cấp hoặc bán cấp và bình thường hoặc thấp ở bệnh nhân viêm tuyến giáp mạn tính. Khả năng bắt giữ iod phóng xạ có đặc điểm là rất thấp lúc đầu (ở pha cường giáp) của viêm tuyến giáp bán cấp, cao và không đều ở viêm tuyến giáp mạn, thấp và có hình ảnh tuyến giáp nở to ở bướu Riedel. Tự kháng thể tuyến giáp thường thấy nhất ở viêm tuyến giáp Hashimoto nhưng cũng có thể thấy ở các thể viêm tuyến giáp khác. Mức TSH huyết thanh cao nếu tuyến giáp không tổng hợp đủ lượng hormon giáp.

Biến chứng

Ở thể viêm tuyến giáp sinh mủ, bệnh nhân có thể bị bất cứ biến chứng nào của nhiễm trùng; thể viêm tuyến giáp bán cấp hoặc mạn gây biến chứng do chèn ép vào các cơ quan vùng cổ gây khó thở và ở thể bướu giáp Riedel gây liệt dây thanh âm. Viêm tuyến giáp Hashimoto có thể gây suy giáp hoặc cường giáp thoáng qua. Đôi khi có thể xuất hiện bệnh Graves. Viêm tuyến giáp mạn có thể đi kèm với ung thư hoặc u lympho và phải cân nhắc đến chẩn đoán này trước một bệnh nhân có tuyến giáp to, không đau tiếp tục to

lên mặc dù đã được điều trị. Viêm tuyến giáp Hashimoto có thể đi kèm với bệnh Addison, suy cận giáp, đái tháo đường, thiếu máu ác tính, xơ gan mật, bạch biến và một số bệnh tự miễn khác.

Chẩn đoán phân biệt

Phải chẩn đoán phân biệt viêm tuyến giáp với tất cả các loại bướu cổ, đặc biệt nếu to nhanh. Khả năng bắt iod phóng xạ thấp và T_3, T_4 cao ở viêm tuyến giáp bán cấp và có giá trị để phân biệt. Viêm tuyến giáp mạn tính, đặc biệt nếu to không đều và có chèn ép vào tổ chức xung quanh có thể giống với ung thư và cả hai bệnh này có thể cùng tồn tại ở một tuyến giáp. Viêm tuyến giáp bán cấp hoặc viêm tuyến giáp sinh mủ có thể giống với các nhiễm trùng tại hoặc gần vùng cổ. Các xét nghiệm tự kháng thể tuyến giáp giúp chẩn đoán viêm tuyến giáp mạn lympho bào (Hashimoto) nhưng không đặc hiệu và cũng có thể dương tính ở các bệnh nhân có bướu cổ, ung thư tuyến giáp và nhiễm độc giáp mặc dù hiệu giá kháng thể thường cao hơn ở viêm tuyến giáp Hashimoto. Có thể phải làm sinh thiết để chẩn đoán.

Điều trị

A. Viêm tuyến giáp mủ

Điều trị kháng sinh và mổ dẫn lưu nếu sưng nề rõ.

B. Viêm tuyến giáp bán cấp

Tất cả là điều trị theo kinh nghiệm và phải kéo dài trong nhiều tuần. Bệnh thường hay tái phát. Thuốc được lựa chọn là aspirin làm giảm đau và giảm viêm. Điều trị triệu chứng nhiễm độc giáp bằng propranolol 10- 40 mg mỗi 6 giờ, điều trị suy giáp thoáng qua nếu có triệu chứng bằng thyroxin liều 0,05- 0,1 mg/ngày.

C. Viêm tuyến giáp Hashimoto

Nên cho levothyroxin liều thông thường 0,05- 0,2 mg/ngày nếu có suy giáp hoặc bướu cổ to. Nếu tuyến giáp to ít và bệnh nhân bình giáp (mức TSH bình thường) thì phải theo dõi thường xuyên vì có thể bị suy giáp về sau, thường là sau vài năm (xem phần suy giáp).

D. Bướu giáp Riedel

Thường phải cắt một phần tuyến giáp để làm giảm chèn ép, khi mổ có thể gặp khó khăn do tuyến giáp dính vào tổ chức xung quanh.

Tiên lượng

Tiến triển của nhóm bệnh này rất thay đổi. Viêm tuyến giáp bán cấp thường tự khỏi hoặc nặng lên và không có điều trị đặc hiệu. Bệnh có thể diễn biến âm ỉ nhiều tháng. Viêm tuyến giáp Hashimoto đôi khi có phối hợp với các bệnh tự miễn khác như đái tháo đường, bệnh Addison, thiếu máu ác tính. Tuy nhiên, nhìn chung thì viêm tuyến giáp Hashimoto có tiên lượng rất tốt vì bệnh hoặc ổn định trong nhiều năm hoặc tiến triển rất chậm tới suy giáp là biến chứng có thể điều trị được dễ dàng. Phụ nữ bị viêm tuyến giáp sau đẻ thường chức năng tuyến giáp sẽ trở về bình thường.

TUYẾN CẬN GIÁP

Hormon tuyến cận giáp có các tác dụng sinh lý chính sau đây:

1. Tăng cường hoạt động hủy xương (osteoclastic) với tăng phân phối calci và phospho vào máu.
2. Tăng cường tái hấp thu calci ở ống thận sau khi đã lọc qua cầu thận.
3. Ức chế ống thận hấp thu phospho và bicarbonat.
4. Kích thích tổng hợp 1,25- dihydroxycholecalciferol ở thận. Kết quả của tất cả các tác dụng này là làm tăng lượng calci ion hóa lưu hành trong máu.

Vitamin D là một hormon có tác dụng và cơ chế tổng hợp phức tạp. Cholecalciferol (vitamin D_3) được tổng hợp tại da từ 7-dehydrocholesterol dưới tác dụng của bức xạ tia cực tím. Để trở thành dạng hợp chất có tác dụng sinh học đầy đủ cần trải qua hai quá trình hydroxyl hóa liên tiếp: quá trình thứ nhất xảy ra ở gan tạo thành 25-hydroxycholecalciferol ($25[OH]D_3$) và qua trình thứ hai xảy ra ở thận tạo thành vitamin D có tác dụng sinh học, chuyển hóa mạnh nhất 1,25- dihydroxycholecalciferol ($1,25[OH]_2D_3$). Tác dụng chính của vitamin D là tăng cường hấp thu calci và phospho tại ruột.

SUY CẬN GIÁP VÀ GIẢ SUY CẬN GIÁP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Cơn co giật tetany, co rút tay chân, tê đau tay và môi, chuột rút các cơ và bụng, thay đổi tâm thần.

- Dấu hiệu Chvostek và hiện tượng Trousseau dương tính, răng và móng tay kém phát triển, đục thủy tinh thể.
- Calci huyết thanh thấp, phospho huyết thanh cao, phosphatase kiềm bình thường, thải trừ calci niệu giảm.
- Magnesi huyết thanh có thể thấp.

Nhận định chung

Chủ yếu gặp **suy cận giáp** sau mổ cắt tuyến giáp, và thường thoáng qua nhưng cũng có thể là vĩnh viễn. Cũng có thể gặp suy cận giáp sau mổ lấy adenoma cận giáp (để điều trị cường cận giáp tiên phát) do ức chế phần tuyến cận giáp bình thường còn lại và do tăng tái ngấm chất khoáng của các xương (hội chứng xương đói- hungry bone syndrome).

Suy cận giáp có thể là bệnh tự miễn (rất hiếm) và xuất hiện lẻ tẻ hoặc như là một phần của hội chứng tự miễn đa tuyến (polyglandular autoimmune syndrome- PGA typ I) hay còn được gọi là loạn dưỡng ngoại bì do nhiễm nấm candida đa tuyến nội tiết tự miễn (autoimmune polyendocrinophathy- candidiasis- ectodermal dystrophy- APECED). PGA typ I gặp ở trẻ nhỏ với ít nhất hai trong số các bệnh sau: nhiễm nấm candida, suy cận giáp và bệnh Addison. Các bệnh nhân còn có thể bị đục thủy tinh thể, viêm màng mạch nho, rụng tóc, bạch biến hoặc có bệnh tự miễn của tuyến giáp.

Suy cận giáp còn có thể do bất thường của bào thai (hội chứng DiGeorge) hoặc do hậu quả của tổn thương bởi các kim loại nặng (bệnh wilson, nhiễm hemosiderin do truyền máu, nhiễm sắc tố sắt mô, u hạt (granulomas), di căn ung thư hoặc nhiễm khuẩn.

Suy cận giáp chức năng có thể do thiếu hụt magnesi (kém hấp thu, nghiện rượu mạn tính) ngăn cản bài tiết PTH. Các triệu chứng mất nhanh khi điều chỉnh tình trạng thiếu magnesi máu. Rất ít gặp suy cận giáp sau tia xạ vùng cổ.

Giả suy cận giáp là một bất thường di truyền của mô đề kháng với PTH phối hợp với lùn, mặt tròn, béo phì, các xương đốt bàn tay và xương đốt bàn chân thứ tư ngắn, tạo xương lạc chỗ (ectopic bone formation) và chậm phát triển tâm thần. Các bệnh nhân không có hạ calci máu nhưng có cùng bất thường về kiểu hình được gọi là giả giả suy cận giáp (pseudpseudo-hypoparathyroidism).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Suy cận giáp cấp gây tetany với chuột rút cơ, kích thích, co rút bàn tay và co giật; bệnh nhân luôn có tê đau vùng quanh miệng, bàn tay và bàn chân. Các triệu chứng của bệnh mạn tính là ngủ lịm, thay đổi nhân cách, lo âu, nhìn mờ do đục thủy tinh thể và chậm phát triển tâm thần.

Khám thấy dấu hiệu Chvostek (co cơ mặt khi gõ vào dây thần kinh mặt ở phía trước tai) dương tính và có hiện tượng Trousseau (co rút cổ tay sau khi quấn băng ép). Có thể có đục thủy tinh thể, móng tay mỏng dễ gãy, da khô và có vảy, thỉnh thoảng có nhiễm nấm (nhiễm nấm daldida) và có thể rụng lông mày, có thể có tăng phản xạ gân xương sâu. Đôi khi có phù gai và tăng áp lực dịch não tủy. Nếu trẻ em bị bệnh thì răng của trẻ có thể bị sún.

B. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Phần lớn calci gắn với albumin do đó nên định lượng calci ion hóa hoặc calci được điều chỉnh theo albumin bằng công thức:

Ca^{2+} huyết thanh "điều chỉnh" = Ca^{2+} máu mg/dl + [0,8 x(4,0- albumin g/dl]

Calci huyết thanh thấp, phospho huyết thanh cao , calci niệu thấp, phospatase kiềm bình thường. Hormon cận giáp thấp. Nên định lượng magnesi huyết thanh vì magnesi huyết thanh thấp thường kèm theo calci máu thấp và có thể làm nặng thêm các triệu chứng và làm giảm chức năng (hormon) cận giáp.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp sọ thường hoặc chụp cắt lớp có thể thấy calci hóa các hạch thần kinh ở nền sọ. Tỷ trọng các xương tăng hơn so với bình thường.

D. Các xét nghiệm khác

Kiểm tra bằng đèn khe (slit-lamp) có thể phát hiện sớm đục thủy tinh thể bao sau. Điện tim thấy các khoảng QT kéo dài và sóng T bất thường.

Biến chứng

Tetany cấp có tiếng thở rít, đặc biệt nếu phối hợp với liệt dây thanh âm có thể gây tắc nghẽn hô hấp đòi hỏi phải mở khí quản. Các biến chứng của suy cận giáp mạn tính phụ thuộc nhiều vào thời gian bị bệnh. Các biến chứng có

thể phối hợp với các bệnh tự miễn như hội chứng Sprue, thiếu máu ác tính hoặc bệnh Addison. Ở những bệnh nhân bị bệnh kéo dài có đục thủy tinh thể và calci hóa hạch thần kinh ở nền sọ. Đôi khi thấy xuất hiện các triệu chứng của bệnh Parkinson. Các dây chằng cạnh cột sống có thể bị cốt hóa gây chèn ép các rễ thần kinh, có thể phải phẫu thuật để giải phóng chèn ép. Điều trị vitamin D và calci quá mức có thể gây sỏi thận và giảm chức năng thận.

Chẩn đoán phân biệt

Các triệu chứng của hạ calci máu có thể bị nhầm với chứng dị cảm, co rút cơ hoặc tetany nhiễm kiềm hô hấp, trong trường hợp này calci máu bình thường. Trên thực tế tăng thông khí có khuynh hướng làm nặng các triệu chứng của hạ calci máu. Hạ calci máu mạn tính có thể gây suy tim và bị nhầm với nhồi máu cơ tim và bệnh cơ tim thiếu máu (ischemic cardiomyopathy).

Đôi khi suy cận giáp bị chẩn đoán nhầm là động kinh không rõ nguyên nhân, múa vờn hoặc u não (vì có calci hóa ở não, co giật, nghẹt đĩa) hoặc hiếm hơn là nhầm với hen phế quản (do có tiếng rít và khó thở). Ở bệnh nhân có albumin máu thấp thường có calci máu thấp nhưng calci ion hóa thì bình thường.

Calci máu thấp cũng có thể do kém hấp thu calci, magnesi hoặc vitamin D. Bệnh nhân có thể không bị ỉa chảy. Một số thuốc như thuốc lợi tiểu quai, plicamycin, phenytoin, alendronat và foscarnets cũng có thể gây hạ calci máu. Ngoài ra bệnh nhân còn có thể bị hạ calci máu trong trường hợp truyền dịch tĩnh mạch quá nhanh hoặc do bị chelat vì truyền máu có nhiều citrat. Hạ calci máu thoáng qua thường xảy ra sau cắt tuyến cận giáp để điều trị cường cận giáp, ngoài ra còn gặp ở các bệnh nhân viêm tụy cấp. Một số bệnh nhân bị ung thư (đặc biệt là ung thư vú, tiền liệt tuyến) di căn xương lại có hạ calci máu thay vì tăng calci máu như dự đoán. Hạ calci máu với tăng phospho máu (giống suy cận giáp) gặp ở bệnh nhân toan máu nhưng cũng có thể do dùng các chế phẩm chứa lượng lớn phospho theo đường uống, tĩnh mạch hoặc đường trực tràng và do các u lympho hoặc bệnh leucemie có đáp ứng với điều trị hóa chất.

Hạ calci máu kèm theo tăng calci niệu có thể do một hội chứng có tính chất gia đình liên quan đến đột biến receptor cảm thụ calci, bệnh di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường. Những bệnh nhân này có PTH

máu bình thường khác với suy cận giáp, bệnh nhân có tăng calci niệu nên nếu điều trị bằng calci và vitamin D có thể gây calci hóa thận (nephrocalcinosis).

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu cơn cấp (tetany suy cận giáp)

Thường xảy ra sau phẫu thuật và đòi hỏi phải điều trị ngay lập tức:

1. Đảm bảo đường thở thông thoáng

2. Tiêm tĩnh mạch calci gluconat

Tiêm tĩnh mạch chậm 10- 20 ml dung dịch calci gluconat 10% cho tới khi hết tetany. Có thể truyền nhỏ giọt tĩnh mạch chậm 10 đến 50 ml calci gluconat 10% pha trong 1 lít dung dịch glucose 5% hoặc muối sinh lý. Điều chỉnh tốc độ dịch truyền để duy trì calci máu ở mức 8-9 mg/dl.

3. Uống calci

Nên cho muối calci càng sớm càng tốt để cung cấp 1- 2 g calci mỗi ngày. Dịch calci carbonat (titralac plus) 500 mg/5 ml có thể đặc biệt hữu ích, liều từ 1- 3 g calci/ngày. Calci citrat chứa 21% calci nhưng được hấp thu với tỷ lệ lớn hơn và ít gây tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa hơn.

4. Các chế phẩm vitamin D (bảng 9-10)

Nên bắt đầu điều trị vitamin D ngay khi điều trị calci đường uống. vitamin D_2 (ergocalciferol) là thuốc được lựa chọn để điều trị suy cận giáp mạn tính. Liều thường dùng thay đổi từ 25000 đến 150000 đơn vị/ngày. vitamin D_2 là một chế phẩm có tác dụng chậm và nếu có độc tính (làm tăng calci máu có thể điều trị được bằng bù dịch và prednison) sẽ tồn tại hàng tuần sau khi ngừng thuốc. Ergocalciferol thường có tác dụng ổn định calci máu hơn so với các chế phẩm có tác dụng ngắn hơn.

Dihydrotachysterol khởi phát tác dụng nhanh hơn và tác dụng mạnh hơn gấp ergocalciferol 3 lần. Liều duy trì hàng ngày thường là 0,125 đến 1 mg. Thuốc này đắt hơn nhiều so với vitamin D_2.

Chất chuyển hóa còn tác dụng của vitamin D, 1,25-dihydroxycholecalciferol (calcitriol) xuất hiện rất nhanh và độc tính nếu có sẽ không kéo dài. Nó được dùng nhiều trong điều trị calci máu thấp cấp với liều dao động từ 0,25 đến 4 µg/ngày.

Mặc dù giá thành cao nhưng calcitriol đang được dùng ngày càng nhiều để điều trị calci máu thấp mạn tính. Liều điều trị bắt đầu là 0,25 µg/ngày uống vào buổi sáng rồi tăng liều dần để đạt calci máu trở về gần bình thường. Thường phải dùng đến liều 0,5 đến 2 µg/ngày.

Calcifediol (25- hydroxyl vitamin D_3) là một lựa chọn điều trị khác. Khởi phát tác dụng và thời gian tác dụng của thuốc ở mức trung gian. Liều khởi đầu thường là uống 20 µg/ngày.

Bảng 9 - 10. các chế phẩm vitamin D dùng trong điều trị suy cận giáp[1]

Tên	Hàm lượng	Dạng thuốc	Liều dùng/ngày	Thời gian hết độc tính
Ergocalciferol (Ergosterol vitamin D_2)	40.000 đơn vị USP/mg	Nang 25.000 và 50.000 đơn vị, dung dịch 8.000 đơn vị/ml	25.000 - 200.000 đơn vị	6 - 18 tuần
Dihydrotachysterol (Hytakerol)	120.000 đơn vị USP/mg	Viên nén 0,125; 0,2 và 0,4 mg	0,2 - 1 mg	1 đến 3 tuần
Calcifediol (Calderol)		Nang 20 và 50µg	20 - 200µg	3 đến 6 tuần
Calcitriol (Rocaltrol)		Nang 0,25 và 0,5 µg	0,25 - 4µg	1/2 đến 2 tuần

[1] Được phép trích của Greenspan FS, Baxter JD từ Basic & Clinical Endocrinology, xuất bản lần thứ 4, Appleton & Langle, 1994.

5. Magnesi

Nếu bệnh nhân có cả giảm magnesi máu (nghiện rượu kéo dài, suy dinh dưỡng, mất magnesi qua thận, do dùng một số thuốc như cisplatin...) thì cần phải được điều chỉnh để điều trị calci máu thấp có hiệu quả. Trường hợp cấp tính thì tiêm tĩnh mạch $MgSO_4$ 1 đến 2 g mỗi 6 giờ, còn trường hợp phải điều trị kéo dài thì có thể cho viên oxid magnesi 600 mg 1 đến 2 viên/ngày hoặc cho chế phẩm có kết hợp cả calci và magnesi (ví dụ dolomite).

6. Ghép mô tuyến cận giáp trong số các mô đã bị loại bỏ được bảo quản lạnh có thể phục hồi calci máu trở về bình thường ở khoảng 23% trường hợp.

B. Điều trị duy trì

Mục đích nhằm duy trì calci máu dao động ở mức hơi thấp nhưng không có triệu chứng (8- 8.6 mg/dl). Mức này sẽ giảm thiểu khả năng bệnh nhân bị tăng calci niệu và đảm bảo việc điều trị nằm trong giới hạn an toàn, chống lại việc dùng quá liều gây tăng calci máu mà nếu xảy ra sẽ gây tổn thương vĩnh viễn chức năng thận. Tiếp tục cho các chế phẩm calci (1- 2g/ngày) và vitamin D (như phần trên). Phải theo dõi đều đặn calci máu (ít nhất là mỗi 3 tháng). Cũng cần theo dõi cả calci niệu nhờ định lượng "vết" nước tiểu ("spot" urine determination) và giữ calci niệu dưới mức 30 mg/dl nếu có thể.

Chú ý: cần thận trọng khi cho các bệnh nhân calci máu thấp dùng các thuốc phenothiazin vì có thể gây các triệu chứng ngoại tháp. Nên tránh dùng thuốc furosemid vì có thể làm thúc đẩy calci máu thấp hơn nữa.

Tiên lượng

Bệnh nhân có tiên lượng tốt nếu được chẩn đoán sớm và điều trị đúng nguyên tắc. Những thay đổi ở răng, đục thủy tinh thể và calci hóa ở não đều tồn tại vĩnh viễn. Cần phải kiểm tra định kỳ các chất trong máu (blood chemical) vì những thay đổi nồng độ calci máu đột ngột có sự điều chỉnh kế hoạch điều trị. Calci máu cao xuất hiện ở các bệnh nhân suy cận giáp đã được điều trị có xu hướng ổn định có thể là một biểu hiện của bệnh Addison.

CƯỜNG CẬN GIÁP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Bệnh nhân thường không có triệu chứng, được phát hiện qua làm xét nghiệm
- Sỏi thận, đái nhiều, tăng huyết áp, táo bón, mệt mỏi, thay đổi tâm thần
- Đau xương; hiếm hơn tổn thương nang trong xương và gãy xương bệnh lý
- Tăng calci huyết thanh và nước tiểu, phospho niệu cao, phospho huyết thanh bình thường hoặc thấp, phosphatase kiềm bình thường hoặc tăng
- Hormon cận giáp tăng: PTH

Nhận định chung

Cường cận giáp nguyên phát là bệnh được biết đến ngày càng nhiều, chiếm tỷ lệ 0,1% các bệnh nhân tuổi trưởng thành. Bệnh có thể thấy ở bất kỳ lứa tuổi nào nhưng thường gặp ở người trên 50 tuổi và tỷ lệ nữ cao hơn nam 3 lần.

Bệnh do tăng bài tiết hormon cận giáp mà nguyên nhân thường là adenoma của tuyến cận giáp, ít gặp hơn là do tăng sản tuyến, hiếm gặp do ung thư biểu mô tuyến. Kích thước adenoma tuyến cận giáp tương ứng với nồng độ hormon tuyến trong huyết thanh. Khó phân loại adenoma tuyến cận giáp với tăng sản tuyến khi khám tuyến cận giáp đơn độc.

Adenoma hoặc tăng sản tuyến có thể có liên quan (vào khoảng 5%) và có thể là một phần của đa u tuyến nội tiết typ 1, 2a và 2b (MEN typ 1; 2b và 2b) (xem bảng 9-16).

Cường cận giáp gây bài tiết quá mức calci và phospho qua thận, dẫn đến tạo thành sỏi ở đường tiết niệu. Ít nhất có tới 5% sỏi thận là do bệnh này. Calci hóa lan tỏa nhu mô thận ít gặp hơn. Tiêu xương mạn tính do tăng PTH quá mức có thể gây ra mất khoáng lan tỏa gẫy xương, bệnh lý, hoặc tổn thương xương dạng nang (viêm xương xơ và nang hóa).

Trong suy thận mạn, tăng phosphat máu và giảm sản xuất 1,25 $(OH)_2$ D_3 ở thận dẫn đến giảm calci ion hóa, làm tuyến cận giáp bị kích thích (cường cận giáp thứ phát) và có thể to ra trở nên tự động (cường cận giáp thứ ba). Bệnh lý xương trong trường hợp này được gọi là loạn dưỡng xương do thận. Ngoài ra có thể đái nhiều. Tăng calci máu thường xuất hiện sau ghép thận nhưng sau đó giảm đi một cách tự nhiên.

Ung thư biểu mô cận giáp là nguyên nhân hiếm gặp gây cường loạn giáp.

Những bệnh nhân có tăng calci máu nặng thường là do nguyên nhân này.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Tăng calci máu thường được phát hiện tình cờ qua xét nghiệm máu. Nhiều bệnh nhân thường không có triệu chứng. Adenoma cận giáp thường nhỏ và ở sâu nên hầu như không sờ thấy trên lâm sàng. Khi sờ thấy một khối thì đó lại là nhân của tuyến giáp.

Bệnh nhân thường phàn nàn thấy khó chịu ở bụng, ở xương, sỏi thận, mệt mỏi. Các triệu chứng xếp theo nhóm như sau:

1. Biểu hiện ở xương: khoảng 1,4% các bệnh nhân cường cận giáp có bệnh lý ở xương gồm viêm xương xơ và nang hóa (orteitus fibrosa cystica); có thể gây ra các "bướu nâu" và các nang xương hàm, hoặc gẫy xương bệnh lý. Nhiều bệnh nhân đau xương, đau khớp, giảm tỷ trọng xương đặc biệt là ở phần vỏ xương (hay gặp ở xương bàn tay và xương chậu).

2. Biểu hiện đường tiết niệu: có thể đái nhiều, uống nhiều do tăng calci máu. Sỏi calci ở thận chiếm 18% các bệnh nhân mới được phát hiện cường cận giáp tiên phát. Nhiễm calci thận và suy thận có thể xảy ra.

3. Biểu hiện của tăng calci máu: tăng calci máu nhẹ thường không có triệu chứng. Trong các trường hợp nặng có các triệu chứng: khát nước, chán ăn, buồn nôn, nôn. Ngoài ra có thể táo bón, mệt mỏi, thiếu máu, sút cân, tăng huyết áp khoảng 3% có viêm tụy. Một số bệnh nhân có triệu chứng chủ yếu là rối loạn thần kinh cơ: yếu cơ, chóng mệt mỏi hoặc dị cảm. Các triệu chứng khác có thể gặp là trầm cảm, giảm khả năng làm việc trí óc, nhu cầu ngủ tăng lên. Tăng calci máu nặng gây ngứa, loạn thần thăm chí hôn mê. Calci có thể lắng đọng ở giác mạc (tạo vệt sừng hóa) hoặc ở mô mềm.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Calci huyết thanh > 10,5 mg dl là tiêu chuẩn xác nhận cường cận giáp nguyên phát (định lượng theo albumin huyết thanh).

Trong trường hợp tăng protid máu, calci huyết thanh toàn phần có thể tăng lên nhưng lượng calci ion hóa là bình thường; trong cường cận giáp nguyên phát, calci ion hoa luôn luôn tăng. Phospho huyết thanh thường thấp (<2,5mg dl). Calci niệu có thể tăng hoặc bình thường (trung bình là 250 mg g creatinin). So với mức độ tăng calci máu thì calci niệu thường là tăng ít. Mất phospho qua mức, qua đường niệu dẫn đến phospho huyết thanh thấp (25% trường hợp) hoặc ở giới hạn thấp của bình thường (cường cận giáp thứ phát do suy thận thì phospho huyết thanh tăng). Phosphatase kiềm chỉ tăng khi có tổn thương ở xương. Clo và acid uric có thể tăng. Nồng độ hormon PTH tăng khẳng định chẩn đoán. Phương pháp định lượng hormon bằng phong xạ miễn dịch dùng 2 kháng thể khác nhau để nhận biết phân tử toàn vẹn ở hai vị trí khác nhau: amin tận và carboxyl tận. Định lượng phong xạ miễn dịch (IRMA) có độ đặc hiệu và độ nhạy cao; nhờ nó mà dễ dàng phân biệt được cường cận giáp nguyên phát với các nguyên nhân khác gây tăng calci máu.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Một nhà phẫu thuật có kinh nghiệm thăm dò vùng cổ dù có hay không có hình ảnh X quang định vị trước đều đạt kết quả như nhau trong việc nhận biết adenoma cận giáp. Nên làm chẩn đoán ghi hình khu trú trước mổ đối với những người bệnh đã mổ vùng cổ trước đó. Cần thực hiện hai phương tiện thăm dò khác nhau để làm giảm hình ảnh dương tính giả.Vì các tuyến cận giáp hiếm khi lớn hơn 1,5 cm đường kính (thường nhỏ hơn nhiều) nên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước phẫu thuật thường không có kết quả. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh bao gồm siêu âm, CT, MRI và chụp nhấp nháy MIBI bằng Tc-99m. Độ chính xác của mỗi kỹ thuật phụ thuộc vào trang thiết bị và người thực hiện. Với adenoma cận giáp, chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI) và chụp nhấp nháy MIBI bằng Tc-99 có độ nhạy cao hơn siêu âm. Đối với tăng sản tuyến cận giáp trạng, tất cả các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh có độ nhạy khoảng 70- 80%, siêu âm có độ đặc hiệu thấp nhất. Qua siêu âm hoặc MRI, các nhân nhỏ lành tính của tuyến giáp được phát hiện tình cờ ở gần một nửa các bệnh nhân cường cận giáp.

Hình ảnh X quang xương thường bình thường và không bắt buộc phải làm để chẩn đoán cường cận giáp. Có thể thấy hình ảnh mất khoáng tiêu xương dưới cốt mạc (đặc biệt ở mặt quay xương ngón tay), mất lá răn ở răng, có nang hóa ở các xương, xương sọ có các hang nhỏ (hình ảnh muối tiêu), gãy xương bệnh lý. Đôi khi thấy hình ảnh calci hóa sụn khớp.

Bệnh nhân có loạn dưỡng xương do thận, có thể có calci hóa tổ chức khác nữa như là mô mềm và quanh khớp. Các bệnh nhân này có thể có những thay đổi trên X quang xương như loãng xương, viêm xương xơ hóa hoặc xơ cứng xương, xơ cứng thân đốt sống.

Biến chứng

Gẫy xương bệnh lý gặp nhiều, nhất là ở phụ nữ. Nhiễm trùng đường tiết niệu do sỏi và do tắc nghẽn có thể dẫn tới suy thận và tăng urê máu. Nếu nồng độ calci huyết thanh tăng nhanh sẽ dẫn đến rối loạn ý thức, suy thận, lắng đọng calci khắp các mô mềm. Loét tiêu hóa, viêm tụy có thể khó điều trị trước khi phẫu thuật cận giáp. Bệnh có thể phối hợp với u tiết insulin hoặc tiết gastrino và u tuyến yên trong hội chứng đa u tuyến nội tiết typ I (MEN typ I). Cường cận giáp có thể gây biến chứng giả cả trước và sau phẫu thuật cắt bỏ u cận giáp. Nếu trong thời gian thai nghén có tăng calci máu thì sẽ gây hạ calci máu ở trẻ sơ sinh.

Trong cường cận giáp thứ phát do suy thận, nồng độ calci và phospho huyết thanh tăng cao gây vôi hóa lan tỏa ở da, ở các mô mềm, động mạch dẫn đến thiếu máu, hoại tử, gây đau, hoại tử da, loạn nhịp tim, suy hô hấp.

Nồng độ calci và phospho lúc này không tương quan với mức độ nhiễm vôi nhưng thường gặp calci (mg/dl) x phospho (mg/dl) > 70%.

Chẩn đoán phân biệt

1. Giả tăng calci máu: kết quả xét nghiệm tăng calci máu có thể là do sai sót của phòng xét nghiệm hoặc do thời gian garô lấy máu lâu quá và luôn cần làm lại xét nghiệm. Tăng calci máu có thể do tăng protein máu (như trong mất nước) nên đo calci huyết thanh theo albumin.

2. Tăng calci máu do các u ác tính: nhiều u ác tính (ung thư vú, phổi, tụy, tử cung, thận) có thể gây tăng calci máu. Trong một số trường hợp (nhất là ung thư biểu mô vú) hay có di căn xương. Các ung thư khác dù chưa thấy di căn xương nhưng calci máu tăng là do các khối u này bài tiết ra PTHrP (parathyroid hormone- related protein) đây là một loại protein có cấu trúc tương tự như PTH bậc 3. PTHrP cũng gây ra hủy xương và tăng calci máu như PTH Triệu chứng lâm sàng của tăng calci máu do ung thư giống hệt trong cường cận giáp. Phospho máu thấp nhưng nồng độPTHcũng thấp (định lượng theo phương pháp IRMA).

Đa u tủy xương là nguyên nhân thường gặp của tăng calci máu ở người già. Nhiều bệnh máu ác tính cũng có tăng calci máu như bệnh bạch cầu mono, bệnh bạch cầu lympho T, u lympho Burkitt. Đa u tủy xương gây rối loạn chức năng thận dẫn đến tăng nồng độ carboxyl tận của PTH làm nhầm với cường cận giáp thực sự nếu dùng phương pháp định lượng carboxyl tận của PTH này. Điện di protein trong máu và nước tiểu kết hợp với sinh thiết tủy xương sẽ thiết lập chẩn đoán.

3. Bệnh sarcoid và các bệnh u hạt khác. Trong bệnh u hạt, đại thực bào và các tế bào khác có khả năng tổng hợp 1,25 dihydroxy cholecalciferol. Do vậy, tăng calci máu có thể gặp ở những bệnh nhân bị lao, bị bệnh sarcoid, nhiễm độc berylli, nhiễm histoplasma, nhiễm nấm coccidiomycos, bệnh phong và thậm chí cả u hạt của vật lạ. Trong các bệnh này, tăng hấp thu calci ở ruột và tăng calci niệu hay gặp hơn là tăng calci máu, tăng nồng độ 1,25 dihydroxycholecalciferol huyết thanh.

4. Sử dụng calci hoặc vitamin D:sử dụng lượng lớn calci (thường dùng dưới dạng các chất kháng acid) hoặc vitamin D, có thể gây tăng calci máu và

calci máu lại trở về bình thường khi ngừng sử dụng. Nếu calci máu vẫn tăng sau khi ngừng sử dụng các chế phẩm trên thì cần phải lưu ý xem có cường cận giáp kết hợp không.

Trong trường hợp ngộ độc vitamin D, bệnh nhân có thể đã dùng số lượng lớn vitamin D mà không có lý do rõ ràng, vì vậy cần phải kiểm tra tất cả các thuốc của bệnh nhân. Trong trường hợp này, tăng calci máu có thể kéo dài vài tuần. Định lượng 25 hydroxycholecalciferol là có ích để xác định chẩn đoán. Nếu tăng calci máu nặng thì cần thiết phải điều trị bằng glucocorticoid trong thời gian ngắn.

5. Tăng calci máu và giảm calci niệu mang tính gia đình là bệnh lành tính, dễ nhầm với cường cận giáp nhẹ. Bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi giảm calci niệu (thường < 50 mg/24 giờ), tăng magnesi máu với các mức độ khác nhau, PTH bình thường hoặc tăng nhẹ. Ở những bệnh nhân này, calci máu không trở về bình thường sau khi đã cắt bỏ tuyến cận giáp bán phần, vì vậy không nên phẫu thuật cắt cận giáp. Đây là bệnh có tiên lượng tốt và dễ chẩn đoán dựa vào tiền sử gia đình và xác định hệ số thanh thải calci trong nước tiểu.

6. Suy thượng thận: tăng calci máu thường gặp trong bệnh Addison không được điều trị. Cơ chế bệnh còn chưa biết. Có thể một phần được giải thích như sau: bệnh Addison không điều trị thì dễ bị mất nước, cô đặc máu làm protid máu tăng dẫn đến calci máu tăng. Vì vậy, người ta thường thấy tăng calci máu toàn phần, hiếm khi gặp tăng calci ion hóa.

7. Cường giáp: tăng hủy xương là nét đặc biệt của nhiễm độc giáp, có thể gây tăng calci máu nhẹ.

8. Các nguyên nhân khác: các nguyên nhân khác được ghi trong bảng 9-9. Tăng calci máu trung bình đôi khi gặp ở bệnh nhân dùng lợi tiểu thiazid hoặc lithium. Những bệnh nhân này có calci máu cao mà nồng độ PTH không phù hợp. Bất động lâu trên giường cũng có thể gây tăng calci máu, nhất là ở trẻ em, thiếu niên và những bệnh nhân bị bệnh xương paget xương tiến triển. Tăng calci máu nhẹ cũng thường gặp ở những bệnh nhân bị bệnh cấp tính nặng đang nằm khoa điều trị tích cực.

Điều trị

A. Điều trị ngoại khoa

Cắt bỏ tuyến cận giáp được khuyên làm với những bệnh nhân cường cận giáp có triệu chứng, có sỏi thận hoặc có bệnh lý xương. Dường như những

bệnh nhân không triệu chứng có thể được chỉ định điều trị ngoại khoa với các lý do sau:

1. Calci huyết thanh vượt quá giới hạn trên của bình thường là 1 mg/dl và calci niệu trên 50 mg/24 giờ.

2. Calci niệu vượt quá 400 mg/ 24 giờ.

3. Tỷ trọng xương dưới mức bình thường trên 2 độ lệch chuẩn.

4. Tuổi bệnh nhân tương đối trẻ, dưới 50- 60 tuổi.

5. Khó đảm bảo theo dõi điều trị nội khoa.

Cắt bỏ adenoma cận giáp là cách chữa có kết quả. Có thể có nhiều u, vì vậy nên thăm dò vùng cổ và cả hai bên. Tuyến cận giáp ít khi vượt quá số lượng bình thường (5 tuyến hoặc nhiều hơn nữa) và cũng ít khi lạc chỗ (như nằm lạc chỗ trong tuyến giáp, ở bao động mạch cảnh, ở trung thất).

Tăng sinh tuyến cận giáp thường gặp trong suy thận mạn và được điều trị tốt nhất bằng cắt bỏ cận giáp bán phần, đặt kẹp bấm kim loại đánh dấu vị trí của nhu mô cận giáp còn lại.

Sau phẫu thuật, bệnh nhân có thể có triệu chứng dị cảm, thậm chí cơn tetany thoáng qua do calci máu hạ xuống với tốc độ nhanh mặc dù calci máu chỉ hạ tới giới hạn bình thường. Vì vậy cần theo dõi calci và albumin máu thường xuyên sau phẫu thuật. Định lượng PTH huyết thanh ngay sau phẫu thuật là không có tác dụng và có thể gây nhầm lẫn. Nhiễm độc giáp thoáng qua có thể xuất hiện sau phẫu thuật.

Chú ý: hạ calci máu sau phẫu thuật có thể cần phải sử dụng nhiều calci và vitamin D tác dụng ngắn, nên bổ sung muối magnesi.

B. Điều trị nội khoa

Tăng calci máu được điều trị bằng bù dịch nhiều nếu không có chống chỉ định. Tăng calci máu nặng phải nằm viện truyền dung dịch muối sinh lý tĩnh mạch (xem chương 4). Các biphosphonat như là pamidronat và alendronat là những chất ức chế mạnh sự hủy xương, có thể dùng để điều trị tăng calci máu tạm thời trong cường cận giáp trạng, trong ung thư hoặc bất động lâu ngày. Các thuốc này có thể làm giảm đau xương ở những bệnh nhân ung thư vú hoặc ung thư tiền liệt tuyến di căn. Pamidronat với liều 30- 90 mg pha trong dịch muối sinh lý truyền tĩnh mạch 4 giờ- 12 giờ. Pamidronat làm hạ calci máu dần dần trong vài ngày và kéo dài hàng tuần tới hàng tháng. Các biphosphonat khác như là alendronat có thể dùng đường uống nhưng sử

dụng lâu dài điều trị cường cận giáp mạn tính thì chưa được nghiên cứu. Thường sử dụng các biphosphomat này cho bệnh nhân cường cận giáp nặng chuẩn bị phẫu thuật. Bệnh nhân cường cận giáp nhẹ, không có triệu chứng lâm sàng, được theo dõi nội khoa cẩn thận. Khuyên các bệnh nhân này tăng cường hoạt động, tránh tĩnh tại và uống nhiều nước, tránh dùng lợi tiểu thiazid, vitamin D, vitamin A, các thuốc và các thức ăn chứa calci. Nên kiểm tra calci và albumin huyết thanh 2 lần/năm kiểm tra chức năng thận và calci niệu 1 lần/ năm, đo tỷ trọng xương 1- 2 năm/lần.

Những phụ nữ đã mãn kinh nên dùng estrogen thay thế. Các bệnh nhân tăng calci máu thì tránh dùng digitalis vì họ nhạy cảm với các ảnh hưởng độc của thuốc, có thể dùng propranolol điều trị các rối loạn tim mạch do tăng calci máu. Liệu pháp glucocorticoid không có hiệu quả trong điều trị tăng calci máu.

Trong suy thận, điều trị dự phòng loạn dưỡng xương gây ra bởi cường cận giáp thứ phát bằng cách tránh để tăng phospho máu, có thể dùng calci acetat trong bữa ăn để gắn với phospho. Sau khi lọc máu sử dụng calcitriol đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch cũng ngăn chặn được tăng sản cận giáp trong suy thận (xem chương 5).

Tiên lượng

Bệnh nhân tăng calci máu nhẹ hoàn toàn không có triệu chứng lâm sàng thì có thể theo dõi và điều trị nội khoa, không ảnh hưởng đến đời sống, tiến triển bệnh có thể nhẹ đi hoặc nặng lên. Phẫu thuật cắt bỏ các adenoma cận giáp nhìn chung là khỏi bệnh lâu dài. Bệnh nhân đa u tuyến nội tiết (MEN typ I) được phẫu thuật cắt bỏ tuyến cận giáp bán phần, có thể khỏi bệnh trong thời gian dài nhưng cường cận giáp thường tái phát.

Bệnh khỏi tự nhiên do hoại tử trong khối u cũng gặp nhưng cực kỳ hiếm. Bệnh lý xương sẽ khỏi, ngay cả khi đã có biến dạng xương và gẫy xương, nếu khối u cận giáp được phẫu thuật thành công. Sự xuất hiện viêm tụy làm tăng tỷ lệ chết. Viêm tụy cấp có thể khỏi khi điều trị tốt tăng calci máu; trái lại viêm tụy bán cấp và mạn tính có khuynh hướng tồn tại. Tổn thương thận nặng có thể tiến triển ngay cả sau khi đã cắt bỏ adenoma cận giáp. Ung thư biểu mô cận giáp có khuynh hướng xâm lấn tại chỗ và đôi khi di căn, phẫu thuật cắt bỏ nhiều lần có thể kéo dài cuộc sống. Theo dõi điều trị nội ngoại khoa tích cực có thể đưa đến kết quả 85% bệnh nhân sống tới 5 năm và 57% bệnh nhân sống tới 10 năm.

BỆNH XƯƠNG DO CHUYỂN HÓA

Thuật ngữ "bệnh xương do chuyển hóa" nghĩa là những yếu tố gây giảm lan tỏa tỷ trọng xương (thiểu sản xương) và giảm sức bền của xương. Phân loại theo mô bệnh học gồm loãng xương (thường gặp: giảm cả chất khoáng và chất cơ bản) và nhuyễn xương (ít gặp: chỉ giảm chất khoáng, còn chất cơ bản xương vẫn nguyên vẹn).

LOÃNG XƯƠNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Từ không có triệu chứng cho tới đau lưng nặng.
- Gẫy xương tự nhiên thường được phát hiện một cách tình cờ trên phim X quang, giảm chiều cao cơ thể.
- Nồng độ PTH, 25 $(OH)_2$ D_2, calci, phospho và phosphatase kiềm trong huyết thanh thường bình thường.
- Mất chất khoáng, chủ yếu là ở cột sống, xương hông và khung chậu.

Nhận định chung

Loãng xương là bệnh xương do chuyển hóa thường gặp nhất ở Mỹ và là nguyên nhân của hàng trăm nghìn các trường hợp gẫy xương hàng năm. Tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ chết gián tiếp do bệnh còn rất cao. Vì thế thông thường của bệnh có biểu hiện lâm sàng rõ từ tuổi trung niên trở nên và cũng vì nữ giới bị bệnh nhiều hơn nam giới nên bệnh có thể còn được gọi là loãng xương sau mãn kinh. Bệnh được đặc trưng bởi số lượng xương giảm tới mức không còn khả năng duy trì được cấu trúc vẹn toàn của khung xương. Tốc độ tạo xương bình thường, trái lại tốc độ hủy xương tăng lên. Mất các bè xương nhiều hơn mất tổ chức đặc xương, điều này giải thích cho đặc trưng cơ bản của bệnh như gẫy xẹp cột sống, gẫy cổ xương đùi, gẫy đầu dưới xương quay. Các xương khoáng hóa vẫn bình thường.

Bệnh tạo xương bất toàn (xem chương 18 tập 1)

Là bệnh do đột biến lớn của gen mã hóa collagen typ I, là loại collagen chủ yếu cấu tạo xương, gây ra loãng xương nặng. Gẫy xương tự nhiên xuất hiện ngay cả khi còn ở trong tử cung hoặc lúc còn ấu thơ. Thường gặp thể đột biến nhẹ hơn của gen mã hóa collagen typ I, gây xáo trộn collagen dễ bị suy sinh dục và loãng xương.

Nguyên nhân

Nguyên nhân của loãng xương được trình bày ở bảng 9-11.

Bảng 9- 11. Phân loại các nguyên nhân của loãng xương[1, 2]

Thiếu hụt hormon	Bệnh di truyền đột biến về tổng hợp chất tạo keo typ I
Estrogen ở nữ	Đột biến về tổng hợp chất tạo keo typ I
Androgen ở nam	Bệnh tạo xương bất toàn
Thừa hormon	Loãng xương ở người trưởng thành
Hội chứng Cushing hoặc do	Hội chứng Ehlers Danlos
sử dụng glucocorticoid	Hội chứng Marfan
Nhiễm độc giáp	Homocystin niệu
Cường cận giáp	Các nguyên nhân khác
Sử dụng quá nhiều vitamin D	Đái tháo đường
Bất động	Suy dinh dưỡng
Thuốc lá	Protein năng lượng
Bệnh ác tính, đặc biệt là đa u tủy xương	Bệnh gan
Vô căn hoặc do lão hóa	Viêm khớp dạng thấp
	Điều trị heparin
	Thiếu vitamin C
	Thiếu đồng
	Loãng xương ở thiếu niên
	Bệnh tế bào bán hệ thống nghiện rượu.

[1] Trích có sửa đổi từ Fitz gerald PA: Hardbook of chinical

[2] Endocrinology, 2nd ed. Appleton & Lange, 1992. Xem bảng 9-12 về nguyên nhân của nhuyễn xương.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Loãng xương thường thấy không có triệu chứng gì cho tới khi bị gẫy xương. Có thể có các triệu chứng đau lưng với các mức độ khác nhau, gẫy xương tự nhiên, xẹp đốt sống. Chiều cao cơ thể giảm đi.

B. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Calci, phospho và PTH huyết thanh bình thường, phosphatase kiềm thường bình thường nhưng cũng có thể tăng nhẹ, đặc biệt là sau gẫy xương.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Vị trí mất khoáng chủ yếu ở cột sống và khung chậu, đặc biệt là ở cổ và đầu xương đùi, mất khoáng ít hơn ở xương sọ và các ngọn chi. Nhìn chung, cột sống bị dồn ép lại. Đo tỷ trọng xương cho phép phát hiện được sự thiếu sản xương ở những người có nguy cơ cao và cho phép đánh giá đáp ứng với điều trị. Đo tỷ trọng cắt lớp cột sống có độ chính xác cao, và hình ảnh rõ. Đo độ hấp thu tia X đối ngẫu năng lượng (dual energuy X- ray absorption metry-DEXA) có thể xác định tỷ trọng của bất kỳ xương nào; đây là kỹ thuật chính xác và lượng tia xạ không đáng kể.

Chẩn đoán phân biệt

Loãng xương có nhiều nguyên nhân (bảng 9-1). Ngoài ra, thiểu sản xương và gẫy xương còn có thể do nhuyễn xương (xem phần sau) và do những khối u tân tạo ở tủy xương như là u tủy, di căn xương của các bệnh ung thư. Chụp ký xạ cắt lớp, MRI và sinh thiết xương là cần thiết để chẩn đoán phân biệt vì những tình trạng này có thể cùng tồn tại.

Điều trị

A. Điều trị đặc hiệu

Có vài hướng điều trị, nhưng mỗi bệnh nhân có một chế độ điều trị riêng.

1. Hormon sinh dục: phụ nữ có suy sinh dục nên điều trị estrogen thay thế (xem liệu pháp thay thế hormon) hoặc dùng raloxifen (xem phần dưới). Nam giới có suy sinh dục được điều trị bằng testosteron (xem chương suy sinh dục nam).

2. Biphosphonat: các thuốc thuộc nhóm này có tác dụng tương tự nhau, nó ức chế các hủy cốt bào gây hủy xương (gây các hủy cột bào). Thuốc có hiệu quả điều trị: loãng xương, cường cận giáp đau xương và tăng calci máu do ung thư. Thuốc được lựa chọn để điều trị triệu chứng xương do bệnh Paget. Chỉ được uống thuốc với nước lọc và dùng ít nhất là 30 phút trước khi ăn, uống calci, thuốc kháng acid và một số thuốc khác vì ảnh hưởng tới sự hấp thu của biphosphonat tại ruột.

Alendronat với liều uống 10 mg/ngày có hiệu quả làm tăng tỷ trọng xương và giảm nguy cơ gẫy xương. Thuốc có thể gây viêm thực quản nhất là những bệnh nhân có thoát vị khe thực quản hoặc những người sau khi uống thuốc buổi sáng xong không đứng thẳng. Tiludronat không gây viêm thực quản.

được dùng cho những bệnh nhân không sử dụng được alendronat. Mặc dù tiludronat được sử dụng để điều trị bệnh Paget, nó vẫn có hiệu quả tốt điều trị loãng xương khi dùng chu kỳ 3 tháng (liều 200 mg/ngày vào lúc đi ngủ). Risedronat liều 5 mg/ngày cũng có thể được lựa chọn sử dụng, etidronat ít hiệu quả hơn nhưng giá thành rẻ và được dung nạp tốt hơn. Liều dùng chu kỳ 400 mg/ngày, trong 2 tuần, cứ 3 tháng một lần. Pamidronat là một biphosphonat dùng ngoài đường tiêu hóa, liều truyền tĩnh mạch chậm là 60 mg pha trong dung dịch muối đẳng trương, 3 tháng một lần cho những bệnh nhân loãng xương mà không dùng được các chế phẩm biphosphonat đường uống. Alendronat 5 mg/ngày và etidronat chu kỳ có thể có tác dụng dự phòng loãng xương do corticoid. Các biphosphonat khác có lẽ có tác dụng tương tự.

3. Thuốc tác dụng chọn lọc trên receptor của estrogen

Raloxifen 60 mg/ngày uống thay thế estrogen cho những phụ nữ sau mãn kinh để phòng loãng xương. Ở phụ nữ đã mãn kinh, tỷ trọng xương tăng lên khoảng 1% sau 2 năm điều trị bằng raloxifen, còn nếu dùng estrogen thì tăng 2%. Raloxifen không có tác dụng trên mạch vành hoặc cơn bốc hỏa. Thuốc không gây tăng sản nội mạc tử cung hoặc vú. Ở phụ nữ tiền mãn kinh, raloxifen không có tác dụng lên sự rụng trứng và kinh nguyệt; vì raloxifen là chất có khả năng gây quái thai nên chống chỉ định dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh.

Raloxifen làm tăng nguy cơ huyết khối nghẽn mạch, vì vậy không nên sử dụng cho các phụ nữ có tiền sử này. Raloxifen cũng chỉ nên dùng cho những phụ nữ còn đi lại được và nên ngừng 3 ngày trước khi phải bất động kéo dài (ví dụ phẫu thuật).

4. Calcitonin A: có sẵn dạng xịt mũi của calcitonin salmon, 1 ml chứa 2200 đơn vị, ống đóng 2 ml. Một lần xịt có 0,09= 200 đơn vị. Liều thường dùng là 1 lần xịt/ngày, luân phiên 2 lỗ mũi. Tác dụng phụ buồn nôn và chóng mặt khi dùng thuốc đường xịt mũi ít hơn so với đường toàn thân. Dù sao hay có các tác dụng phụ tại chỗ như viêm mũi và chảy máu cam; ít gặp hơn là dị ứng, triệu chứng giả cúm, đau khớp, đau lưng, đau đầu. Điều trị bằng calcitonin trong vòng 5 năm làm tăng xương 2- 3% và giảm số lượng gẫy cột sống mới. Calcitonin dùng đường mũi hay đường toàn thân đều có tác dụng giảm đau xương, tác dụng này xuất hiện 2- 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

B. Các biện pháp chung

Chế độ dinh dưỡng giàu protein, calci và vitamin D. Thêm muối calci (carbonat calci) 1- 1,5g/ngày. Đảm bảo lượng vitamin D 400đv/ngày. Nếu nghi ngờ bệnh nhân ít phơi nắng, chế độ ăn thiếu vitamin D hoặc kém hấp thu, hoặc bị nhuyễn xương, thì dùng thêm vitamin D; 2000- 5000 đơn vị/ngày. Liều corticoid nên giảm hoặc ngừng nếu có thể được. Nếu calci niệu tăng thì có thể dùng thiazid. Khuyên bệnh nhân tập thể dục đều đặn, tăng vận động. Những người bị nằm liệt giường nên được tập các bài tập thể dục chủ động và thụ động. Cột sống có thể cần được chống đỡ một cách thích hợp (mặc dù dây đeo và áo nịt ngực thường không cần thiết), phải tránh sự cứng nhắc hoặc bất động quá mức. Bệnh nhân phải được chống đỡ tránh bị ngã, không nên hút thuốc và uống rượu.

Tiên lượng

Tiên lượng tốt nếu dùng estrogen dự phòng sớm và duy trì hàng năm cho những trường hợp loãng xương sau mãn kinh. Biphosphonat có thể điều trị loãng xương và làm giảm nguy cơ gãy xương. Các biện pháp dự phòng có hiệu quả hơn là điều trị khi đã có triệu chứng lâm sàng.

NHUYỄN XƯƠNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đau, yếu cơ gốc chi nhất là ở khung chậu, đau và nhạy cảm đau ở xương
- Giảm tỷ trọng xương do giảm sự khoáng hóa.
- Khác với loãng xương, các bất thường xét nghiệm gồm: tăng phosphatase kiềm, giảm 25 hydroxy vitamin D, giảm calci máu, giảm calci niệu, giảm phospho máu, cường cận giáp thứ phát.
- Có thể thấy tổn thương kinh điển trên X quang.

Nhận định chung

Giảm sự khoáng hóa của khung xương đang tăng trưởng ở lứa tuổi ấu thơ gây ra biến dạng xương (còi xương), còn giảm sự khoáng hóa ở người lớn gây ra chứng nhuyễn xương.

Nguyên nhân (bảng 9-12)

Bất kỳ tình trạng nào làm cho sự khoáng hóa calci hoặc phospho của xương không đủ đều có thể gây ra nhuyễn xương.

Bảng 9-12. Nguyên nhân của nhuyễn xương

Rối loạn về vitamin
Giảm vitamin D
Thiếu ánh nắng
Khẩu phần ăn không đủ vitamin D
Kém hấp thu
Hội chứng thận hư
Còi xương typ I phụ thuộc vitamin D
Suy thận mạn
Điều trị các thuốc phenyltoin, carbamazepin hoặc barbituric
Thiếu calci
Thiếu phospho
Giảm hấp thu của ruột non
Chế độ ăn thiếu phospho
Kém hấp thu
Điều trị bằng các thuốc kháng acid mà các thuốc này có khả năng gắn phospho
Tăng mất qua thận
Còi xương giảm phosphat liên kết.
Nhuyễn xương giảm phosphat kết hợp với khối u.
Kết hợp với các bệnh khác: paraprotein máu, bệnh dự trữ glycogen, u xơ thần kinh,
Hội chứng Franconi, bệnh Wilson.
Bệnh chất cơ bản xương
Giảm phosphatase
Tạo sụn bất toàn
Nhuyễn xương quanh trục
Ức chế sự khoáng hóa
Dùng nhôm (aluminum)
Dùng biphosphonat

A. Thiếu hụt calci

Thiếu hụt calci do không đủ vitamin D vì những nguyên nhân sau: ít phơi nắng, suy dinh dưỡng, kém hấp thu (do thiểu năng tụy, bệnh đường ruột nhạy cảm với gluten v..v). Liều vitamin D tối thiểu là 2,5μg/ngày (100 đv). Liều khuyên dùng ngày là 10μg (400 đv)/ngày.

Ở Mỹ, một người trưởng thành nhận được các chế phẩm vitamin D (ergocalciferol, vitamin D_2) từ nguồn thức ăn bổ sung (sữa và các thực phẩm chế biến sẵn khác).

Vì vậy, hiện nay rất hiếm gặp thiếu vitamin D trầm trọng. Khẩu phần ăn không đủ vitamin D thường gặp ở những vùng kém phát triển của thế giới.

Bệnh nhân có thể có các rối loạn khác về sự tổng hợp vitamin D hoặc kháng vitamin D. Bệnh thận gây thiếu 1-hydroxylation của 25-hydroxy vitamin D.

Nhuyễn xương cũng có thể do sử dụng các thuốc chống động kinh, nhất là phenytoin và phenobarbital (do tác dụng kháng 1.25 hydroxyVitamin D của các thuốc này). Hội chứng kháng vitamin D mang tính gia đình cũng đã được mô tả.

B. Thiếu hụt phosphat

Thiếu hụt phosphat bẩm sinh là nguyên nhân thường gặp nhất, do rối loạn tái hấp thu phosphat của ống thận có tính gia đình liên kết (loại còi xương kháng vitamin D). Giảm phosphat mắc phải là do kém hấp thu phosphat do sử dụng các thuốc kháng acid chứa nhôm hydroxid, do chế độ ăn phosphat hoặc do nghiện rượu. Giảm phosphat máu con do có các khối u của mô mềm bài tiết ra chất gây mất phosphat qua đường niệu và làm giảm mất phosphat toàn thể. Khoảng 85% các khối u loại này lành tính, nồng độ 1.25 $(OH)_2D_3$ huyết thanh thấp trong trường hợp giảm phosphat máu do khối u.

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của giảm khoáng hóa xương phụ thuộc vào tuổi bắt đầu bị bệnh và mức độ nặng của bệnh. Ở người trưởng thành, nhuyễn xương điển hình lúc đầu không có triệu chứng. Về sau xuất hiện yếu cơ, đau xương và nhạy cảm đau ở xương, gãy xương do chấn thương nhẹ hoặc tự phát.

Các thử nghiệm chẩn đoán

Xét nghiệm máu: calci, albumin, phospho, phosphatase kiềm, PTH, 25 $(OH)_2D_3$.

Đo tỷ trọng xương đánh giá được mức độ thiếu sản xương. Chụp X quang xương phát hiện gãy xương.

Một loạt các trường hợp sinh thiết xương, khẳng định có nhuyễn xương thấy 94% tăng phosphatase kiềm, 47% giảm calci hoặc giảm phospho; 29% giảm 25 $(OH)D_3$, 18% gia gãy xương, 18% calci niệu thấp. 1.25 $(OH)_2D_3$ có thể thấp ngay cả khi 25 $(OH)D_3$ bình thường.

Sinh thiết xương không cần thiết nhưng nếu không mất khoáng hóa rõ thì cần làm để chẩn đoán xác định nhuyễn xương.

Chẩn đoán phân biệt

Nhuyễn xương cần chẩn đoán phân biệt với loãng xương: trong loãng xương không có sự thay đổi của các xét nghiệm sinh hóa.

Điều trị

Điều trị nhuyễn xương tùy theo nguyên nhân. Nếu thiếu vitamin D do ăn uống thì dùng ergocalciferol 50 000 đv uống 1- 2 lần/ tuần trong 6- 12 tháng, sau đó dùng ít nhất là 400 đv/ngày. Đôi khi cần dùng liều cao hơn và dùng thường xuyên hơn trong hội chứng kém hấp thu. Nhuyễn xương do phenytoin có thể dự phòng bằng vitamin D uống 50000 đv/ 2 tuần. Thiếu phosphat do mất qua thận (còi xương kháng vitamin D) đáp ứng tốt bổ sung phosphat suốt đời và cũng phải thêm vitamin D để cải thiện sự giảm hấp thu calci do thiếu phosphat.

Thiếu calci do ăn uống (<150 mg/ngày được điều trị bằng calci đường uống)

BỆNH PAGET XƯƠNG (viêm xương biến dạng)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thường không có triệu chứng lâm sàng
- Đau xương có thể là triệu chứng đầu tiên
- Gù lưng, xương chầy cong, đầu to, điếc, gẫy xương ở các vị trí khác nhau.
- Calci và phospho huyết thanh bình thường; phosphatase kiềm tăng, hydroxyprolin nước tiểu tăng.
- X quang xương to ra, dày đặc.

Nhận định chung

Bệnh Paget là bệnh xương có thể liên quan đến nhiễm paramyxovirus (loại virus gây sốt ở chó). Trong bệnh này có sự thái quá của hai quá trình hủy xương là tân tạo lại kết hợp với biến dạng xương do sự tân tạo lại không theo cấu trúc khuôn mẫu. Khoảng 3% người trên 50 tuổi có tổn thương đơn độc không có triệu chứng nhưng tỷ lệ bệnh nặng có biểu hiện lâm sàng thì ít

hơn rất nhiều. Bệnh Paget gia đình ít gặp nhưng thường nặng hơn các trường hợp lẻ tẻ. Đây là một thể hiếm, xuất hiện ở người trẻ tuổi.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh Paget thường được phát hiện ở người trên 40 tuổi, thường không có triệu chứng lâm sàng hoặc nếu có thì nhẹ. Bệnh có thể tổn thương một hoặc nhiều xương hay gặp tổn thương ở xương sọ, xương đùi, xương chày, khung chậu và xương cánh tay. Đau xương thường là triệu chứng đầu tiên. Các xương mềm nên dễ bị cong xương chày, gù lưng và hay gẫy dù với chấn thương nhẹ. Nếu tổn thương xương sọ, bệnh nhân kêu đau đầu và phải thay mũ đội với số to hơn. Có thể bị điếc. Tăng tưới máu ở khắp các xương tổn thương gây ra tăng độ nóng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Calci và phospho huyết thanh bình thường nhưng phosphatase kiềm tăng rõ, hydroxyprolin niệu tăng khi bệnh đang tiến triển. Calci niệu có thể tăng nhất là khi bất động trên giường.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Trên X quang, các xương bị tổn thương to ra và đặc hơn bình thường. Nhiều vết nứt gẫy có thể thấy trên các xương dài.

Tổn thương ban đầu có thể là phá hủy xương và xương trong, đặc biệt ở xương sọ có hình ảnh gọi là "loãng xương hạn chế" (osteoporosis circumscripta). Xạ hình xương với chất đồng vị phóng xạ Technetium pyrophosphate xác định, tổn thương xương sớm hơn cả những thay đổi trên X quang thường.

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh Paget cần được chẩn đoán phân biệt với các tổn thương xương tiên phát trong bệnh sarcom tạo xương, đa u tủy xương và loạn sản xương xơ hóa và các tổn thương xương thứ phát trong các bệnh ung thư di căn xương, viêm xương xơ và nang hóa. Tạo sụn bất hoàn là một bệnh hiếm gặp với tổn thương xương đối xứng và có thể biểu hiện giống bệnh Paget, phosphatase kiềm tăng. Nếu calci máu tăng thì có thể có cường cận giáp phối hợp.

Biến chứng

Gẫy xương thường gặp và do các chấn thương dù rất nhẹ. Nếu bất động tại chỗ và sử dụng quá nhiều calci sẽ làm tăng calci máu và gây sỏi thận, xẹp đốt sống có thể dẫn tới chèn ép tủy. Sarcom xương có thể phát triển trên các tổn thương xương lâu ngày. Nếu đau xương tăng rõ rệt, phosphatase kiềm tăng đột ngột và xuất hiện tổn thương xương mới thì cần nghi ngờ đã có thay đổi theo chiều hướng phát triển sarcom. Tăng tưới máu có thể gây suy tim cung lượng cao. Viêm khớp thường phát triển tại chỗ tiếp nối với xương tổn thương.

Xương sọ to ra có thể gây liệt thần kinh sọ não do chèn vào những lỗ ra của dây thần kinh. Thiếu máu thần kinh là do hiện tượng "ăn cắp máu". Vùng thính giác cũng bị ảnh hưởng gây giảm thính lực (tổn thương hỗn hợp cả cảm giác và dẫn truyền), đôi khi có ù tai hoặc chóng mặt.

Điều trị

Bệnh nhận không có triệu chứng lâm sàng thì không cần phải điều trị trừ những người có tổn thương xương sọ to ra, vì điều trị dự phòng cho những người này có thể tránh được không bị điếc và đột quy.

A. Biphosphonat

Là thuốc được lựa chọn điều trị bệnh Paget, phải uống thuốc với 250 ml nước lọc. Một chu kỳ điều trị điển hình kéo dài 3 tháng, theo dõi 3 tháng tiếp theo để đánh giá đáp ứng với điều trị. Bệnh nhân nặng cần được tiếp tục điều trị.

1. Tiludronat: 400 mg/ngày uống 3 tháng có tác dụng làm giảm tổn thương xương. Trong vòng 2 giờ uống thuốc, không được ăn hoặc dùng một số thuốc khác như aspirin, indomethacin, calci, magnesi, và các thuốc kháng acid chứa nhôm. Thuốc không gây tác dụng phụ viêm thực quản nên không phải hạn chế nằm sau khi uống thuốc. Có thể uống thuốc vào mọi thời điểm trong ngày. Hay gặp tác dụng phụ về tiêu hóa, bao gồm đau bụng 13%, nôn 9%.

2. Alendronat: 20- 40 mg/ngày uống 3 tháng. Thuốc phải được dùng vào buổi sáng trước bữa ăn sáng ít nhất nửa giờ đến một giờ. Tác dụng phụ chủ yếu là viêm thực quản nên sau khi uống thuốc thì không được nằm. Chống chỉ định dùng thuốc cho người có tiền sử viêm thực quản, hẹp thực quản, nuốt khó, thoát vị khe thực quản, co thắt tâm vị.

3. Risedronat: 30 mg/ngày uống 3 tháng có tác dụng làm phosphatase kiềm trở về bình thường và hết đau xương ở phần lớn các bệnh nhân. Nhìn chung, thuốc được dung nạp tốt, đôi khi cũng có tác dụng phụ về dạ dày, ruột và đau khớp.

4. Etidronat: 5mg/kg/ngày uống trong 90- 180 ngày. Nếu bệnh nặng, dùng liều 10 mg/kg/ngày trong 90 ngày ngừng thuốc một thời gian khi dùng đợt khác. Thuốc có thể làm đau xương tăng lên, nhất là xương đùi.

Tác dụng của etidronat kém hơn nhiều so với các biphosphonat khác.

5. Pamidronat: 60- 120 mg đường tĩnh mạch trong 2 giờ- 4 giờ có thể cải thiện các triệu chứng trong vài tháng. Phosphatase kiềm có thể tiếp tục giảm trong 6 tháng sau điều trị (xem phần điều trị tăng calci máu).

B. Calcitonin

Calcitonin được sử dụng từ nhiều năm để điều trị bệnh Paget. Từ khi có các biphosphonat, sử dụng calcitonin đã giảm đi.

1. Calcitonin-salmon đường xịt mũi (Miacalci liều xịt mũi 200 đơn vị, dùng 1 lần/ngày, luân phiên xịt 2 mũi, có tác dụng như chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa lại ít tác dụng phụ. Thuốc có thể gây kích ứng mũi và chảy máu cam.

2. Calcitonin-salmon tổng hợp dùng đường toàn thân (Calcimar 400 đv/2ml/1 ống) dùng liều 50- 100 đv/ngày, tiêm dưới da hoặc tiêm 3 lần/ tuần, dùng kéo dài hàng tháng tới hàng năm. Hay gặp tác dụng phụ nhẹ như phản ứng quá mẫn tại chỗ tiêm và các tác dụng phụ toàn thân như nóng bừng và nôn.

Tiên lượng

Nhìn chung là tốt trừ trường hợp chuyển thành sarcom (khoảng 1- 3%) thì tiên lượng không tốt. Tiên lượng xấu nếu bệnh xuất hiện sớm từ những năm đầu tiên của cuộc đời. Gẫy xương thường lành tốt. Trong những thể nặng, biến dạng xương rõ, đau xương khó chữa, suy tim xuất hiện. Các biến chứng này sẽ ít hơn nếu được điều trị ngay bằng biphosphonat.

CÁC BỆNH VỎ THƯỢNG THẬN

SINH LÝ VỎ THƯỢNG THẬN

Aldosteron là corticoid khoáng chính được bài tiết bởi vùng cầu, là lớp ngoài cùng của vỏ thượng thận. Aldosteron tác dụng trên ống thận làm tái hấp thu natri và bài tiết kali, do đó có tác dụng bảo vệ trong trường hợp giảm thể tích máu và tăng kali huyết.

Giảm thể tích máu gây kích thích bài tiết aldosteron theo con đường gián tiếp. Giảm thể tích máu kích thích các tế bào cận cầu thận bài tiết renin; renin kích thích chuyển angiotensin I thành angiotensin II ở ngoại vi; angiotensin II kích thích bài tiết aldosteron. Tăng kali máu kích thích trực tiếp bài tiết aldosteron. Các yếu tố bài natri của tâm nhĩ và dopamin ức chế bài tiết aldosteron. Corticoid là glucocorticoid chính được bài tiết bởi lớp bó ở giữa và lớp lưới ở trong của vỏ thượng thận.

Ngược lại tác dụng của insulin, cortisol có khuynh hướng làm tăng đường máu do ức chế bài tiết insulin và tăng tân tạo đường từ gan. Cortisol ức chế tổng hợp protein ở cơ tạo nguồn acid amin cho sự tân tạo đó.

Cortisol được bài tiết theo nhịp ngày đêm, cao nhất vào lúc thức dậy và thấp nhất vào lúc đi ngủ. Bình thường, cortisol được bài tiết tăng trong suốt thời gian hoạt động thể lực làm tăng glucose và acid béo cần thiết để tạo ra năng lượng. Bài tiết cortisol tăng lên khi bị chấn thương cấp tính, nhiễm trùng, các stress. Cortisol tăng trong các trường hợp này mang tính chất bảo vệ, giúp cơ thể phòng tránh các phản ứng quá mức nguy hiểm. Cortisol ức chế sản xuất hoặc ức chế hoạt động của nhiều chất trung gian viêm và miễn dịch như là Interleukin - 6 (IL-6), các lymphokin, các progstaglandin và histamin.

Cortisol cần cho sản xuất angiotensin II, do đó giúp duy trì trương lực thành mạch.

Các glucocorticoid làm tăng hệ số thanh thải nước tự do của thận, làm giảm calci huyết thanh do ức chế hấp thu calci ở ruột, ở ống thận và do khuyếch tán calci vào trong tế bào.

Các **androgen** được sản xuất ở vỏ thượng thận, nhiều nhất ở lớp bó trong. Phần vỏ thượng thận này ở thai nhi teo đi sau khi sinh, nhưng thượng

thận vẫn tiếp tục sản xuất một số lượng lớn các dehydroepiandrosteron sulfat (DHEAS) và dehydroepiandrosteron (DHEA). Đây là những chất có hoạt tính androgen tối thiểu và không có ý nghĩa ở người trưởng thành nhưng nó vẫn là các steroid của thượng thận được bài tiết nhiều nhất. Bài tiết DHES giảm dần theo tuổi. Sự bài tiết giữa các cá thể là khác nhau, vẫn còn chưa biết tại sao có một mối liên quan dương tính giữa nồng độ DHEAS và tuổi thọ.

Testosteron và androstenedion là những androgen chủ yếu có chức năng được bài tiết bởi thượng thận. Sự bài tiết các hormon này trước cả sự bài tiết androgen do tuyến sinh dục, kích thích sự phát triển của hệ thống lông giới tính ở tuổi dậy thì.

SUY VỎ THƯỢNG THẬN

1. SUY VỎ THƯỢNG THẬN CẤP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Mệt mỏi, đau bụng, nôn, buồn nôn, ỉa chảy, sốt, rối loạn ý thức.
- HA thấp, mất nước; sạm da tăng lên.
- Kali máu cao, natri máu thấp, urê máu cao.
- Cosyntropin ($ATCH_{1-24}$) không kích thích làm tăng cortisol máu đạt tới mức bình thường được.

Nhận định chung

Suy thượng thận cấp xảy ra do thiếu cortisol là một tình trạng cấp cứu.

Đợt cấp có thể xảy ra trong quá trình điều trị suy thượng thận mạn tính không đầy đủ hoặc là biểu hiện suy thượng thận.

Đợt cấp hay gặp do suy thượng thận tiên phát (bệnh Addison) nhiều hơn là do suy thượng thận thứ phát do tổn thương từ tuyến yên.

Đợt cấp có thể xảy ra trong những tình huống sau:

1. Sau stress như chấn thương, phẫu thuật, nhiễm trùng hoặc ăn kiêng kéo dài ở những bệnh nhân có suy thượng thận tiềm tàng.
2. Bệnh nhân suy vỏ thượng thận mạn tính ngừng đột ngột hormon vỏ thượng thận hoặc bệnh nhân suy vỏ thượng thận nhất thời do ngừng glucocorticoid ngoại sinh.

3. Sau phẫu thuật cắt thượng thận hai bên hoặc sau phẫu thuật cắt bỏ khối u thượng thận có chức năng vì khối u này đã ức chế tuyến thượng thận còn lại.
4. Phá hủy tuyến yên đột ngột (hoại tử tuyến yên) hoặc dùng hormon giáp cho những bệnh nhân có giảm chức năng thượng thận.
5. Sau tổn thương cả hai tuyến thượng thận do chấn thương, chảy máu, liệu pháp chống đông, huyết khối thượng thận, nhiễm trùng hoặc hiếm hơn là ung thư di căn.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Đau đầu, mệt mỏi, buồn nôn và nôn, đau bụng, ỉa chảy, lơ mơ và có thể hôn mê, sốt tới 40°C hoặc hơn, HA thấp. Có thể kèm theo các dấu hiệu khác như xanh tím, mất nước, da sạm, lông nách thưa thớt (nếu kèm cả suy sinh dục). Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu có thể gây suy thượng thận do nhồi máu thượng thận (hội chứng Waterhouse- Friderichsen) kèm theo có ban xuất huyết ngoài da.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu ưa acid có thể tăng, giảm natri máu giảm; tăng kali máu, giảm đường máu. Có thể tăng calci máu. Nếu suy thượng thận cấp được khởi phát bởi nhiễm trùng thì cấy máu, cấy đờm hoặc cấy nước tiểu có thể dương tính.

Chẩn đoán dựa vào thử nghiệm kích thích bằng cosyntropin; đây là một test đơn giản, được tiến hành như sau: Bước 1: dùng $ACTH_{1-24}$ tổng hợp (cosyntropin) 0,25 mg đường toàn thân. Bước 2: lấy máu định lượng cortisol 30 phút và 60 phút sau khi dùng cosyntropin. Bình thường, cortisol máu tăng lên, ít nhất phải đạt tới 20 µg/dl. Đối với những bệnh nhân đang điều trị glucocorticoid, phải ngừng hydrocortison ít nhất 8 giờ trước khi làm thử nghiệm. Những glucocorticoid khác (như prednisolon) không ảnh hưởng tới xét nghiệm đặc hiệu đối với cortisol.

ACTH huyết tương tăng rõ rệt nếu bệnh nhân có tổn thương thượng thận tiên phát (thường là ACTH > 200 pg/ml).

Chẩn đoán phân biệt

Suy thượng thận cấp phải được phân biệt với các nguyên nhân khác gây sốc như nhiễm khuẩn huyết, xuất huyết bệnh tim. Tăng kali máu cũng có

thể gặp trong chảy máu dạ dày ruột, giập nát cơ, liệt tăng kali và sử dụng một số thuốc (thuốc ức chế men chuyển, spironolacton). Hạ natri máu gặp trong nhiều bệnh khác như là suy giáp, dùng lợi tiểu; suy tim, xơ gan, nôn, ỉa chảy, đại phẫu, các bệnh nặng. Cần phải phân biệt với bệnh cấp tính ở ổ bụng bằng. Bạch cầu đa nhân trung tính tăng, còn bạch cầu ưa acid và lympho bào tăng trong suy thượng thận.

Điều trị

A. Giai đoạn cấp tính

Nếu nghi ngờ suy thượng thận cấp thì lấy máu định lượng cortisol và điều trị ngay bằng hydrocortison 100- 300 mg đường tĩnh mạch và truyền muối đẳng trương không cần chờ kết quả. Sau đó dùng hydrocorson phosphat hoặc muối hydrocortison succinat 100 mg đường tĩnh mạch rồi tiếp tục truyền hydrocortison 50- 100 mg/ mỗi giờ kéo dài suốt ngày đầu tiên. Ngày thứ 2 liều hydrocortison là 50- 100 mg/mỗi 8 giờ. Những ngày tiếp theo chỉnh liều tùy theo bệnh cảnh lâm sàng.

Vì nhiễm khuẩn thường làm khởi phát đợt cấp của suy thượng thận nên dùng kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm trong lúc chờ kết quả lần cấy đầu tiên. Hạ đường máu cần được điều trị một cách tích cực trong khi điện giải đồ, urê và creatinin máu phải được theo dõi.

B. Giai đoạn hồi phục

Khi bệnh nhân ăn được bằng đường miệng, dùng hydrocortison uống 10- 20 mg/ 6 giờ và giảm liều dùng để duy trì ở mức phù hợp. Nhiều bệnh nhân sau này cần liều hydrocortison 2 lần/ngày (sáng 10- 20 mg, chiều 5- 10 mg), dùng corticoid khoáng là không cần thiết khi đang sử dụng một lượng lớn hydrocortison, nhưng khi giảm liều hydrocortison thì cần thêm fludrocortison acetat 0,05- 0,2 mg/ngày. Một số bệnh nhân cần dùng fludrocortison hoặc bị phù ở liều trên 0,05 mg chỉ 1- 2 lần/ tuần. Bệnh nhân đã có một đợt cấp suy thượng thận thì cần phải thăm dò đánh giá mức độ suy thượng thận lâu dài và tìm nguyên nhân nếu có thể.

Tiên lượng

Điều trị nhanh chóng thường cứu được bệnh nhân. Dù sao thì suy thượng thận cấp cũng thường không được chẩn đoán và điều trị vì các triệu chứng

của bệnh giống với nhiều bệnh thông thường khác. Khi không được điều trị, bệnh tiến triển đến tình trạng sốc không đáp ứng với dịch truyền và thuốc vận mạch, gây tử vong.

2. SUY VỎ THƯỢNG THẬN MẠN TÍNH (BỆNH ADDISON)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Yếu, dễ mệt mỏi, chán ăn, sút cân; buồn nôn và nôn, ỉa chảy; đau bụng, đau cơ và khớp, mất kinh.
- Lông nách thưa thớt; da sạm nhất là ở các nếp gấp, các điểm tì đè và núm vú.
- HA thấp, tim nhỏ.
- Natri máu có thể thấp, kali máu tăng, calci và urê máu tăng, bạch cầu trung tính giảm, thiếu máu nhẹ, tăng bạch cầu ưa acid và tăng lympho bào.
- Cortisol huyết tương thấp hoặc không tăng lên sau khi kích thích bằng corticotropin.
- ACTH huyết tương tăng.

Nhận định chung

Bệnh Addison là một bệnh ít phổ biến, do sự phá hủy hoặc rối loạn chức năng của vỏ thượng thận. Bệnh được đặc trưng bởi sự thiếu hụt mạn tính cortisol, aldosteron và androgen thượng thận, gây sạm da kín đáo hoặc rõ rệt. Mất nước, mất natri và tăng kali có thể xảy ra trong suy thượng thận tiên phát. Trái lại trong suy thượng thận thứ phát do suy tuyến yên (teo, hoại tử, khối u), sự sản xuất corticoid khoáng (được kiểm soát bởi hệ renin-angiotensin) vẫn được duy trì nên không có tăng kali máu. Hơn nữa nếu ACTH không tăng thì không có sạm da.

Phá hủy tuyến thượng thận do tự miễn là nguyên nhân hay gặp nhất của bệnh Addison tại Mỹ (khoảng 80% các trường hợp). Bệnh có thể đơn độc hoặc nằm trong hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn (PGA). PGA typ I được biết là một hội chứng gồm có bệnh lý đa tuyến nội tiết tự miễn- nhiễm nấm-loạn sản biểu bì (APCED). Nguyên nhân do khiếm khuyết miễn dịch trung gian tế bào T và di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Bệnh thường xuất

hiện sớm ở tuổi ấu thơ với các dấu hiệu nhiễm nấm da và niêm mạc rồi sau đó suy giáp và loạn sản của răng và móng, vào khoảng 15 tuổi thì có biểu hiện của Addison. Hội chứng này thường chỉ biểu hiện một phần hoặc biểu hiện muộn. Ở người trưởng thành, bệnh Addison có thể kết hợp với các bệnh khác như suy sinh dục, suy giáp, thiếu máu ác tính, rụng tóc từng vùng, bạch biến, viêm gan, kém hấp thu và hội chứng Sjögren.

PGA typ 2 thường gặp ở người trưởng thành, liên quan đến nhóm HLA, biểu hiện suy thượng thận tự miễn thường kết hợp với bệnh tuyến giáp tự miễn (suy giáp, đôi khi cường giáp), bạch biến, đái tháo đường typ I, rụng tóc từng vùng, viêm ruột loét miệng. Bệnh Addison tự miễn cũng có thể kết hợp với suy buồng trứng tiên phát (gặp 40% ở phụ nữ dưới 50 tuổi), với suy tinh hoàn (5%) và thiếu máu ác tính 4%. Sự phối hợp giữa bệnh Addison và suy giáp gọi là hội chứng Schmidt.

Trước đây, lao, thượng thận từng là nguyên nhân chính của bệnh Addison. Ngày nay, lao là nguyên nhân tương đối hiếm gặp ở Mỹ, nhưng nó cũng vẫn là nguyên nhân phổ biến ở các nước mà bệnh lao đang lưu hành nhiều.

Xuất huyết cả hai tuyến thượng thận có thể thấy ở những bệnh nhân dùng thuốc chống đông, trong thời gian phẫu thuật tim mở hoặc trong thời gian bị các chấn thương nặng khác xuất huyết thượng thận cũng có thể xảy ra khoảng 1 tuần sau phẫu thuật, biểu hiện bằng đau, sốt và sốc. Một số trường hợp kết hợp với hội chứng có kháng thể kháng phospholipid.

Loạn sản chất trắng thượng thận là một bệnh di truyền liên kết nhiễm sắc thể X, gây tích tụ các acid chuỗi rất dài tại tuyến thượng thận, tinh hoàn, não và tủy sống. Bệnh này gặp ở 1/3 các trường hợp bị Addison ở nam giới, 9% thiếu aldosteron, suy sinh dục là phổ biến. Tổn thương thần kinh có thể nặng hoặc nhẹ (đặc biệt là thể dị hợp tử nữ), triệu chứng giống bệnh xơ cứng rải rác và có thể xuất hiện hàng năm sau khi khởi đầu suy thượng thận.

Các nguyên nhân hiếm gặp khác như là ung thư di căn, nhiễm nấm coccidioides, nhiễm nấm histoplasma, nhiễm cytomegalovirus (thường gặp hơn ở bệnh nhân AIDS), gồm giang mai, xơ cứng bì, nhiễm amyloid và nhiễm sắc tố sắt mô.

Ở người trưởng thành thiếu hụt cortisol di truyền do tuyến thượng thận không nhạy cảm với ACTH, có thể tiến triển gây co thắt tâm vị, không có nước mắt và tổn thương thần kinh (hội chứng Allgrove). Thiếu cortisol thường

có tứ tuổi ấu thơ nhưng cũng có thể không xuất hiện cho tới tận 30 tuổi. Người lớn bị thiểu sản thượng thận bẩm sinh có thể suy sinh dục do suy sinh dục giảm hormon hướng sinh dục, bệnh cơ và nghe tần suất cao bị kém.

Bệnh nhân bị thiếu hụt do di truyền các enzym thượng thận cần cho sự tổng hợp cortisol, sẽ tiến triển thành "phì đại thượng thận bẩm sinh" do kích thích ACTH. Enzym phổ biến nhất bị thiếu là P 450c21 (21 hydroxylase). Ở bệnh nhân bị thiếu enzym P450c21 trầm trọng, có biểu hiện thiếu cả mineralo corticoid (gây mất muối) và cortisol, đồng thời thừa androgen. Phụ nữ bị thiếu ít enzym này thì có đủ cortisol nhưng tiến triển dẫn đến chứng rậm lông ở tuổi thiếu niên và thanh niên. Những người này được gọi là phì đại thượng thận bẩm sinh " khởi phát muộn" (xem phần chứng rậm lông).

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng bao gồm yếu, mệt mỏi, gầy sút, đau cơ, đau khớp, sốt, chán ăn, nôn và buồn nôn, lo âu, dễ bị kích thích. Một số các triệu chứng là do tăng nồng độ IL- 6 huyết thanh. Sạm da toàn thân, cả vùng kín và vùng hở, nhiều tàn nhang. Sạm da đặc biệt nổi trội ở các khớp đốt ngón tay, khuỷu tay, đầu gối, vùng gáy, nếp gấp lòng bàn tay, vùng quanh móng. Núm vú và quầng vú cũng sạm lại. Da ở vùng cọ sát, tì đè như là ở nơi đeo thắt lưng, nơi mang áo nịt ngực và mông cũng sạm. Các sẹo mới càng bị sạm hơn. Khoảng 10% các bệnh nhân kèm thêm bị bạch biến. Bệnh nhân dễ xúc động. Nếu xảy ra hạ đường huyết thì bệnh nhân càng yếu hơn và rối loạn tâm thần nặng hơn, hiếm khi dẫn tới hôn mê. Có thể thấy biểu hiện của các bệnh tự miễn khác kèm theo. Bệnh nhân có khuynh hướng hạ huyết áp tư thế, 90% các trường hợp có huyết áp tâm thu < 110 mmHg, hiếm người có HA > 130 mmHg. Các triệu chứng khác có thể gồm tim nhỏ, tăng sản mô lympho, lông nách, lông mu ít (nhất là ở nữ).

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Bạch cầu trung tính giảm vừa phải, tăng lympho bào và số lượng bạch cầu ưa acid vượt quá 300/ ml máu. Trong số các bệnh nhân Addison mạn tính, người ta giảm natri máu chiếm 90%, trong khi kali máu tăng (65%). Bệnh nhân bị ỉa chảy thì kali máu không tăng. Đường máu lúc đói thấp. Calci máu có thể tăng. Nam giới còn trẻ bị bệnh Addison vô căn cần tìm xem có rối loạn chất trắng thượng thận không. Bằng xét nghiệm đo nồng độ acid

béo chuỗi rất dài trong huyết tương. Nếu bệnh nhân bị bệnh rối loạn chất trắng thượng thận thì nồng độ chất này sẽ tăng.

Cortisol huyết tương thấp (< 5mg/dl) vào lúc 8 giờ sáng có giá trị chẩn đoán, nhất là có tăng đồng thời ACTH huyết thanh (thường > 200 pg/ml).

Thử nghiệm kích thích bằng cosyntropin được tiến hành như đã nêu ở phần trên. Kháng thể kháng thượng thận được thấy trong huyết thanh vào khoảng 50% các trường hợp bệnh Addison tự miễn. Kháng thể kháng tuyến giáp là 45% và kháng thể kháng các mô khác cũng có thể gặp.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Khi bệnh Addison không thấy nguyên nhân rõ rệt là bệnh tự miễn thì cần chụp phim X quang ngực để tìm tổn thương lao, nhiễm nấm hoặc ung thư. Chụp cắt lớp ổ bụng sẽ thấy tuyến thượng thận nhỏ và không bị calci hóa trong bệnh Addison tự miễn dịch. Tuyến thượng thận to ra khoảng 85% các trường hợp do di căn hoặc do bệnh u hạt. Calci hóa thượng thận gặp khoảng 50% các trường hợp bệnh Addison do lao nhưng calci hóa thượng thận cũng gặp do chảy máu, nhiễm nấm, u tủy thượng thận và u sắc tố.

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh Addison cần được chú ý ở bất kỳ bệnh nhân nào có hạ HA hoặc tăng kali máu. Bệnh nhân gầy sút, mệt mỏi và chán ăn không rõ nguyên nhân có thể nhầm với ung thư tiềm ẩn đâu đó. Nôn, buồn nôn, ỉa chảy và đau bụng có thể chẩn đoán nhầm là bệnh dạ dày ruột. Sạm da có thể nhầm là do yếu tố dân tộc và chủng tộc. Sút cân có thể giống bệnh cảnh chán ăn tâm thần. Biểu hiện thần kinh của hội chứng Allgrove và bệnh rối loạn chất trắng thượng thận (nhất là ở nữ giới) thường làm nhầm lẫn với bệnh xơ cứng rải rác. Nhiễm sắc tố sắt gây sạm da cũng cần phải chẩn đoán phân biệt với bệnh Addison. Nhưng lưu ý nhiễm sắc tố sắt cũng có thể là một nguyên nhân của bệnh Addison của đái tháo đường và suy giáp. Feritin huyết thanh tăng trong hầu hết các trường hợp nhiễm sắc tố sắt và là xét nghiệm có ích cho chẩn đoán. Khoảng 17% các bệnh nhân AIDS có triệu chứng giống cortisol.

Biến chứng

Bất cứ biến chứng nào của bệnh chính (ví dụ bệnh lao) đều có thể xảy ra và bệnh nhân dễ bị nhiễm trùng gian phát, chính các nhiễm trùng này sẽ

khởi phát đợt suy thượng thận cấp. Ngoài ra, thường gặp các bệnh tự miễn khác kèm theo (xem phần trên).

Điều trị

A. Điều trị đặc hiệu

Điều trị thay thế gồm phối hợp cả glucocorticoid và mineralocorticoid. Trong những trường hợp nhẹ có thể dùng hydrocortison đơn thuần là đủ.

1. Hydrocortison là thuốc được lựa chọn, hầu hết các bệnh nhân Addison dùng đường uống với liều duy trì 15- 25 mg/ngày chia làm 2 lần: 2/3 liều uống vào buổi sáng và 1/3 liều uống vào lúc chiều tối. Một số bệnh nhân đáp ứng tốt hơn với prednison với liều 3 mg sáng và 2 mg chiều tối. Nhiều bệnh nhân phải thêm fludrocortison hoặc ăn thêm muối vì tác dụng giữ muối của hydrocortison không đủ.

2. Fludrocortison acetat có tác dụng giữ muối mạnh. Liều uống 0,05 mg- 0,3 mg/ngày. Nếu bệnh nhân có hạ HA tư thế, tăng kali máu hoặc gầy sút thì tăng liều lên. Ngược lại nếu bệnh nhân phù hạ kali máu hoặc tăng HA thì hạ liều.

B. Biện pháp chung

Điều trị ngay và tích cực tất cả các nhiễm trùng, đồng thời tăng liều hydrocortison cho phù hợp.

Liều glucocorticoid cũng được tăng trong các trường hợp chấn thương, phẫu thuật, stress liều hydrocortison tối đa dùng trong các trường hợp stress nặng là 50 mg/ 6 giờ một lần đường tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Liều thấp hơn dùng đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa cho các trường hợp stress nhẹ hơn. Liều này sẽ được giảm dần tới liều bình thường khi stress đã lắng xuống. Bệnh nhân được khuyên mang 1 tấm thẻ báo động trong trường hợp cấp cứu. Tấm thẻ để "tôi là người suy thượng thận, hãy dùng hydrocortison cho tôi". Bệnh nhân bị rối loạn chất trắng thượng thận được điều trị bằng chế độ ăn và ghép tủy xương.

Tiên lượng

Bệnh nhân Addison được điều trị hormon thay thế thích hợp thì tuổi thọ kéo dài một cách rõ rệt. Bệnh lao đang hoạt động đáp ứng với điều trị đặc hiệu. Ngừng điều trị hoặc tăng liều hormon khi bị nhiễm trùng, chấn thương,

phẫu thuật hoặc các loại stress khác, đều có thể dẫn đến cơn suy thượng thận cấp. Trong trường hợp này, nếu không sử dụng corticoid ngoài đường tiêu hóa với liều lớn sẽ nguy hiểm đến tính mạng. Dù sao nếu được điều trị thích hợp thì hầu hết các bệnh nhân đều có thể có cuộc sống tích cực.

HỘI CHỨNG CUSHING (Tăng tiết hormon vỏ thượng thận)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Béo trung tâm, teo cơ dần, da mỏng và dễ bị bầm tím, thay đổi tâm thần, rậm lông, rạn da mầu tím đỏ.
- Loãng xương, tăng HA, vết thương lâu lành sẹo.
- Tăng đường máu, có đường niệu, tăng bạch cầu, giảm lympho bào, hạ kali máu.
- Tăng cortisol huyết thanh, tăng cortisol tự do trong nước tiểu và không kìm hãm bình thường được bằng dexamethason.

Nhận định chung

Thuật ngữ hội chứng Cushing nói đến các triệu chứng do quá nhiều corticosteroid. Nguyên nhân phổ biến nhất là do sử dụng glucocorticoid quá liều sinh lý, hiếm hơn là do vỏ tuyến thượng thận tự động sản xuất quá nhiều corticosteroid. Ở người lớn hội chứng Cushing có thể do một số nguyên nhân sau:

1. Khoảng 70% là do bệnh Cushing, nghĩa là các triệu chứng tăng tiết hormon vỏ thượng thận là do tuyến yên tăng bài tiết ACTH. Nguyên nhân thường là adenoma lành tính của tuyến yên. Các adenoma điển hình thường rất nhỏ (< 5mm), nữ nhiều hơn nam ít nhất là 5 lần.

2. Khoảng 15% là do các ung thư ngoài tuyến yên (như là ung thư tế bào nhỏ phế quản) sản xuất nhiều ACTH lạc chỗ. Hạ kali máu và sạm da hay gặp do nguyên nhân này.

3. Khoảng 15% không liên quan đến ACTH mà do khối u thượng thận (adenoma hoặc carcinoma) hoặc hiếm hơn là do quá sản dạng nụt thượng thận hai bên. Các adenoma thượng thận nhìn chung là nhỏ và sản xuất chủ yếu cortisol, trái lại những ung thư thượng thận thường khi phát hiện ra thì

kích thước lớn và sản xuất ra cả androgen với số lượng nhiều gây ra chứng rậm lông và nam hóa.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân có hội chứng Cushing thường béo trung tâm với mặt tròn như mặt trăng, gáy có bướu mỡ "bướu trâu", hố trên đòn đầy, trong khi chi teo; ít kinh hoặc vô kinh (ở nam thì liệt dương); mệt mỏi, đau lưng, đau đầu; tăng huyết áp; trứng cá nhiều và hay bị nhiễm trùng ngoài da. Bệnh nhân có thể khát nước, tiểu nhiều (có đường niệu hoặc không), sỏi thận, tăng nhãn áp, rạn da mầu tím đỏ (nhất là ở quanh đùi, ngực và bụng), da dễ bị bầm tím, vết thương lâu lành. Biểu hiện tâm thần thay đổi từ tăng hưng phấn đến rối loạn tâm thần thực sự. Bệnh nhân dễ bị các bệnh nhiễm trùng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có sự giảm dung nạp glucose như là kết quả của sự kháng insulin. Đa niệu xuất hiện như là kết quả của sự tăng độ thanh thải nước tự do. Đái tháo đường với đường niệu xuất hiện làm bệnh trở nên xấu hơn. Bệnh nhân bị hội chứng Cushing thường có tăng bạch cầu hạt tương đối và giảm lympho bào. Có thể có hạ kali máu (nhưng không kèm tăng natri máu), nhất là các trường hợp do bài tiết ACTH lạc chỗ.

Các nghiệm pháp chẩn đoán tăng tiết hormon vỏ thượng thận

Nghiệm pháp dễ thực hiện nhất là dùng 1 mg dexamethason vào lúc 11 giờ đêm và định lượng cortisol huyết thanh vào lúc 8 giờ sáng ngày hôm sau; nếu nồng độ cortisol dưới 5μg/dl thì loại trừ hội chứng Cushing với độ chắc chắn 98%. Các bệnh nhân khác cần thăm dò sâu hơn nữa bao gồm: costisol niệu 24 giờ (xét nghiệm cùng với creatinin niệu/ 24 giờ, nếu cortisol tự do trong nước tiểu cao bất thường (hoặc tỷ lệ cortisol tự do/ creatinin > 95μg cortisol/g creatinin) thì khẳng định là tăng tiết hormon vỏ thượng thận.

Các trường hợp hội chứng Cushing điển hình, không cần thiết làm các thăm dò sâu hơn nữa để khẳng định tăng tiết hormon vỏ thượng thận. Một số các trường hợp chưa rõ ràng, các nghiệm pháp ức chế bằng dexamethason được thực hiện: bằng cho uống 0,5 mg dexamethason / 6 giờ/ một lần trong

vòng 48 giờ. Lấy nước tiểu 24 giờ ở ngày thứ hai. Nếu nồng cortisol tự do nước tiểu > 20μg/ 24 giờ hoặc 17- hydroxycorticosteroid niệu > 4,5 mg/24 giờ giúp khẳng định chẩn đoán tăng tiết hormon vỏ thượng thận.

Nồng độ cortisol huyết thanh vào lúc nửa đêm > 7,5 μg/dl chứng tỏ bệnh nhân có hội chứng Cushing và phân biệt với các trường hợp khác cũng có cortisol tự do trong nước tiểu tăng (như là hội chứng giả Cushing xem dưới). Điều kiện của nghiệm pháp này là bệnh nhân phải sống ở cùng một vùng ít nhất là 3 ngày trước đó, bệnh nhân không ăn gì ít nhất 3 giờ trước khi xét nghiệm và phải đặt đường tĩnh mạch trước khi lấy máu.

Các xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân tăng tiết hormon vỏ thượng thận

Để xác định chứng tăng tiết hormon vỏ thượng thận cần xét nghiệm nồng độ ACTH huyết thanh. Máu phải được lấy đủ, và tiến hành xét nghiệm nhanh chóng ở phòng thí nghiệm tin cậy có độ nhạy cao. Nồng độ ACTH thấp dưới chỉ số bình thường (bình thường khoảng 20 pg/ml) chứng tỏ nguyên nhân có lẽ do u thượng thận, trái lại ACTH tăng thì nguyên nhân là do tuyến yên hoặc các khối u ngoài tuyến yên (tiết ACTH lạc chỗ).

Chẩn đoán định vị

Trong hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH, chụp cộng hưởng từ (MRI) tuyến yên có thể thấy adenoma tuyến yên vào khoảng 50% các trường hợp. Khi hình ảnh MRI tuyến yên bình thường hoặc thấy hình ảnh tuyến yên bờ không đều, mà hình ảnh này có thể là ngẫu nhiên, thì lấy máu chọn lọc xoang tĩnh mạch đá để định lượng ACTH (với sự kích thích của CRH), đây là tĩnh mạch vùng tuyến yên có khả năng khẳng định ACTH nguồn gốc tuyến yên, phân biệt với trường hợp khối u nào đó ngoài tuyến yên tiết ACTH lạc chỗ.

Định vị nguồn gốc lạc chỗ của ACTH được thực hiện bằng CT tăng tiết hormon vỏ thượng thận scan ngực và bụng với sự chú ý đặc biệt tới phổi (do carcinoid tế bào nhỏ hoặc dạng carcinom), tuyến ức, tụy và thượng thận. Các khối ở ngực thường là do nhiễm trùng cơ hội, vì vậy cần làm sinh thiết để khẳng định chẩn đoán trước khi phẫu thuật cắt bỏ. Trong hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH, chụp cắt lớp vi tính tuyến thượng thận có thể định vị khối u trong hầu hết các trường hợp.

Chẩn đoán phân biệt

Người nghiện rượu có thể tăng cortisol và nhiều biểu hiện lâm sàng của hội chứng Cushing. Bệnh nhân trầm cảm cũng có tăng cortisol, khó phân biệt với hội chứng Cushing về mặt sinh hóa, nhưng lại không có triệu chứng lâm sàng gì của hội chứng Cushing. Cũng cần chẩn đoán phân biệt hội chứng Cushing với chán ăn tâm thần (và ngược lại), vì ở người chán ăn tâm thần có teo cơ dần và nồng độ cortisol tự do nước tiểu rất cao. Bệnh nhân béo phì thường có đáp ứng bất thường với test ức chế bằng dexamethason nhưng cortisol tự do nước tiểu lại bình thường và nhịp ngày đêm của cortisol máu cũng bình thường. Bệnh nhân bị chứng kháng cortisol mang tính gia đình thì có cường androgen, tăng HA, tăng cortisol, không có hội chứng Cushing thật sự. Một số thuốc như là phenytoin, phenobarbital và primidon làm tăng chuyển hóa của dexamethason, gây kết quả dương tính giả của test kìm hãm dexamethasone. Estrogen tăng trong khi mang thai hoặc sử dụng thuốc tránh thai đường uống hoặc các trường hợp điều trị thay thế estrogen cũng có thể ảnh hưởng làm mất tác dụng kìm hãm của dexamethason. Ở người có thai, cortisol tự do trong nước tiểu tăng trong khi17 - hydroxycorticosteroid niệu vẫn bình thường và nhịp ngày đêm của cortisol huyết thanh bình thường.

Biến chứng

Hội chứng Cushing nếu không được điều trị bệnh sẽ nặng và thậm chí tử vong. Bệnh nhân có thể bị bất kỳ biến chứng nào của tăng HA hoặc đái tháo đường. Nguy cơ nhiễm trùng tăng lên. Gẫy xẹp đốt sống và hoại tử vô khuẩn đầu xương đùi có thể dẫn đến tàn tật. Sỏi thận và loạn thần có thể xảy ra. Sau khi phẫu thuật cắt bỏ hai bên thượng thận để điều trị bệnh Cushing thì adenom tuyến yên có thể to lên dần dần gây phá hủy tại chỗ (làm thị trường thu hẹp) và gây sạm da. Biến chứng này được gọi là hội chứng Nelson.

Điều trị bệnh Cushing được điều trị tốt nhất bằng phẫu thuật chọn lọc cắt bỏ adenom tuyến yên đi qua xương bướm, sau phẫu thuật, phần còn lại của tuyến yên thường trở lại chức năng bình thường, dù sao thì chức năng hướng vỏ thượng thận đã bị ngừng lại và phải sau từ 6 đến 36 tháng mới trở lại chức năng bình thường. Điều trị thay thế bằng hydrocortison là cần thiết trong khoảng thời gian đó. Những bệnh nhân không đỡ sau phẫu thuật cắt tuyến yên thì nên mổ nội soi cắt bỏ hai bên thượng thận. Bệnh nhân cũng có thể được điều trị tia xạ tuyến yên nhưng chỉ khoảng 23% các trường hợp

khỏi, còn về sự thuyên giảm thì phải tới 6 tháng sau. Những bệnh nhân không phẫu thuật có thể dùng thử ketoconazol với liều khoảng 200 mg mỗi 6 giờ, men gan phải được theo dõi để tăng dần liều.

Các ung thư thượng thận bài tiết cortisol được mổ nội soi cắt bỏ. Tuyến thượng thận bên đối diện đã bị ức chế nên sau khi mổ cần điều trị thay thế bằng hydrocortison cho tới khi chức năng của tuyến được khôi phục lại. Các ung thư thượng thận di căn có thể được điều trị bằng mitotan, ketoconazol hoặc metyrapon, có thể giúp ngăn chặn tăng cortisol trong trường hợp ung thư thượng thận không mổ.

Các khối u bài tiết ACTH lạc chỗ nên được phẫu thuật cắt bỏ. Nếu không thể mổ được thì điều trị nội khoa bằng ketoconazol hoặc metyrapon (hoặc cả hai) ít nhất cũng có thể ngăn chặn được sự tăng cortisol. Dù sao thì metyrapon có thể làm chứng rậm lông ở nữ tăng lên. Dẫn xuất somatostatin dùng ngoài đường tiêu hóa vài lần trong ngày ngăn chặn sự bài tiết ACTH ở 1/3 các trường hợp này.

Tiên lượng

Tiên lượng tốt nhất khỏi bệnh hoàn toàn là những bệnh nhân có adenom lành tính thượng thận đã được phẫu thuật cắt bỏ, đồng thời đã qua khỏi tình trạng suy thượng thận cấp sau mổ cắt thượng thận. Bệnh nhân bị bệnh Cushing có thể khỏi được nhờ phẫu thuật đi qua đường xương bướm nhưng tỷ lệ thất bại khoảng 10- 20%. Các bệnh nhân thuyên giảm bệnh hoàn toàn sau phẫu thuật qua đường xương bướm có khả năng bị tái phát khoảng 15- 20% sau 10 năm. Thậm chí có bệnh nhân đã phẫu thuật cắt thượng thận hai bên vẫn bị cortisol trở lại do phần còn sót lại của tuyến thượng thận phát triển dưới sự kích thích của nồng độ cao ACTH sau phẫu thuật cắt thượng thận. Tiên lượng những trường hợp khối u sản xuất ACTH lạc chỗ phụ thuộc vào sự xâm lấn và tình trạng di căn của loại u đặc thu.

RẬM LÔNG VÀ NAM HÓA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Rối loạn kinh nguyệt, rậm lông, trứng cá.
- Nam hoa có thể xuất hiện: vam vỡ lên, bắt đầu hói, giọng nói trầm, âm vật to ra.

- Đôi khi sờ thấy được khối u ở vùng khung chậu.
- Tăng 17 ketosteroid niệu kết hợp nồng độ huyết thanh của DHEAS và androstenedion tăng trong các trường hợp bệnh lý thượng thận, còn do các nguyên nhân khác thì nồng độ các chất trên thay đổi.
- Testosteron huyết thanh thường tăng.

Nhận định chung

Các androgen chinh bao gồm testosteron, androstenedion vá dehydroepiandro- steron sulfat (DHEAS). Ở nữ, testosteron lưu hành có nguồn gốc từ buồng trứng bài tiết ra trực tiếp (60%) và từ sự chuyển đổi ngoại vi của androstenedion tạo thành (40%). Androstenedion được bài tiết từ thượng thận và buồng trứng với số lượng tương tự nhau. DHEAS được bài tiết chỉ riêng của thượng thận.

Testosteron là androgen mạnh nhất nhưng 98% lưu hành dưới dạng kết hợp: khoảng 65% kết hợp chặt chẽ với globulin liên kết hormon giới tinh (sex hormone- binding globulin·SHBG), trong khi 33% liên kết yếu với albumin. Chỉ có lượng testosteron tự do và testrosteron liên kết yếu mới có thể đi vào tế bào đích và có tác dụng androgenic. Do đó người ta đã phát minh ra các xét nghiệm để định lượng testosteron từng phần: dạng "toàn phần", "tự do" hoặc "tự do và liên kết yếu".

Testosteron, được chuyển đổi ở da thành dihydrotestosteron, chính chất này kich thích các nang lông. Dihydrotestosteron chuyển hóa thành androstanediol glucuronid là chất có thể định lượng được. Androstanediol glucuronid tăng trong hầu hết các trường hợp rậm lông.

Căn nguyên

Chứng rậm lông có thể do các nguyên nhân dưới đây:

1. Vô căn hoặc mang yếu tố gia đình. Nhiều bệnh nhân rậm lông không tăng androgen. Các bệnh nhân này thường có bẩm chất mang yếu tố gia đình mà điều này có thể coi là bình thường do thông tin di truyền của gia đình họ. Những bệnh nhân này có thể có tăng nồng độ androstanediol glucusonid huyết thanh, một chất chuyển hóa của dihydrotestosteron, được hình thành ở da với số lượng lớn không chấp nhận được về mặt thẩm mỹ.

2. Hội chứng buồng trứng đa nang: (hội chứng Stein-Leventhal: đây là bệnh rối loạn chức năng buồng trứng thường gặp, ít nhất là nguyên nhân

của một nửa các trường hợp rậm lông trên lâm sàng. Các bệnh nhân này thường bị mất kinh hoặc kinh nguyệt ít, không có rụng trứng và béo phì. Tỷ lệ LH/FSH huyết thanh thường là lớn hơn 2,0. Hay gặp cả thượng thận và buồng trứng đều tăng tiết androgen. Kháng insulin và béo phì là phổ biến. Nồng độ insulin lúc đói tăng ở 70% các trường hợp. Đái tháo đường gặp vào khoảng 13%.

3. Thiếu hụt enzym thượng thận: trẻ gái bị thiếu men 21 hydroxylase "kinh điển" có bộ phận sinh dục ngoài lưỡng tính và có thể nam hóa trừ khi được điều trị thay thế corticosteroid. Vào khoảng 1/2 các trường hợp này có biểu hiện lâm sàng rõ của thiếu hụt corticoid khoáng (biểu hiện mất muối).

Khoảng 2% bệnh nhân rậm lông khởi phát tuổi trưởng thành có biểu hiện lâm sàng thiếu hụt cục bộ 21-hydroxylase thượng thận, những người này biểu hiện kiểu hình bị chậm trở thành thanh thiếu niên hoặc người lớn, những bệnh nhân này không bị mất muối.

Có ít bệnh nhân có tăng androgen và tăng huyết áp khi thiếu hụt 11-hydroxylase. Đây là sự phân biệt kháng costisol do cortisol tăng cao giai đoạn muộn và tăng 11-deoxycortisol từ trước đó.

4. U buồng trứng là nguyên nhân ít gặp gây rậm lông (0,8%) và bao gồm cả u nguyên thủy nam hóa buồng trứng, u tế bào Sertoli-Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u tế bào rốn.

5. U thượng thận là nguyên nhân ít gặp làm tăng androgen có thể gây hiện tượng nam hóa.

6. Những nguyên nhân khác gây rậm lông bao gồm bệnh Cushing do ACTH, to đầu chi và u hoàng thể ở phụ nữ có thai. Nguyên nhân do thuốc bao gồm minodixil, cyclosporin, phenytoin, các steroid đồng hóa, diazoxid và các progestin.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Sự tăng quá mức androgen do mọi nguyên nhân làm phát triển lông giới tính (cằm, môi dưới, bụng và ngực) và tăng hoạt động các tuyến bã gây trứng cá. Hay gặp rối loạn kinh nguyệt, không rụng noãn và vô kinh. Nếu có sự bài tiết quá mức androgen thì sẽ mất nữ tính (giảm kích thước tuyến vú, mất mô mỡ biểu hiện nữ tính) và có hiện tượng nam hóa (hói đầu phía trước, phì đại âm vật, bắp thịt nở nang, giọng nói trầm hơn). Hiện tượng nam hóa có liên quan đến sự có mặt của khối u, gây tăng tiết androgen.

Tăng huyết áp cũng gặp ở một số bệnh nhân có hội chứng Cushing, thiếu hụt 11- hydroxylase tuyến thượng thận hoặc hội chứng kháng cortisol.

Thăm khám vùng hố chậu thấy âm vật to hoặc buồng trứng to, có thể là các nang hoặc khối u.

B. Xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh

Xét nghiệm androgen trong huyết thanh là xét nghiệm có hữu ích để phát hiện những khối u thượng thận hoặc buồng trứng. Sau đây là một vài chỉ dẫn, phần lớn là loại trừ.

Khi testosteron huyết thanh lớn hơn 200 ng/dl hoặc testosteron tự do lớn hơn 40 ng/dl có chỉ định khám lâm sàng và siêu âm hố chậu. Nếu kết quả không rõ thì cần làm CT tuyến thượng thận.

Androsternedion huyết thanh > 1000 ng/dl có thể u buồng trứng và u tuyến thượng thận. Bệnh nhân có tăng nhẹ testosteron hoặc androstenedin thường được điều trị bằng thuốc uống tránh thai.

Bệnh nhân có tăng DHEAS huyết thanh > 70μg/dl do androgen thượng thận. Nguyên nhân do quá sản tuyến thượng thận và hiếm gặp u biểu mô tuyến thượng thận. Cần phải làm CT tuyến thượng thận.

Không có những chỉ dẫn chắc chắn cho các bệnh nhân tăng androgen cần được phát hiện sự thiếu hụt 21- hydroxylase khởi phát muộn. Khi đánh giá thì mức 17- hydroxyprogresteron phải giảm xuống so với mức giới hạn và ở thời điểm 30- 60 phút sau khi tiêm bắp 0,25 mg cosyntropin ($ACTH_{1-24}$). Bệnh nhân có phì đại tuyến thượng thận bẩm sinh sẽ có 17- hydroxy-progresteron tăng trên 300 ng/dl so với mức giới hạn hoặc ở mức độ kích thích phải > 1000 ng/dl. Về chẩn đoán, rất lý thú về mặt khoa học nhưng không có lợi ích cho bệnh nhân vì điều trị glucocorticoid không có hiệu quả hơn trong tình trạng như vậy so với phương thức điều trị khác (xem dưới đây).

Bệnh nhân có bất cứ dấu hiệu nào của hội chứng Cushing cần được làm xét nghiệm sàng lọc (xem hội chứng Cushing).

FSH và LH huyết thanh tăng cao nếu mất kinh do suy buồng trứng. Tỷ số LH: FSH lớn hơn 2,0 hay gặp ở bệnh nhân có buồng trứng đa nang; siêu âm hố chậu thấy các nang trứng hoặc buồng trứng to ra ở hầu hết các bệnh nhân.

Điều trị

Bất kỳ nguyên nhân nào gây tăng adrogen phải được chẩn đoán và điều trị nếu có thể. Phụ nữ mãn kinh có tăng androgen nặng nên soi ổ bụng và cắt bỏ hai buồng trứng (nếu CT tuyến thượng thận và buồng trứng bình thường) do u tế bào rốn nhỏ của buồng trứng có thể không thấy được trên CT. Bất kỳ thuốc nào gây chứng rậm lông cũng phải ngừng lại. Các lựa chọn điều trị cho các trường hợp khác bao gồm:

1. Spironolacton có thể dùng liều 50- 100 mg hai lần một ngày từ 5- 25 ngày theo chu kỳ kinh nguyệt hoặc hàng ngày nếu sử dụng cùng với thuốc tránh thai uống. Tăng kali và giảm natri ít gặp.
2. Cryproteron acetat là một kháng androgen có hiệu quả dưới tác dụng progestation. Liều 2 mg đã có hiệu quả. Thuốc tránh thai đường uống thường được dùng. Cryproteron không có ở Mỹ. Nó cũng được dùng ở nơi khác nếu nguyên tố progestin là thành phần đóng trong viên thuốc tránh thai (Diane- 35 ethinyl estratiol 35μg với 2 mg cryproteron). Tác dụng phụ của thuốc gồm mệt, buồn nôn hoặc trầm cảm.
3. Finasterid ức chế 5α- reductase, một enzym chuyển testesteron thành dihydrotestosteron hoạt động ở trên da. Liều 5 mg uống hàng ngày, thuốc này làm giảm chứng rậm lông trên 6 tháng, có thể so sánh với kết quả đạt được của spironolacton, tác dụng phụ ít gặp.
4. Flutamid, 250- 375 mg/ngày ức chế tiếp nhận androgen và cũng ngăn chặn androgen huyết thanh sử dụng cùng với thuốc tránh thai sẽ tạo ra hiệu quả cao hơn spironolacton trong việc giảm chứng rậm lông, trứng cá và hói đầu. Độc tính trên gan cũng ít gặp.
5. Uống thuốc tránh thai sẽ kích thích tạo kinh nguyệt nhưng ít tác dụng lên chứng rậm lông. Thuốc tránh thai với progestin androgen thấp (desogestrel, gestoden) cũng có thể được dùng.
6. Metformin, 500- 1000 mg hai lần một ngày cho phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang và vô kinh có xu hướng khôi phục kinh nguyệt trở lại và làm giảm chứng rậm lông nhưng chống chỉ định khi có bệnh thận. Tác dụng phụ lên đường tiêu hóa có thể dung nạp. Metformin có thể được dùng cho bệnh nhân không bị đái đường không có nguyên nhân gây hạ đường máu.
7. Điều trị tại chỗ là cạo lông hoặc dùng thuốc rụng lông, sáp, điện phân, thuốc tẩy.

Chú ý: điều trị kháng androgen chỉ dùng cho phụ nữ không có thai. Các phụ nữ cần được tư vấn khi uống thuốc tránh thai khi có chỉ định và tránh có thai, do sử dụng khi có thai sẽ gây nên bất thường về hình thể và gây lưỡng tính giả ở trẻ trai.

TĂNG ALDOSTERON HUYẾT TIÊN PHÁT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng huyết áp, đái nhiều, khát nhiều, yếu cơ.
- Giảm kali, nhiễm kiềm.
- Tăng aldosteron huyết tương và nước tiểu và renin huyết tương thấp

Nhận định chung

Tăng aldosteron huyết kinh điển (giảm kali) chiếm 0,7% tăng huyết áp; tăng aldosteron huyết nhẹ hay gặp hơn. Rối loạn này hay gặp ở nữ. Tăng aldosteron huyết tiên phát có thể do u tuyến vùng vỏ tuyến thượng thận một bên (hội chứng Conn, 73%) hoặc tăng sản cả hai bên (27%), điều này có thể ngăn chặn bài tiết glucocorticoid do thiếu hụt di truyền trội ở nhiễm sắc thể thường gây kích thích ACTH sản xuất aldosteron.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Tăng huyết áp, yếu cơ (liệt kích thích có tính chất chu kỳ), dị cảm do tetany, đau đầu, đái nhiều, khát nhiều là những triệu chứng chính. Tăng HA điển hình là vừa phải. Một số bệnh nhân chỉ có tăng HA mà không có các triệu chứng và dấu hiệu khác. Tăng HA ác tính ít gặp. Phù ít gặp ở bệnh nhân tăng aldosteron tiên phát.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Bệnh nhân phải có tăng natri đưa vào (> 120 mEq/ngày) trong toàn bộ quá trình đánh giá, kali máu thấp. Nước tiểu 24 giờ đánh giá aldosteron, cortisol tự do và creatinin. Hoạt động của renin huyết tương thấp (< 5μg/dl) với nước tiểu 24 giờ có aldosteron > 20μg được gọi là tăng aldosteron. Aldosteron nước tiểu < 20μg/ 24 giờ ít gặp suy giảm men tuyến thượng thận

và tuyến yên có tác dụng của 17α-hydroxylase (có bộ phận sinh dục không rõ hoặc vô kinh tiên phát) hoặc 11β- hydroxylase (có hiện tượng nam hóa). Một khi tăng aldosteron được chẩn đoán, xét nghiệm 18-hydroxycorticosteron > 85μg/dl gặp trong u tuyến thượng thận; nếu 18-hydroxycorticosteron < 85μg/dl thì không chẩn đoán. Thêm nữa, xét nghiệm aldosteron huyết tương lúc 8 giờ sáng trong khi bệnh nhân nằm ngửa sau 1 đêm và 4 giờ đứng thẳng.

Bệnh nhân có u tuyến thượng thận thường có aldosteron cao hơn mức giới hạn > 20μg/dl thì không tăng. Còn những bệnh nhân có tăng sản tuyến yên điển hình có mức aldosteron mức giới hạn < 20μg/dl có thể tăng khi đứng thẳng.

Nếu chẩn đoán u tuyến thượng thận bằng các xét nghiệm nêu trên thì chụp CT tuyến thượng thận có thể phát hiện 80% các trường hợp. Nếu không nhìn thấy trên CT u có thể được khu trú bằng cách đặt catheter tĩnh mạch vào tuyến thượng thận lấy aldosteron hoặc chụp cắt lớp tuyến thượng thận có dùng dexamethason ngăn chặn iodocholesterol.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt tăng aldosteron bao gồm các nguyên nhân khác gây giảm kali (xem chương 4) ở bệnh nhân có tăng huyết áp vô căn. Ví dụ, nhiều bệnh nhân tăng huyết áp gây giảm kali thậm chí khi dùng lợi tiểu không thải kali hoặc bổ sung kali. Suy giảm mạn tính thể tích máu kích thích bài tiết renin và tăng aldosteron thứ phát. Vì vậy, điều quan trọng ngừng thuốc lợi niệu và đảm bảo cân bằng nước và muối khi bệnh nhân bị tăng aldosteron tiên phát.

Ăn quá mức cam thảo có thể gây tăng huyết áp và giảm kali máu do acid glycyrrhizinic ức chế 11β-hydroxysteroid dehydrogenase, vì thế tăng cường tác dụng của hormon corticoid chuyển hóa muối nước. Uống thuốc tránh thai có thể tăng bài tiết aldosteron ở một số bệnh nhân. Bệnh mạch thận có thể gây nên tăng HA nặng có giảm kali. Hoạt động renin huyết tương vẫn cao, đây là điểm khác với tăng aldosteron tiên phát.

Tăng bài tiết các corticoid khác (bên cạnh aldosteron) cũng có thể gây nên tăng HA cùng với hạ kali. Điều này có thể xảy ra khi có rối loạn enzym tuyến thượng thận bẩm sinh như suy giảm P 450c11 (tăng deoxycorticosteron với biểu hiện nam hóa và thiếu hụt cortisol) hoặc thiếu hụt P450c17 (tăng deoxycorticosteron, corticosteron và preogesteron nhưng thiếu hụt estradiol và testoteron). Tăng aldosteron có thể ít gặp do u buồng trứng ác tính.

Biến chứng

Tất cả các biến chứng của tăng HA mạn tính cũng là của tăng aldosteron tiên phát. Tổn thương thận tiến triển ít có thể hồi phục hơn tăng HA.

Điều trị

Hội chứng Conn (u tuyến thượng thận một bên tăng tiết aldosteron) cần được điều trị bằng cắt bỏ u tuyến thượng thận qua nội soi, mặc dù có thể lựa chọn điều trị bằng spironolacton suốt đời. Quá sản tuyến thượng thận hai bên có thể điều trị bằng spironolacton. Cắt bỏ tuyến thượng thận hai bên để đưa kali máu về bình thường nhưng không có hiệu quả với tăng huyếp áp và không nên tiến hành. Thuốc điều trị tăng HA rất cần thiết. Đôi khi sử dụng dexamethason cũng có tốt với hiện tượng quá sản.

Tiên lượng

Có thể điều trị tăng huyết áp được khoảng 2/3 số bệnh nhân nhưng vẫn kéo dài hoặc tái phát mặc dù phẫu thuật vẫn là phương pháp chủ yếu. Tiên lượng tốt khi được chẩn đoán và điều trị sớm. Chỉ có 2% u tuyến thượng thận tiết aldosteron là u ác tính.

Mức renin thấp trong trường hợp này (vào khoảng 25% có tăng huyết áp vô căn) cũng có tiên lượng tốt.

BỆNH TỦY THƯỢNG THẬN

KHỐI U TẾ BÀO ƯA CRÔM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đau đầu dữ dội, vã mồ hôi, hồi hộp đánh trống ngực.
- Tăng huyết áp có thể chịu được nhưng thường có các cơn kịch phát đặc biệt khi phẫu thuật hoặc khi đẻ.
- Xuất hiện buồn nôn, đau, yếu, khó thở và rối loạn thị lực.
- Lo âu, run, sút cân, hoặc không chịu được nóng.
- Tăng catecholamin hoặc chất chuyển hóa của nó trong nước tiểu. T_4 và TSH huyết thanh bình thường.

Nhận định chung

U tế bào ưa crôm ít gặp, tỷ lệ < 0,1% các bệnh nhân tăng huyết áp, bệnh nhân bị bệnh có dấu hiệu tăng huyết áp kịch phát hoặc do u khu trú ở một hoặc cả hai tuyến thượng thận hoặc bất kỳ vị trí nào của chuỗi thần kinh giao cảm và hiếm khi ở vị trí khác thường như khi quản, bàng quang hoặc não. U tế bào ưa crôm ngoài thượng thận tiên phát được gọi là "u cận hạch". U tế bào ưa crôm được đặc trưng bằng "qui luật của 10": khoảng 10% số bệnh nhân không có tăng huyết áp, 10% ngoài tuyến thượng thận, 10% ngoài ổ bụng, 10% ở trẻ em; hầu hết các u rải rác, chỉ có 10- 15% có tính chất gia đình; 10% u cả hai bên (có xu hướng gặp ở những bệnh nhân có xu hướng gia đình), và gần 10% là u ác tính.

Khối u có tính gia đình có thể biểu hiện như sau:

Carcinoma tủy tăng tiết calcitonin của tuyến giáp và cường cận giáp (đa u typ II); carcinoma tủy tuyến giáp và hội chứng đa u thần kinh màng nhầy (đa u tuyến nội tiết typ IIb); bệnh u xơ thần kinh (bệnh Recklinghausen) và u tế bào tiểu đảo (ít gặp).

U tế bào ưa crôm gặp 20% bệnh nhân có bệnh von Hippel-Lindau (u máu võng mạc, tiểu não, não và tủy sống; nang tụy; nang thận, u biểu mô và u tuyến); di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường.

Biểu hiện lâm sàng

Triệu chứng và dấu hiệu: u tế bào ưa crôm điển hình gây những cơn đau dữ dội (85%), hồi hộp đánh trống ngực (65%) và vã mồ hôi (65%). Khi không có tất cả ba biểu hiện trên thì loại trừ u tủy thượng thận chắc chắn đến 99%. U tủy thượng thận có sự thay đổi vận mạch (bao gồm mặt tái nhợt), cùng với mạch nhanh, đau vùng trước tim và đau bụng, tăng kích động và dễ bị kích thích, tăng cảm giác ngon miệng và dễ bị sút cân. Cơn đau thắt ngực có thể xảy ra. Dấu hiệu thực thể thường bao gồm tăng huyết áp (95%), trong đó tăng huyết áp duy trì (20%), tăng huyết áp duy trì với kịch phát (50%) hoặc chỉ có tăng huyết áp kịch phát (25%), tim to, mạch nhanh tư thế (thay đổi hơn 20 lần/phút) và hạ huyết áp tư thế; tăng nhẹ nhiệt độ cơ thể; xuất huyết võng mạc và xuất huyết não đôi khi cũng xảy ra.

Biểu hiện của u tế bào ưa crôm rất khác nhau. Bên cạnh các triệu chứng nêu trên, một số bệnh nhân có thể thay đổi tâm thần hoặc lẫn lộn, động kinh, tăng đường máu, mạch nhanh, hạ huyết áp, dị cảm hoặc hiện tượng Raynaud. Các bệnh nhân khác có thể có phù phổi và suy tim do bệnh cơ tim hoặc có thể khó chịu ở u do có u tuỷ thượng thận là một khối u lớn ở bụng. Vẫn có một số bệnh nhân không có triệu chứng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có biểu hiện tăng cường chuyển hóa; các xét nghiệm chức năng tuyến giáp đều bình thường, bao gồm T_4, T_4 tự do, T_3 và TSH có đường niệu hoặc tăng đường máu (hoặc cả hai).

C. Các xét nghiệm đặc biệt

1. Xét nghiệm catecholamin niệu (toàn phần và từng phần), metanephrin, vanillylmandelic acid (VMA) và creatinin được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân bị u tủy thượng thận, đặc biệt các mẫu xét nghiệm thu được trong hoặc ngay sau khi bị đột quỵ. Lấy mẫu nước tiểu 24 giờ, mặc dù mẫu thử được lấy qua một đêm hoặc ngắn hơn vẫn được xét nghiệm; bệnh nhân u tủy thượng thận nói chung có metanephrin > 2,2μg/1 mg của creatinin và VMA > 5,5μg/1mg creatinin.

Nhiều loại thuốc và hóa chất, một số thức ăn có thể ảnh hưởng tới xét nghiệm chẩn đoán u tủy thượng thận (bảng 9-13). Xét nghiệm tìm catecholamin nên được sử dụng sắc ký chất lỏng để xác điện hóa học (high-performance liquid chromatography with electrochemical detection HPLC-ECD); điều này làm giảm tối đa kết quả xét nghiệm không đúng.

2. Xét nghiệm trực tiếp epinephrin và norepinephrin máu và nước tiểu trong hoặc khi cơn cấp là xét nghiệm nhạy cảm nhất để chẩn đoán u tủy thượng thận khi có tăng huyết áp kịch phát. Mức epinephrin cao có ích cho chẩn đoán vị trí khối u trong tuyến thượng thận. Có thể, việc lấy mẫu huyết tương chắc chắn là cần thiết.

3. Chẩn đoán hình ảnh: chụp CT và cộng hưởng từ có lợi để xác định và định vị tủy thượng thận. Các biện pháp này không phải thường xuyên thay thế được xét nghiệm catecholamin vì u tuyến thượng thận không hay gặp (> 2%) và có thể không chẩn đoán được. Chụp CT 123 MIBG nhấp nháy có thể xác định được vị trí khối u với độ nhạy 85% và độ đặc hiệu 99%.

4. Xét nghiệm ức chế và kích thích dược lý học để đánh giá tăng hoặc giảm huyết áp thường không yêu cầu hoặc không khuyến cáo.

Chẩn đoán phân biệt

Mạch nhanh, run tay, hồi hộp đánh trống ngực và tăng chuyển hóa có thể gây ra rối loạn tinh thần (lẫn lộn) cùng với nhiễm độc tuyến giáp. U tuỷ thượng thận cũng có thể không chẩn đoán được vì tăng huyết áp vô căn, viêm cơ tim, viêm cầu thận hoặc các tổn thương thận khác, nhiễm độc thai nghén, sản giật và bệnh thần kinh tâm lý (cơn lo âu). Thỉnh thoảng có thể gây đau bụng cấp.

Có những bệnh khác có triệu chứng giống u tuỷ thượng thận như rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp từng cơn, không ổn định mạch máu gây giảm năng tuyến sinh dục, sử dụng cocain hoặc amphetamin, ngừng clodinin, cơn tăng huyết áp do thức ăn nhiễm tyramin (ví dụ phomát) ở bệnh nhân uống thuốc chống trầm cảm ức chế MAO, tăng huyết áp không ổn định và cơn đau thắt ngực không ổn định.

Xét nghiệm dương tính giả đối với catecholamin và các chất chuyển hóa gặp 10% ở bệnh nhân tăng huyết áp nhưng thường ở mức < 50% so với mức bình thường và sẽ bình thường khi làm xét nghiệm lại.

Biến chứng

Tất cả các biến chứng của tăng huyết áp nặng có thể có. Cơn tăng huyết áp đột nhiên gây mù hoặc tai biến mạch máu não không phải là ít gặp. Những vấn đề này có thể xảy ra do di chuyển đột ngột, do thao tác trong và sau đẻ, do sang chấn tâm lý hoặc do chấn thương hoặc trong khi mổ lấy khối u. Có thể có bệnh cơ tim. Đôi khi, biểu hiện ban đầu của u tủy thượng thận có thể là hạ huyết áp hoặc thậm chí có sốc.

Sau khi cắt bỏ khối u, tình trạng tăng huyết áp nặng và sốc (kháng với epinephrin và norepinephrine) có thể xảy ra đột ngột do suy thận hoặc nhồi máu cơ tim. Tụt huyết áp và sốc xảy ra do nhồi máu cơ tim tự phát hoặc do chảy máu khối u, phẫu thuật cấp cứu lấy khối u là rất cần thiết trong những trường hợp này.

Biến chứng hiếm khi gặp là bệnh nhân chết do biến chứng khi làm các xét nghiệm chẩn đoán hoặc khi đang phẫu thuật. Bệnh nhân khi có nghi ngờ về u tuyến tủy thượng thận thì không nên thực hiện các biện pháp chẩn đoán gây chảy máu hoặc phẫu thuật trừ khi bệnh nhân được dùng đủ thuốc chẹn α với phenoxybenzamin.

Điều trị

Lấy khối u bằng phương pháp mổ nội soi hoặc điều trị khối u. Điều trị trước phẫu thuật bằng thuốc chẹn α– adrenergic đã giúp cho phẫu thuật u tủy thượng thận an toàn hơn trong những năm gần đây. Dùng phenoxybenzamin 10 mg uống trong 12 giờ và tăng dần liều, khoảng 3 ngày một lần cho đến khi tăng huyết áp được khống chế. Liều duy trì là 40- 120 mg/ngày. Dùng chẹn α là tốt nhất khi huyết áp động mạch tư thế nằm dưới 160/ 90 mmHg và huyết áp động mạch tư thế đứng trên 80/45 mmHg.

Bảng 9-13. Các thuốc, thức ăn và những điều kiện ảnh hưởng đến xét nghiệm chẩn đoán u tuyến thượng thận[1]

Xét nghiệm	Tăng	Giảm
Ảnh hưởng toàn bộ lên catecholamin, metanephrin, vanillylmandelic acid (VMA) Các catecholamin	Tác dụng giống thần kinh giao cảm (amphetamin, ephedrin, thuốc chống sung huyết mũi, chất giãn phế quản, cocain). Levodopa. Ngừng đột ngột clonidin Ăn quá nhiều chuối Thuốc giãn mạch (nitroprussid, nitroglycerin). Methylxanthin. (aminophilin) Sang chấn nặng (tinh thần luyện tập, đau, nhồi máu cơ tim) Các bệnh: tổn thương dây thần kinh sọ, hội chứng Guillain- Barre, ngộ độc chì, co giật, hạ đường máu, carcinoid, rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp, liệt tứ chi, xơ cứng cột bên teo cơ. Chất phát quang[2]: quinidin, chlohydrat, tetracyclin, methenamin, methocarbamol, acid niconnic, erythromycin, quinin, riboflavin, bretylium	Thuốc chẹn hạch liều cao: guanithidin, reserpin (dùng kéo dài, dùng liều cao gây tăng giai đoạn đầu) Fenfluramin Suy thận Các bệnh: suy dinh dưỡng, rối loạn thần kinh tự động, liệt tứ chi
Metanephirin	Ethanol, isoproterenol, methyldopa, ức chế monoamin oxidase, phenothiazin, α- methyl-p-tyrosin, methenamin, bilirubin niệu, labetalon	
VMA	Ethanol, methyldopa, ức chế monoamin oxidase, phenothiazin, benzodiazepin	Môi trường cản quang (methylglucamin: Renografin; Hypaque-M[3], renovist, Conray, Cardiografin, Urografin
	Litium, acid nalidixic, methocarbamol guaiacolat glyceryl, p- amino-salyclic acid, salicylat, mephenesin sulfonamid, ăn nhiều chocolate, chè, vanilla, cà phê, cam quýt.	Ethanol, chất ức chế monoamin oxidase, disulfiram, clofibrat, mandelamin, salicylate (phương pháp pisano)

[1] Trích sửa đổi với sự cho phép của Fitzgerald PA: Handbook of clinical endocrinologxy 2nd ed Appleton & Lange, 1992.

[2] Các phương pháp định lượng fluo là đối tượng cho hầu hết các can thiệp phương pháp đặc hiệu 149 nhất sử dụng phương pháp sắc ký, HPLC và quang trắc phổ. Cần ngừng thuốc một tuần trước khi làm xét nghiệm

[3] Hypague như natri diatrizoat.

Sau khi dùng thuốc chẹn receptor α-adrenergic hợp lý với phenoxybenzamin, chẹn β- như propranolol hoặc phối hợp chẹn α- và β labetalol có thể kiểm soát nhịp nhanh hoặc các biểu hiện loạn nhịp khác. Duy trì chẹn adrenergic với liều tối thiểu trong 10 ngày hoặc cho đến khi tình trạng tim, mạch đã tốt. Theo dõi điện tim đồ cho đến khi nhịp tim trở về ổn định (có thể mất 1 tuần hoặc thậm chí nhiều tháng để điều chỉnh những thay đổi điện tim ở những bệnh nhân viêm cơ tim do catecholamin và cần phải thận trọng trì hoãn phẫu thuật cho tới khi kết thúc những biểu hiện như vậy). Bệnh nhân phải được theo dõi rất chặt chẽ trong khi phẫu thuật để đảm bảo không có thay đổi về huyết áp hoặc nhịp tim.

Cơn tăng huyết áp có thể điều trị ngay bằng ngậm dưới lưỡi nifedipin 10 mg (viên nang). Tăng huyết áp nặng trong khi phẫu thuật thì phải điều trị bằng nitroprusid truyền tĩnh mạch 0,5- 10μg/kg/phút. Nhịp nhanh xoang được điều trị bằng esmolol hoặc lidocain.

Truyền máu tự thân 1- 2 đơn vị trong 12 giờ trước phẫu thuật phối hợp với truyền dịch thay thế để giảm nguy cơ tụt huyết áp do duy trì chẹn α adrenergic.

Cần theo dõi glucose huyết tương trong 2 ngày sau mổ để phòng giảm đường máu.

Do có thể có nhiều khối u hoặc có di căn nên cần phải kiểm tra lại cathecholamin niệu sau mổ (1- 2 tuần sau khi mổ).

Đối với bệnh nhân không có chỉ định mổ hoặc u đã di căn, thì uống phenoxybenzamin cũng có tác dụng để điều trị chứng toàn thân kéo dài. Metyrosin là thuốc chẹn cạnh tranh tổng hợp từ cathecholamin cũng được sử dụng. Liều ban đầu 250 mg 4 lần trong ngày, tăng dần 250- 500 mg cho đến liều tối đa là 4g/ngày. U tủy thượng thận đã di căn có thể điều trị phối hợp với hóa chất hoặc liều cao ^{131}I MIBG, chỉ thực hiện tại các trung tâm y tế.

Tiên lượng

Tiên lượng phụ thuộc vào chẩn đoán sớm. U tủy thượng thận ác tính có thể không xác định được bằng mô bệnh học. Một khối u được coi là ác tính nếu có di căn; điều này phải mất vài năm mới biểu hiện rõ rệt trên lâm sàng. Nếu như phẫu thuật cắt bỏ khối u thành công trước khi có tổn thương không phục hồi được lên hệ thống tim mạch thì việc cứu chữa tích cực có thể thành công.

Việc cứu chữa tích cực (hoặc cải thiện) có thể xảy ra sau khi lấy bỏ khối u đã có trong nhiều năm. Ở một số bệnh nhân, tăng huyết áp vẫn kéo dài hoặc tái phát mặc dù phẫu thuật thành công. Mặc dù là tăng huyết áp vô căn nhưng vẫn phải đánh giá lại các xét nghiệm sinh hóa để tìm u tuỷ thượng thận ở vị trí khác hoặc di căn.

Trước khi có thuốc chẹn, thì tỷ lệ tử vong khi phẫu thuật rất cao khoảng 30% nhưng nay đã giảm đáng kể. Tầm quan trọng của sự phối hợp các nhà nội tiết, gây mê và phẫu thuật cũng cần phải được nhấn mạnh. Với phương pháp điều trị tối ưu, tỷ lệ tử vong khi phẫu thuật ít hơn 3%.

Bệnh nhân có u tủy thượng thận di căn có thời gian sống sót trung bình 4,5 năm; tuy nhiên, vẫn có trường hợp sống lâu hơn.

BỆNH CÁC TẾ BÀO TIỂU ĐẢO TỤY *

U TỤY TẾ BÀO TIỂU ĐẢO

Tiểu đảo tụy gồm nhiều loại tế bào, mỗi loại tế bào được phân biệt bằng tính chất hóa học và hình ảnh vi thể: tế bào A (20%) tiết glucagon, tế bào B (70%) tiết insulin và tế bào D (5%) bài tiết somatostatin hoặc gastrin, tế bào F lành tính tiết polypeptid tụy. Mỗi loại tế bào có thể phát triển thành u lành tính hoặc ác tính có thể có nhiều và thường có biểu hiện lâm sàng liên quan đến tăng tiết hormon nguyên thủy hoặc lạc chỗ. Chẩn đoán u tiểu đảo tụy khi có nghi ngờ các triệu chứng lâm sàng. Khi đó cần làm các xét nghiệm đo nồng độ các hormon đặc biệt này.

U tiết insulin (insulinoma) thường lành tính (80%) và tiết quá mức insilun (cũng tăng tiền insulin và c-peptid) gây hạ đường huyết. Những u này thường đa ổ, đặc biệt những trường hợp có tính chất gia đình của MEN typ I.

U tiết gastrin (gastrinoma) thường lành tính và tiết quá mức gastrin (gọi là gastrin lớn), nó sẽ kích thích dạ dày tăng tiết acid vì thế gây ra ổ loét (hội chứng Zolinger- Ellison). Khoảng 25% gặp trong đa u nội tiết, gây cường tuyến cận giáp trước 14 năm cho đến khi chẩn đoán Zollinger- Ellison đến 38 năm sau. Ít điều trị bằng phẫu thuật. Tỷ lệ sống sót từ 5,10 và 20 năm đối với MEN typ I là 94% 75% và 58% (tương ứng), trong khi tỷ lệ sống sót của hội chứng Zollinger- Ellison tương ứng là 62%, 50% và 31% (xem chương 14).

* Đái tháo đường và các tình trạng hạ đường huyết trình bày ở chương 10

U tiết glucagon (glucagonoma) tiết quá mức glucagon và gây viêm da khác thường (gọi là hồng **ban di chuyển hoại tử**. Những bệnh nhân này thường có đái tháo đường, sút cân và di căn gan ở thời điểm được chẩn đoán.

U tiết somatostatin (somatostatinoma) ít gặp và có sút cân, đái tháo đường, kém hấp thụ và giảm tiết acid chlohydric dịch vị.

Những u hiếm gặp khác tiết quá mức polypeptid ruột vận mạch (vasoative intestimal polipeptide - VIP), gây ỉa chảy mất nước (hội chứng Verner Morrison). Điều trị bằng octreocid cải thiện được các triệu chứng nhưng không ngăn được sự phát triển khối u. Cải thiện triệu chứng toàn thân bằng cách dùng calcitonin.

Các u tế bào tiểu đảo có thể tiết hormon lạc chỗ cùng với hormon tự nhiên, thường phối hợp gây ra hàng loạt các hội chứng lâm sàng. Chúng có thể tiết ACTH gây hội chứng Cushing; tiết serotonin có thể gây hội chứng carcinoid không điển hình biểu hiện đau, ỉa chảy và sút cân; đỏ da chỉ gặp 39%. U carcinoid tụy phát triển chậm nhưng thường di căn đến các vị trí khác đặc biệt các cơ quan nội tiết khác.

U tế bào tiểu đảo có thể là một phần của hội chứng đa u tuyến nội tiết typ I (cùng u tuyến yên và u tuyến cận giáp). Để phát hiện các khối u tiểu đảo tụy tại chỗ và di căn, kỹ thuật ghi hình nhấp nháy receptor somatostatin (somatostatin receptor scintigraphy- SRS) là tốt nhất nhưng riêng u tiết insulin SRS chỉ phát hiện 75% không phải u tiết insulin, (insulinomas). Chụp cắt lớp và cộng hưởng từ có giá trị.

Cắt bỏ trực tiếp khối u (hoặc các khối u) tiến triển tại chỗ cho tất cả các loại u tế bào tiểu đảo trừ hội chứng Zollinger- Ellison. Khi đó phải dùng ức chế bơm proton như omeprazol hoặc lansoprazol. Khối u tiết insulin có thể cắt bỏ nhưng men I rất hiếm khi điều trị được, vì vậy phẫu thuật cắt bỏ trong trường hợp này chỉ tiến hành với những khối u lớn. Để giảm hoạt động của bệnh ác tính cần phải phối hợp cả kháng hormon và hóa trị liệu chống ung thư. Sử dụng streptozocin, doxorubicin và asparaginase, đặc biệt với insulinoma cũng có kết quả mặc dù thuốc này có nhiều độc tính. Hiện nay người ta sử dụng octreotid chất đồng đẳng somatostatin để điều trị u tế bào tiểu đảo. Hạ đường máu do insulinoma có thể khống chế bằng verapamil hoặc diazoxid.

Tiên lượng các khối u này rất khác nhau. Thời gian sống sót kéo dài, mặc dù cũng gặp u di căn nhiều nơi.

BỆNH TINH HOÀN

GIẢM NĂNG TUYẾN SINH DỤC NAM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Giảm nhu cầu tình dục và giảm cương dương vật.
- Giảm phát triển lông trên cơ thể.
- Tinh hoàn có thể nhỏ hoặc bình thường testoseteron huyết thanh thường giảm.
- Gonadotropin huyết thanh (LH và FSH) giảm trong giảm năng tuyến sinh dục do giảm gonadotropin; những hormon này tăng khi suy tinh hoàn (giảm năng tuyến sinh dục nam do tăng gonadotropin).

Nhận định chung

Giảm năng tuyến sinh dục nam do tinh hoàn giảm tiết testosteron có thể phân loại theo một trong hai cách do:

1. Thiếu hụt gonadotropin do tuyến yên giảm tiết (giảm năng hướng sinh dục).
2. Nguyên nhân tại tinh hoàn (xem bảng 9-14). Việc đánh giá giảm năng tuyến sinh dục bằng cách đo tertosteron và tertosteron tự do trong huyết thanh. Mức testoteron huyết thanh thấp được đánh giá cùng với LH và FSH. Các bệnh nhân có gonadotropin thấp do bất thường tuyến yên có cả tăng prolactin máu.

Nguyên nhân

A. Giảm năng tuyến sinh dục nam do giảm gonadotropin

Thiếu hụt FSH và LH có thể đơn độc hoặc liên quan đến những bất thường hormon tuyến yên (xem giảm năng tuyến sinh dục). Bệnh nhân phải được đánh giá về các dấu hiệu của hội chứng Cushing hoặc suy giảm tuyến thượng thận; tăng tiết hoặc giảm hormon tăng trưởng và tăng hoặc giảm hormon tuyến giáp.

Giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin mắc phải có thể do tổn thương vùng dưới đồi hoặc tuyến yên nhưng có thể là tự phát. Tăng prolactin máu cũng có thể bao gồm giảm năng sinh dục.

Bảng 9-14. Nguyên nhân giảm năng sinh dục nam

Giảm gonadotropin (LH thấp hoặc bình thường)	Tăng gonadotropin (LH cao)
Chậm phát triển cấu trúc	Hội chứng Klinfelter
Bệnh mạn tính	Không có tinh hoàn hai bên
Dinh dưỡng kém	Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli
Hội chứng Cushing	Hội chứng Noonan
Suy giáp	Chấn thương tinh hoàn
Cường tuyến yên	Viêm tinh hoàn
Các thuốc	Quai bị
Rượu	Phong
Cần sa	Lao
Spironolacton	U lympho
Ketoconazol	Rối loạn trương lực cơ
Chủ vận GnRh (leuprolid)	Hóa trị liệu điều trị ung thư
Tiền androgen	Tia xạ
U tiết estrogen (tinh hoàn, thượng thận)	Hội chứng tắt dục sớm ở nam
Hội chứng bẩm sinh	Urê huyết
Hội chứng Kallmann	Tự phát
Hội chứng Prader- Willi	
Hội chứng Alström	
Thiếu hụt 17- ketosteroid reductase	
Tự phát	

B. Giảm năng sinh dục do tăng gonadotropin

Suy giảm bài tiết testosteron của tinh hoàn gây tăng LH. Nếu chức năng tế bào Sertoli của tinh hoàn bị thiếu hụt thì FSH sẽ cao. Nguyên nhân gây suy tinh hoàn là nhiễm virus (ví dụ quai bị), tia xạ, điều trị hóa chất chống ung thư, tự miễn, rối loạn trương lực cơ, urê máu, loạn phát triển XY, thiếu hụt 17-ketosteroid reductase, hội chứng Klinefelter và hội chứng tắt dục sớm ở nam.

Hội chứng Klinefelter: loạn phát triển ống sinh tinh là nguyên nhân hay gặp của giảm năng sinh dục nam do sự bất thường kiểu gen kinh điển là 47, XXY. Kiểu khác hay gặp như thể khảm 46, XY/47, XXYY; 48, XXY, 48, XXXY hoặc nam giới 46, XX.

Biểu hiện của hội chứng Klinefelter khác nhau. Tinh hoàn bình thường khi còn là đứa trẻ, nhưng đến tuổi thanh niên tinh hoàn trở nên chắc, xơ, nhỏ và không còn mềm khi sờ nắn. Mặc dù tuổi dậy thì xuất hiện đúng thời gian, nhưng mức độc nam hóa khác nhau. Khoảng 85% có biểu hiện vú to ở tuổi dậy thì.

Các biểu hiện hay gặp khác như cao và phân bổ tỷ lệ cơ thể bất thường (chiều cao lớn hơn sải tay, eo trên lớn hơn eo dưới). Bệnh nhân với đa nhiễm sắc thể (NST) X hoặc Y thường có rối loạn tâm thần và các bất thường khác như có ngón nghẹo hoặc dính liền xương. Họ cũng có thể biểu lộ vấn đề về sự phối hợp và kỹ năng xã hội. Các biểu hiện khác bao gồm: tỷ lệ cao ung thư vú, bệnh phổi mạn tính, giãn tĩnh mạch và đái tháo đường (8%), giảm dung nạp glucose 19%.

Hầu hết nam giới (93%) không có tinh trùng, nhưng nam giới với NST khảm 46, XY/47, XXY có thể vẫn có khả năng sinh sản. Chẩn đoán được xác định bằng kiểu gen hoặc sự có mặt của ARN của men trascriptase đặc hiệu không hoạt động X (inactive specific transcriptase - XIST) trong bạch cầu máu ngoại vi được xác định bằng PCR.

Testosteron huyết thanh thấp, và mức FSH và LH tăng cao. Đôi khi testosteron huyết thanh bình thường nhưng testosteron tự do huyết thanh thường thấp.

Tất cả các nguyên nhân gây chứng vú to ở đàn ông (bảng 9-1) phải được chẩn đoán phân biệt với hội chứng Klinefelter.

C. Không nhạy cảm với androgen

Kháng một phần với testoseron ít gặp trong đó kiểu hình nam có các mức độ khác nhau của giảm năng sinh dục nam, chứng vú to, tật lỗ tiểu thấp, tinh hoàn ẩn, testosteron huyết thanh ở mức bình thường.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Giảm năng tuyến sinh dục có thể bẩm sinh hoặc mắc phải trong thời kỳ thơ ấu biểu hiện bằng dậy thì muộn. Người đàn ông có giảm năng tuyến sinh

dục mắc phải có các biểu hiện khác nhau. Hầu hết đàn ông giảm hoạt động tình dục. Các biểu hiện khác như rối loạn cương dương vật, ra nhiều mồ hôi, nóng, mệt, trầm cảm. Các biểu hiện này có thể làm mất khả năng sinh sản, chứng vú to, đau đầu, gãy xương và các triệu chứng khác liên quan đến nguyên nhân hoặc là kết quả của giảm năng tuyến sinh dục. Tiền sử của bệnh nhân thường là đầu mối của các nguyên nhân (bảng 9-14).

Dấu hiệu thực thể của giảm năng sinh dục là giảm phát triển lông trên cơ thể, nách, cằm cũng như giảm phát triển lông ở bộ phận sinh dục nhưng phải xuất hiện sau một thời gian giảm năng sinh dục nặng. Khi khám phải đo sải tay và đo chiều cao. Kích thước tinh hoàn phải được đo bằng dụng cụ đo tinh hoàn (thể tích bình thường khoảng 10- 25 ml, chiều dài bình thường trên 6 cm). Kích thước tinh hoàn có thể nhỏ nhưng thường trong giới hạn bình thường ở nam giới giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin sau khi dậy thì nhưng có thể giảm do tổn thương tinh hoàn hoặc hội chứng Klinefelter. Khám tinh hoàn thật cẩn thận để tìm u của tinh hoàn, do u tế bào Leydig có thể tăng tiết estrogen và dẫn tới giảm năng sinh dục. Khám tinh hoan thật cẩn thận để phát hiện chấn thương, tổn thương thâm nhiễm (ví dụ: u lympho) hoặc các bệnh nhiễm trùng (như lao, phong).

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Hemoglobin và hematocrit có thể hơi thấp do giảm năng sinh dục. Đánh giá các xét nghiệm cho bệnh nhân giảm năng sinh dục nam phải đo mức testosteron huyết thanh. Có nhiều loại xét nghiệm testosteron khác nhau. Xét nghiệm testosteron tự do nhạy hơn testosteron toàn phần. Mức testosteron dao động có thể cao hơn vào buổi sáng vì vậy rất cần thiết phải làm các xét nghiệm cẩn thận. Bệnh nhân có mức testosteron thấp hoặc ở mức giới hạn thấp thì phải đo LH và FSH. LH và FSH có xu hướng cao ở bệnh nhân giảm năng sinh dục do tăng gonadotropin nhưng thấp hoặc ở mức bình thường ở giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin. Tỷ trọng xương có thể giảm khi đứng lâu ở nam giảm năng sinh dục.

1. Giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin

Nam giới giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin có mức testosteron huyết thanh thấp mà không có sự bù trừ để tăng gonadotropin. Có thể xác định mức prolactin huyết thanh nhưng có thể tăng do nhiều lý do (bảng 9-4).

Nam giới có vú to có thể xét nghiệm phát hiện sự thiếu hụt 17- ketosteroid reductase. Cùng với xác định mức androstenedion và estron, chúng thường cao trong các trường hợp này. Mức estradiol huyết thanh có thể tăng ở bệnh nhân xơ gan và ít gặp do u tăng tiết estrogen (u tế bào Leydig tinh hoàn hoặc u thượng thận). Những bệnh nhân xác định không rõ nguyên nhân của giảm năng sinh dục do giảm gonadotropin cần phải chụp cộng hưởng từ tuyến yên và vùng dưới đồi để tìm ra khối u hoặc các tổn thương khác (xem vùng dưới đồi).

2. Giảm năng sinh dục do tăng gonadotropin

Bệnh nhân bị giảm năng sinh dục do tăng gonadotropin có mức testosteron huyết thanh thấp với tăng gonadotropin bù trừ. Hội chứng Klinefelter cần phải được xác định bởi kiểu gen hoặc đo XIST. Sinh thiết tinh hoàn cũng được thực hiện ở bệnh nhân trẻ hơn mà lý do giảm năng sinh dục không rõ ràng.

Điều trị

Trước khi điều trị giảm năng sinh dục cho bệnh nhân nam > 40 tuổi cần phải thận trọng loại trừ ung thư tiền liệt tuyến. Giảm năng sinh dục thường được điều trị bằng testosteron ngoài đường tiêu hóa (enanthat hoặc cypionat). Liều thường dùng 300 mg tiêm bắp 3 tuần một lần hoặc 200mg 2 tuần một lần. Vì thuốc tan trong dầu nên tiêm vào vùng mông. Liều dùng điều chỉnh theo sự đáp ứng của bệnh nhân. Các chế phẩm androgen uống bao gồm methyltestosteron và glucoxymesteron. Những thuốc này hiếm khi gây u gan hoặc ban xuất huyết khi dùng thuốc lâu dài. Hoàng đảm ứ mật gặp 1-2% nhưng thường thuyên giảm khi dừng thuốc. Androgen uống không có tác dụng như tiêm testosteron.

Dùng testosteron thấm qua da (Androderm) cũng được áp dụng với một miếng dán 5 mg/ngày hoặc chia hai miếng 2,5mg. Phải dán vào vùng da sạch khô ở bụng, lưng phía trên cánh tay, hoặc đùi. Mỗi một vị trí của da phải được nghỉ một tuần trước khi dán lại. Nên dán vào vùng lồi (cơ delta, mấu chuyển lớn, lồi chậu) hoặc dán vào bìu nhưng phải chú ý có thể bị bỏng do hóa chất.

Phương pháp khác (Testoderm) là một miếng dán 10mg/40cm^2 hoặc 15 mg/60cm^2 vào khu vực đã cạo lông của bìu để 22 giờ/ngày.

Bất lợi của cả hai kiểu dán này là dễ kích thích da, không thuận tiện, không thoải mái khi lấy ra khỏi khu vực có lông và đắt. Tác dụng phụ của liệu pháp testosteron là trứng cá, vú to và giảm cholesteron HDL.

Tiên lượng

Nếu giảm năng sinh dục do tổn thương tuyến yên tiên lượng phụ thuộc bệnh tiên phát (u, hoại tử). Tiên lượng khôi phục nam hóa tốt nếu dùng testosteron.

U TINH HOÀN Ở NGƯỜI LỚN (xem chương 6)

Khoảng 95% khối u tinh hoàn là u tế bào mầm u tinh (seminoma) hoặc không phải u tinh (seminoma) có thể sản xuất hCG và α-fetopeotein (chất chỉ điểm của khối u). U tinh không sản xuất α-fetopeotien nhưng 5- 10% sản xuất hCG; Mặt khác, không phải u tinh làm tăng 1 hoặc 2 chất này trong khoảng 90% các bệnh nhân. Các bệnh nhân có bệnh gan có thể có tăng α-fetoprotein gây nhầm lẫn.

Khoảng 5% u tinh hoàn là u tế bào Leydig hoặc tế bào Sertoli. U tế bào Leydig có xu hướng sản xuất estrogen (70%) và gây chứng vú to và liệt dương; đôi khi sản xuất androgen có thể gây nên dậy thì sớm giả ở các bé trai. U tế bào Seroti có thể sản xuất estrogen (30%) và nữ tính hóa; chứng vú to có thể do tăng tiết hCG (25%).

Một số u tinh hoàn có thể nhỏ và không sờ thấy nhưng có thể tiết số lượng hCG hoặc estrogen gây ra chứng vú to hoặc liệt dương. Siêu âm tinh hoàn có thể phát hiện ra khối u nhỏ.

Sau khi cắt bỏ tinh hoàn một bên vì ung thư tinh hoàn thì FSH tăng cho tới khi có chỉ định điều trị cho bệnh nhân có nguy cơ cao bị ung thư tinh hoàn còn lại.

BỆNH BUỒNG TRỨNG (xem thêm chượng 15, tập I)

VÔ KINH TIÊN PHÁT

Kinh nguyệt bắt đầu có thường từ 11 đến 15 tuổi (ở Mỹ trung bình là 12,7 tuổi). Suy giảm kinh nguyệt xuất hiện là vô kinh tiên phát và đánh giá vô kinh (1) vào tuổi 14 nếu không có kinh nguyệt hoặc không phát triển vú, hoặc nếu chiều cao thấp hơn 3% hoặc (2) vào tuổi 16 không có kinh nguyệt.

Nguyên nhân

Các nguyên nhân của vô kinh tiên phát bao gồm:

A. Nguyên nhân do tuyến yên- vùng dưới đồi (FSH thấp hoặc bình thường):

Do thiếu hụt di truyền GnRH và gonadotropin hoặc kèm thiếu hụt các hormon khác của tuyến yên hoặc rối loạn khứu giác (hội chứng Kallman). Tổn thương vùng dưới đồi, đặc biệt có u sọ hầu. U tuyến yên có thể không tiết prolactin hoặc hormon tăng trưởng. Hội chứng Cushing có thể do điều trị glucocorticoid, u thượng thận tiết cortisol hoặc u tuyến yên tiết ACTH. Nhược giáp có thể làm chậm dậy thì. Chấn thương vùng đầu hoặc viêm não có thể gây giảm gonadotropin. Vô kinh tiên phát có thể do chậm trễ phát triển tuổi thanh thiếu niên, bệnh nội tạng, tập thể dục quá sức (ví dụ múa balê, chạy); những sự kiện gây sang chấn, chế độ ăn kiêng, hoặc chán ăn tâm thần; tuy nhiên,những tình trạng như vậy không nên kết luận ngay là vô kinh khi không khám thực thể đầy đủ hoặc đánh giá về mặt nội tiết (xem phần giảm năng tuyến yên).

B. Tăng androgen (FSH thấp hoặc bình thường)

Tăng quá mức testosteron có thể do u tuyến thượng thận hoặc do phì đại tuyến thượng thận do thiếu hụt enzym tạo steroid như thiếu hụt P450c21 hoặc thiếu hụt P450c11 (tăng huyết áp). Khối u buồng trứng hoặc buồng trứng đa nang có thể tăng tiết testosteron. Các steroid tạo androgen cũng có thể gây hội chứng này.

C. Các nguyên nhân buồng trứng (FSH tăng cao)

Loạn phát triển gen sinh dục (hội chứng Turner và những biến thể- xem dưới đây) là nguyên nhân vô kinh tiên phát hay gặp. Suy giảm chức năng buồng trứng do tự miễn là nguyên nhân phổ biến. Thiếu hụt các men sinh streroid buồng trứng ít gặp là các nguyên nhân của giảm năng sinh dục tiên phát không xuất hiện nam tính hóa: thiếu hụt 3β- hydroxy steroid hydrogenase (suy thượng thận và 17- hydroprogesteron huyết thanh thấp) và thiếu hụt P450c17 (biểu hiện tăng huyết áp và giảm kali máu khi tăng 17- hydroprogesteron huyết thanh). Thiếu hụt hoạt tính P450 arom gây ra giảm năng sinh dục ở phụ nữ có buồng trứng đa nang, vóc người cao, loãng xương và nam hóa.

D. Hiện tượng lưỡng tính giả (LH tăng cao)

Thiếu hụt men tổng hợp testosteron gây ra kiểu hình nữ giới chưa trưởng thành về sinh dục và có vô kinh tiên phát. Có sự kháng androgen hoàn toàn (nữ giới hóa tinh hoàn) biểu hiện như người phụ nữ trẻ có kiểu hình không

có lông ở bộ phận sinh dục nhưng sự phát triển vú bình thường và vô kinh tiên phát. Trong cả hai trường hợp, không có tử cung và tinh hoàn trong ổ bụng hoặc tinh hoàn ẩn. Những bệnh nhân có tinh hoàn trong ổ bụng phải được mổ. Những bệnh nhân như vậy phải được điều trị như bình thường nhưng những phụ nữ này vẫn vô sinh và giảm năng sinh dục.

E. Các nguyên nhân tử cung (FSH bình thường)

Không có tử cung bẩm sinh hoặc hình thể bất thường của tử cung có thể là do vô kinh tiên phát, hoặc bệnh màng trong tử cung (không đáp ứng hoặc lạc chỗ). Màng trinh không thủng là lý do gây không có kinh nguyệt.

F. Phụ nữ có thai (hCG tăng)

Thai nghén có thể là nguyên nhân vô kinh tiên phát, thậm chí khi bệnh nhân phủ nhận có hoạt động tình dục.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân bị vô kinh tiên phát đòi hỏi phải hỏi tiền sử và thăm khám thực thể tìm ra những triệu chứng đáng lưu ý dưới đây. Đau đầu hoặc thị trường bất thường chỉ ra u tuyến yên hoặc vùng dưới đồi. Có thể có các dấu hiệu của thai nghén, huyết áp bất thường, trứng cá và rậm lông.

Hình thể ngắn có thể xem như có liên quan đến thiếu hụt hormon tuyến yên và tuyến giáp. Hình thể ngắn cùng với biểu hiện loạn sản gen sinh dục chỉ ra hội chứng Turner (xem dưới). Thử nghiệm khứu giác để phát hiện hội chứng Kallman. Béo phì và hình thể ngắn có thể là dấu hiệu của hội chứng Cushing. Hình thể cao có thể là do dạng hoạn hoặc khổng lồ. Rậm lông hoặc nam tính hóa gợi ý tăng quá mức testosteron.

Cần thăm khám ngoài vùng chậu kết hợp thăm khám trực tràng để đánh giá tình trạng mở màng trinh và có tử cung.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Trước hết đánh giá các hormon trong máu: FSH, LH, PRL, testosteron, TSH, T_4 tự do và hCG. Các bệnh nhân có hiện tượng nam hóa hoặc tăng huyết áp cần làm các xét nghiệm điện giải huyết thanh và đánh giá hormon

sâu hơn. Các cô gái có FSH và LH bình thường, thấp, đặc biệt tăng PRL cần được đánh giá bằng phương pháp chụp cộng hưởng từ vùng dưới đồi và tuyến yên. Các cô gái có tử cung bình thường và FSH cao không có các triệu chứng kinh điển của hội chứng Turner cần xác định kiểu gen để chẩn đoán thể khảm nhiễm sắc thể X.

Điều trị

Điều trị vô kinh tiên phát là điều trị trực tiếp nguyên nhân. Nhiều cô gái bị giảm năng sinh dục lâu được điều trị bằng liệu pháp thay thế estrogen (xem dưới đây).

VÔ KINH THỨ PHÁT

Xác định vô kinh thứ phát khi không có kinh trong ba tháng liên tục ở người phụ nữ trước đó vẫn có kinh.

Nguyên nhân

Những nguyên nhân vô kinh thứ phát bao gồm:

A. Phụ nữ có thai (hCG tăng)

Có thai là nguyên nhân hay gặp nhất gây vô kinh thứ phát ở phụ nữ đang độ tuổi sinh con. Chẩn đoán phân biệt bao gồm sự tăng tiết lạc chỗ ít gặp hCG do ung thư rau hoặc ung thư biểu mô phế quản.

B. Các nguyên nhân tuyến yên- vùng dưới đồi (FSH bình thường hoặc thấp)

Tăng prolactin do bất kỳ nguyên nhân gì (xem phần tăng prolactin máu) gây vô kinh. U tuyến yên hoặc các tổn thương khác gây suy tuyến yên. Sự tăng glucocorticoid do mọi nguyên nhân gây giảm gonadotropin. Bệnh nhân có biểu hiện suy thượng thận cần làm xét nghiệm kích thích cosyntropin (xem phần suy thượng thận).

Vô kinh vùng dưới đồi thứ phát có thể do các stress trong cuộc sống như kỳ thi ở trường học hoặc bỏ nhà. Những người phụ nữ này, thường có tiền sử phát triển giới tính bình thường và kinh nguyệt không đều từ khi có kinh nguyệt. Vô kinh có thể xảy ra do chế độ ăn kiêng quá nghiêm ngặt, tập luyện quá sức, tổn thương cơ quan hoặc chán ăn tâm thần.

Khi đó không nên kết luận là vô kinh ngay khi chưa khám lâm sàng và làm các xét nghiệm đầy đủ. Các phụ nữ trẻ có các kết quả đánh giá và làm xét nghiệm ức chế tiết prolactin mà bình thường thì có bài tiết gonadotropin không theo chu kỳ do không phóng noãn. Những phụ nữ như vậy có thể tự hồi phục nhưng cần phải đánh giá thường xuyên bằng cách làm xét nghiệm ức chế bài tiết prolactin 3 tháng một để phát hiện mất ảnh hưởng của estrogen.

C. Tăng androgen (FSH thấp hoặc bình thường)

Testosteron huyết thanh tăng cao có thể gây ra rậm lông, nam hóa và vô kinh. Nguyên nhân điển hình là buồng trứng đa nang hoặc ít gặp hơn là thiếu hụt P450c21 tuyến thượng thận. Nguyên nhân ít gặp hơn bao gồm u ác tính buồng trứng hoặc thượng thận tiết ACTH lạc chỗ do u ác tính và bệnh Cushing. Các steroid đồng hóa cũng gây vô kinh.

D. Các nguyên nhân tử cung (FSH bình thường)

Nhiễm trùng tử cung hay gặp sau đẻ hoặc D và C nhưng có thể xảy ra một cách tự phát. Viêm nội mạc tử cung do lao hoặc do sán lá nếu bệnh nhân ở khu vực có dịch lưu hành. Viêm nội mạc có thể gây nên vô kinh (hội chứng Asherman). Những phụ nữ này điển hình tiếp tục có biểu hiện tiền kinh nguyệt hàng tháng. Ảnh hưởng estrogen trên âm đạo bình thường. Chẩn đoán và điều trị tốt nhất phải dựa vào kiểm tra bằng soi tử cung phát hiện viêm nội mạc và phá hủy dính buồng tử cung. Đặt catheter Foley nhỏ ở bên trái buồng tử cung trong 1 tuần để đưa kháng sinh vào. Sau hai tháng lấy catheter ra và đặt dụng cụ tránh thai. Dùng progestin và estrogen theo chu kỳ sẽ làm nội mạc tử cung phát triển. Sau khi điều trị như vậy, kinh nguyệt thường trở lại và có thể có khả năng sinh sản, nhưng thường xảy ra sẩy thai tự phát và những biến chứng thai nghén khác.

E. Suy buồng trứng sớm (FSH tăng cao)

Điều này nhắc đến giảm năng sinh dục xảy ra trước tuổi 40. Tỷ lệ gặp 1% ở phụ nữ; gần 30% những trường hợp như vậy do cơ chế tự miễn dịch tác động lên buồng trưng. Khoảng 8% các trường hợp này do khảm nhiễm sắc thể X. Những nguyên nhân khác bao gồm phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng hai bên, điều trị tia xạ những khối u ác tính vùng chậu và điều trị hóa chất. Những người phụ nữ trải qua phẫu thuật cắt bỏ buồng trứng có xu hướng suy buồng trưng sớm thậm chí để lại buồng trứng nguyên vẹn. Rối loạn

trương lực cơ, galactose máu và viêm buồng trứng do bị quai bị cũng là nguyên nhân gây nên suy buồng trứng sớm. Những trường hợp khác có thể có tính chất gia đình hoặc vô căn. Suy buồng trứng thường khó hồi phục. Điều trị hiện nay gồm liệu pháp thay thế estrogen kết hợp progestin nếu vẫn có tử cung.

F. Thời kỳ mãn kinh (FSH tăng cao)

"Hội chứng tắt dục" được định nghĩa như là thời kỳ giảm sinh lý tự nhiên chức năng buồng trứng, xảy ra trong khoảng 10 năm. Đến tuổi 40 các nang trứng còn lại ít nhạy cảm với gonadotropin. FSH tăng là cần thiết kích thích bài tiết estradiol. Estradiol thấp hơn và không phóng noãn đều đặn có xu hướng gây ra rong kinh (chảy máu tử cung do rối loạn chức năng). Khả năng sinh sản giảm dần. Biểu hiện tâm thần bao gồm trầm cảm hoặc kích thích. Các phụ nữ này có thể mệt mỏi, mất ngủ, đau đầu, giảm tình dục hoặc có triệu chứng khớp. Tình trạng vận mạch không ổn định (bừng nóng) gặp 80% trong số các bệnh nhân, kéo dài từ vài giây đến vài phút. Bừng nóng nặng nhất vào ban đêm hoặc có thể do các sang chấn tâm lý. Một số bệnh nhân nữ tiếp tục có kinh trong nhiều tháng mặc dù có biểu hiện thiếu hụt estrogen. Bổ sung estrogen sẽ làm giảm các triệu chứng toàn thân.

Thời kỳ mãn kinh được định nghĩa như là giai đoạn cuối của biểu hiện có kinh nguyệt tự nhiên. Đây là chẩn đoán hồi cứu, thường xảy ra sau 6 tháng không có kinh nguyệt. Tuổi mãn kinh bình thường của phụ nữ Mỹ từ 48- 55 và tuổi trung bình là 51,5 năm. Estradiol giảm và estrogen còn lại sau khi mãn kinh là estron, chủ yếu do quá trình thơm hóa ngoại vi của androstenedion tuyến thượng thận. Việc sản xuất các estron ngoại vi như vậy được tăng cường do béo phì và bệnh gan. Mỗi một người khác nhau về lượng estron giải thích một phần tại sao các triệu chứng có thể nhẹ ở một số phụ nữ nhưng rất nặng ở những người phụ nữ khác. Các triệu chứng cấp tính của thiếu hụt estrogen có xu hướng giảm đi về mức độ trong vài năm sau thời kỳ mãn kinh. Tuy nhiên, 35% phụ nữ có các biểu hiện này kéo dài hơn 5 năm. Biểu hiện muộn của thiếu hụt estrogen là teo tử cung, phần phụ với khô âm đạo, giao hợp đau, và rối loạn tiểu tiện, khó đái, đái nhiều lần và đái không kiểm chế. Tăng hủy xương làm tăng nguy cơ loãng xương và gây xương. Da trở nên nhăn nheo hơn; tăng tỷ lệ cholesterol LDL: HDL gây tăng nguy cơ xơ cứng động mạch.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Tất cả các phụ nữ bị vô kinh phải được khai thác tiền sử và thăm khám thực thể đầy đủ. Buồn nôn và phát triển tuyến sữa là triệu chứng điển hình của có thai sớm. Biểu hiện bốc hoả hay gặp khi suy buồng trứng. Đau đầu và thị trường bất thường có thể thấy ở bệnh nhân u tuyến yên hoặc vùng dưới đồi. Cần đánh giá biểu hiện đái nhiều và khát nhiều. Đái tháo nhạt có thể do tổn thương vùng dưới đồi. Bướu giáp có thể do cường giáp. Sút cân, ỉa chảy hoặc sạm da có thể do suy thượng thận. Sút cân làm thay đổi hình thể có thể do chán ăn tâm thần, phải thăm khám vú cẩn thận để phát hiện chảy sữa, một dấu hiệu của tăng prolactinmáu. Rậm lông và nam hóa có thể là biểu hiện tăng androgen. Biểu hiện tăng corticoid (ví dụ yếu cơ, thay đổi tâm thần, tăng huyết áp, béo phì trung tâm, rậm lông, da mỏng, bầm máu) có thể do nghiện rượu hoặc hội chứng Cushing. To đầu chi hoặc chứng khổng lồ có thể do u tuyến yên. Phải đánh giá các triệu chứng bệnh lý của các cơ quan khác (như xơ gan, suy thận). Các thuốc khác có thể gây tăng prolactin và gây vô kinh (xem phần tăng prolactin máu). Thấy các vết chích trên cơ thể bệnh nhân chứng tỏ bệnh nhân nghiện ma túy hoặc amphetamin.

Thăm khám vùng khung chậu cẩn thận để kiểm tra sự phát triển tử cung và phần phụ và làm phiến đồ âm đạo và pap để đánh giá ảnh hưởng của estrogen. Hàng loạt những sang chấn trong cuộc sống, tập luyện quá mức và chế độ ăn kiêng quá mức sẽ dẫn tới vô kinh mà không tìm thấy nguyên nhân khác.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Do có thai là nguyên nhân hay gặp nhất gây vô kinh nên tất ca phụ nữ ở tuổi sinh đẻ bị vô kinh phải làm xét nghiệm phát hiện hCG trong nước tiểu ngay. hCG tăng cao nghĩ tới là có thai; xét nghiệm hCG âm tính giả có thể gặp nhưng hiếm gặp do tiết hCG lạc chỗ như ung thư rau hoặc ung thư phế quản. Những phụ nữ do tiết HCG lạc chỗ như không tăng hCG cần phải làm thêm xét nghiệm PRL, FSH, LH, TSH và kali máu. Tăng prolactin máu hoặc suy tuyến yên (không phát hiện được nguyên nhân, xem phần suy tuyến yên) cần phải làm MRI tuyến yên. Xét nghiệm thường qui chức năng gan và chức năng thận (ví dụ urê, creatinin, bilirubin, phosphatase kiềm và ALT)

Ở bệnh nhân rậm lông và nam hóa cần phải làm testosteron huyết thanh. Bệnh nhân có biểu hiện cường cortisol thì dùng 1 mg dexamethazone làm xét nghiệm ức chế để sàng lọc chẩn đoán ban đầu. Phụ nữ không có thai không có bất kỳ xét nghiệm nào bất thường thì dùng progrestin trong 10 ngày (ví dụ medroxyprogeseron acetat, 10 mg/ngày), không có kinh nguyệt chắc chắn do thiếu estrogen hoặc tử cung bất thường.

Điều trị

Điều trị vô kinh thứ phát là điều trị trực tiếp nguyên nhân. Liệu pháp điều trị giảm năng sinh dục là liệu pháp thay thế estrogen (xem dưới đây). Liều estrogen điều trị triệu chứng toàn thân do các triệu chứng vận mạch đôi khi cao hơn liều thay thế sinh lý. Nếu liệu pháp thay thế bị giảm hoặc có chống chỉ định thì có thể điều trị giảm triệu chứng bốc hỏa bằng medroxyprogesteron acetat hoặc clonidin. Tamoxifen, một thuốc kháng estrogen dùng để điều trị ung thư vú có thể dùng để bảo vệ xương nhưng không giảm triệu chứng bốc hỏa. Điều trị hoặc dự phòng loãng xương thời kỳ sau mãn kinh bằng bisphosphonat như alendronat (xem phần loãng xương) là một lựa chọn khác.

Liệu pháp thay thế estrogen

Mục đích thay thế estrogen bao gồm:

1. Thay thế estrogen đủ để dự phòng loãng xương.
2. Hồi phục kinh nguyệt khi bệnh nhân có nguyên nhân tâm lý.
3. Giảm biểu hiện thiếu hụt estrogen như nóng bừng, thay đổi tâm trạng, khô âm đạo, đái không tự chủ và nếp nhăn da.
4. Tăng lipid có lợi trong huyết thanh, giảm nguy cơ bệnh tim mạch.
5. Có thể giảm nguy cơ bệnh Alzheimer và ung thư đại tràng, ung thư phổi.

Liệu pháp thay thế estrogen nên bắt đầu khi vừa mắc giảm năng sinh dục. Tuy nhiên, không cần thiết điều trị cho tất cả các trường hợp, đặc biệt là vô kinh hay kinh nguyệt không đều. Các bệnh nhân có kinh nguyệt bình thường sau một thời gian ngắn điều trị bằng medroxyprogesteron acetat (xem dưới đây) có thể có kinh nguyệt từng 1- 3 tháng.

Những phụ nữ bị cắt buồng trứng cần được điều trị bằng estrogen kết hợp, liều thường là 0,625- 1,25 hàng ngày hoặc theo chu kỳ ngày 1- 25 theo tháng, liều 0,3mg/ngày sẽ làm ngừng sự mất xương mà không có nguyên

nhân, tăng sản nội mạc tử cung. Các chế phẩm estrogen uống thay thế bao gồm ethinyl estradiol (20 hoặc 50μg) và estradiol (0,5; 1 hoặc 2 mg). Có thể sử dụng estradiol dưới dạng miếng dán (0,05 hoặc 0,1 mg) 2 lần một tuần. Chế phẩm estrogen tiêm bắp bao gồm estradiol cypionat tan trong dầu (5mg/ml, 1- 5 mg, 3- 4 tuần một lần) và estradiol valerat (10, 20 hoặc 40 mg/ml, 10- 20 mg 3- 4 tuần một lần).

Những phụ nữ có tử cung nguyên vẹn có thể điều trị bằng estrogen (như ở trên) nhưng cũng phải được dùng progestin để giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung do estrogen. Bệnh nhân điều trị bằng estrogen đơn độc (estrogen kết hợp 0,625 mg/ngày hoặc nhiều hơn) có nguy cơ bị ung thư nội mạc tử cung gấp 10 lần so với bệnh nhân không điều trị. Tuy nhiên, điều trị hàng ngày bằng estrogen kết hợp với progestin giảm nguy cơ, thấp hơn so với bệnh nhân không điều trị. Loại progestin được lựa chọn là medroxyprogesteron acetat. Dùng medroxyprogesteron acetat (5- 10 mg/ngày) từ ngày 16- 25 trong tháng; estrogen kết hợp 0,625- 1,25 mg hàng ngày từ ngày 1- 25 trong tháng. Dùng medroxyprogesteron 2,5- 5 mg hàng ngày kết hợp với estrogen, xu hướng này gây kinh nguyệt ít không đều khoảng 4 tháng, nhưng có ra máu sau đó thường ngừng cho đến 1 năm và họ sẽ không phàn nàn gì về kinh nguyệt nữa. Lựa chọn khác là estrogen hàng ngày kết hợp medroxyprogesteron 5 mg/ngày trong 10 ngày hàng tháng. Khi chảy máu bất thường tiếp tục xảy ra thì cần phải thăm khám vùng hố chậu; sinh thiết màng trong tử cung bằng kỹ thuật hút Vibra. Những phác đồ điều trị này có thể dùng cho bệnh nhân và có đáp ứng.

Liệu pháp thay thế estrogen trong thời gian dài sẽ giảm một cách có ý nghĩa tỷ lệ tử vong chung của phụ nữ mãn kinh, chủ yếu là giảm tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch. Lipoprotein gây vữa mạch giảm khi điều trị thay thế bằng estrogen, có hoặc không có điều trị medroxyprogesteron hàng ngày hoặc theo chu kỳ. Sự cải thiện trong mức cholesterol HDL là cao nhất với estrogen đơn độc nhưng cũng gặp trong dùng kết hợp với progestin. Điều trị bằng progestin có chu kỳ được coi có tác dụng làm tăng HDL hơn so với điều trị progestin hàng ngày. Medroxyprogesteron acetat có ích hơn hầu hết các progestin khác mà có ít ảnh hưởng bất lợi lên cholesterol HDL, dù micron hoa progesteron có thể tốt hơn medroxyprogesteron acetat.

Ảnh hưởng của liệu pháp thay thế bằng estrogen trong thời gian dài đối với nguy cơ ung thư vú còn đang bàn cãi. Nguy cơ thực sự chẩn đoán ung

thư vú có thể giảm đi khoảng 3% trong số các phụ nữ dùng estrogen thay thế trong 10 năm hoặc lâu hơn; tuy nhiên tỷ lệ tử vong do ung thư vú không giảm đi. Nghiên cứu sức khỏe y tá điều dưỡng cho thấy có tăng nguy cơ ung thư vú nhưng chỉ đối với những phụ nữ dùng rượu. Nghiên cứu sức khỏe phụ nữ Iowa cho thấy nguy cơ giảm ung thư vú ở phụ nữ áp dụng liệu pháp thay thế estrogen có uống hơn 30 ml rượu hàng tuần. Một vài nghiên cứu hồi cứu lớn khác cho thấy không có tăng nguy cơ ung thư vú khi điều trị thay thế estrogen. Nguy cơ ung thư vú không tăng ở những người sử dụng estrogen thay thế, những người có bệnh vú lành tính hay tiền sử gia đình có ung thư vú. Nguy cơ tăng ung thư vú là nhỏ so với việc giảm nhiều tỷ lệ mắc và tử vong do bệnh tim mạch và gãy xương háng, khi dùng estrogen thay thế. Những nghiên cứu cho thấy các phụ nữ điều trị estrogen thay thế sẽ giảm tỷ lệ mắc bệnh Alzheimer và tỷ lệ thấp mắc ung thư phổi và đại tràng.

Chống chỉ định tương đối điều trị estrogen thay thế là ung thư vú, u sắc tố, các bệnh có co giật và u lớn tuyến yên.

Tác dụng phụ của liệu pháp thay thế estrogen bao gồm tăng cân, phù và vú nhạy cảm đau. Tăng huyết áp nói chung ít gặp. So với dùng thuốc tránh thai uống, nguy cơ huyết khối tĩnh mạch thấp khi dùng estrogen uống. Điều trị estrogen uống gây nên tăng triglycerid máu, đặc biệt ở bệnh nhân có tăng lipid máu trước đó, hiếm gặp viêm tụy. Dùng estrogen dán trên da ít gây tăng triglycerid.

Những phụ nữ giảm năng sinh dục thường giảm tiết androgen buồng trứng. Điều này dẫn tới bốc hỏa, mất khả năng tình dục và lông bộ phận sinh dục, teo cơ và loãng xương. Những bệnh nhân này được điều trị bằng methyltestosteron liều thấp phối hợp với estrogen kết hợp (ví dụ estratest). Viên thuốc chứa 1,25mg estrogen kết hợp với 2,5mg methyltestosteron hoặc 0,625 mg estrogen kết hợp với 1,25 mg methyltestosteron. Estratest thường được bắt đầu điều trị ít nhất 2 ngày/lần, những ngày thay thế dùng estrogen chuẩn (xem trên). Có thể điều trị theo chu kỳ với liều thấp mà kiểm soát được các triệu chứng. Với liều thấp như vậy ít có tác dụng phụ nhưng có thể bao gồm buồn nôn, tăng hồng cầu, thay đổi tinh thần, dị cảm, rối loạn điện giải và tăng tác dụng của điều trị chống đông. Việc giảm HDL cholestrol có thể phủ nhận lợi ích làm giảm tỷ lệ tử vong do các bệnh tim mạch do điều trị bằng estrogen thay thế. Vàng da ứ mật và tăng men gan ít gặp.

U tế bào gan và viêm gan xuất huyết là biến chứng ít gặp khi dùng androgen uống với liều cao, không gặp khi dùng với liều thấp. Tác dụng phụ khi điều trị androgen quá mức bao gồm rậm lông và nam hóa. Không dùng androgen cho phụ nữ bị bệnh gan hoặc đang có thai hoặc đang cho con bú.

Tác nhân điều biến receptor estrogen (SERMS- ví dụ raloxifen, Evista) được lựa chọn để thay thế estrogen cho phụ nữ bị giảm năng tuyến nội tiết có nguy cơ loãng xương mà không dùng được estrogen do có các chống chỉ định như u vú hoặc u tử cung hoặc do tác dụng phụ. Raloxifen không làm giảm biểu hiện bốc hỏa, khô âm đạo, nếp nhăn da hoặc teo tuyến vú. Không giống estrogen, thuốc này không giảm việc hình thành mảng vữa mạch vành. Tuy nhiên, với liều 60 mg/ngày uống, ức chế mất xương mà không có ảnh hưởng kích thích lên tuyến vú và màng trong tử cung. Do raloxifen có thể nguy cơ gây nghẽn mạch huyết khối máu do vậy không nên sử dụng cho những phụ nữ nằm tại chỗ lâu ngày dễ bị huyết khối. Ngược với dung estrogen thay thế dùng kèm với progesteron không cần thiết và thuốc không làm tăng nguy cơ mắc ung thư vú.

HỘI CHỨNG TURNER

(Loạn phát triển sinh dục)

Hội chứng Turner là do rối loạn nhiễm sắc thể với giảm năng sinh dục tiên phát, hình thể ngắn và dị dạng kiểu hình khác. Hội chứng này là nguyên nhân thường gặp của vô kinh nguyên phát. Bệnh nhân có hội chứng kinh điển là thiếu một trong hai NST X và có kiểu nhân là 45, XO.

Hội chứng Turner điển hình

(Loạn phát triển sinh dục 45, XO)

Đặc tính của hội chứng Turner (xem bảng 9-15) là đa dạng và có thể khó phát hiện thể khảm ở các cô gái. Biểu hiện điển hình ở người lớn bao gồm hình thể ngắn giảm năng sinh dục, cổ có u (webbed neck), vòm miệng cao, núm vú xa nhau, tăng huyết áp, những bất thường về thận. Hợp tử 45, XO gặp 0,8% trong số các bào thai và dẫn đến những bất thường về NST phổ biến nhất ở người. Dưới 3% những hợp tử này sống sót với tỷ lệ hội chứng Turner là 1: 10 000 trẻ sơ sinh nam.

Các trẻ gái có hội chứng Turner được chẩn đoán khi sinh do chúng có xu hướng bé và có thể thấy phù bạch huyết nặng. Chẩn đoán đối với trẻ lớn khi có biểu hiện hình thể ngắn, hormon tăng trưởng và somatomedin bình thường. Giảm năng sinh dục biểu hiện "trì hoãn tuổi thành niên". Chẩn đoán giảm năng sinh dục tiên phát khi có FSH và LH cao, kiểu nhân 46, XO (hoặc những bất thường NST X hoặc thể khảm).

Điều trị hình thể ngắn bằng cách tiêm hàng ngày hormon tăng trưởng (0,1 đơn vị/kg/ngày) cộng thêm androgen (oxandrolon) trong ít nhất 4 năm trước khi sự cốt hóa đầu xương làm tăng chiều cao trung bình 10,3 cm và đạt tới chiều cao dự định 144,2 cm. Sau 12 tuổi, bắt đầu điều trị bằng estrogen kết hợp liều thấp (0,3 mg) hoặc ethinyl estradiol (5μg) từ ngày 1- 21 trong tháng. Khi sự phát triển ngừng lại, điều trị estrogen kết hợp 0,625 - 1,25 mg hoặc ethinylestradiol từ ngày 1- 25 trong tháng; dùng thêm medroxy-progesteron acetat 5 mg từ ngày 16- 25 hàng tháng để có kinh nguyệt.

Những phụ nữ có hội chứng Turner giảm tuổi thọ trung bình do tăng nguy cơ đái tháo (typ I và II), tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và loãng xương. Sự thận trọng trong chẩn đoán và điều trị các tình trạng này làm giảm nguy cơ bệnh tim do thiếu máu, đột quị và gãy xương. Cần khám mắt hàng năm và đánh giá tuyến giáp định kỳ.

Các thể khác của hội chứng Turner

A. Kiểu nhân 46, X (NST X bất bình thường)

Sự bất bình thường hoặc sự mất một số gen trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể X gây ra tầm vóc thấp, và các dấu hiệu khác của hội chứng Turner; bệnh nhân có một số đặc tính sinh dục, thậm chí có thể sinh nở được.

Hội chứng Turner có thể di truyền từ người mẹ cho con gái. Bào thai của người mẹ bị hội chứng Turner có nguy cơ cao chứa 3 nhiễm sắc thể 21. Sự bất thường hoặc sự mất các gen khác trên cả cánh ngắn và cánh dài của nhiễm sắc thể X có thể gây ra loạn phát triển sinh dục và một số triệu chứng khác.

B. Thể khảm 45,XO / 46,XX

Đây là một thể biến đổi của hội chứng Turner. Các trẻ gái này có khuynh hướng cao hơn và có chức năng sinh dục nhiều hơn, đồng thời có ít các biểu hiện của hội chứng Turner hơn.

C. Các thể khác

Thể khảm 45,XO / 46,XY có thể có vài biểu hiện của hội chứng Turner. Bệnh nhân có thể có cơ quan sinh dục ngoài không rõ ràng hoặc vô sinh nam với kiểu hình khác bình thường.

Bảng 9-15. Các biểu hiện của hội chứng Turner

Tầm vóc thấp bé
Về mặt đặc trưng:
Sa mi
Hàm nhỏ
Tai thấp
Nếp quạt mi mắt
Nhũ tinh do loạn sản sinh dục
Cổ có u (40%)
Tóc mọc thấp
Vòm miệng cao
Cẳng tay cong ra
Ngón tay thứ tư ngắn (50%)
Phù bạch huyết ở tay và chân (30%)
Hai núm vú xa nhau giảm sản
Tăng độ cong của móng tay, móng chân
Hình thành u sùi sắc tố nhiễm nevi
Viêm tai giữa tái diễn
Bất thường ở thận (60%)
Thận móng ngựa
Thận ứ nước
Tăng huyết áp (vô căn hoặc do bệnh thận và hẹp động mạch)
Chảy máu tiêu hóa do giãn mạch của hệ tiêu hoá (hiếm)
Giảm nhìn xa, giảm khả năng định hướng, giảm khả năng lập luận chính xác.
Bất thường tim mạch
Hẹp lỗ động mạch chủ
Hẹp động mạch chủ
Van động mạch chủ hai lá
Đứt động mạch chủ do hẹp và hoại tử lớp áo giữa của động mạch (hiếm).
Các bệnh kết hợp khác
Béo phì
Đái tháo đường (typ I và II)
Rối loạn mỡ máu
Tăng acid uric máu
Viêm tuyến giáp Hashimoto
Thiếu toàn dịch vị
Đục thủy tinh thể, đục giác mạc
U nguyên bào thần kinh (1%).
Viêm khớp dạng thấp
Bệnh viêm ruột

ĐA U TUYẾN NỘI TIẾT
(Multiple endocrine neoplasia- MEN)

Có vài hội chứng của tổn thương nhiều tuyến nội tiết được mô tả trong bảng 9-16.

MEN 1 (Hội chứng Wermer)

Hội chứng của nhiều tuyến nội tiết thường gặp nhất là đa u tuyến nội tiết typ 1 (MEN 1). Trong hội chứng này, những thay đổi về sinh hóa đã có từ 14- 18 tuổi nhưng triệu chứng lâm sàng thường biểu hiện ở tuổi 40. **Cường cận giáp** xuất hiện trên 80% các bệnh nhân; biểu hiện gồm tăng calci máu và thường có tăng sản hoặc adenom của tuyến cận giáp. **U tế bào đảo tụy** chiếm 75% các bệnh nhân; trong đó, u tiết gastrin (gastrinome) là loại thường gặp nhất gây tăng acid của dạ dày tạo nhiều ổ loét và ỉa chảy (hội chứng Zollinger- Ellison). Cũng có thể gặp các u tiểu đảo tiết insulin và somatostatin hoặc glucagon. **Các adenoma tuyến yên** gặp khoảng 60% các bệnh nhân, là các u tiết prolactin, hormon tăng trưởng hoặc ACTH, nhưng thường gặp lại là các u không bài tiết; Các khối u này có thể gây chèn ép tại chỗ và suy tuyến yên. Khoảng 37% các bệnh nhân này có adenom hoặc tăng sản vỏ thượng thận, mà một nửa các trường hợp là tổn thương cả hai bên thượng thận. Chúng thường lành tính và không tiết hormon. Trong 12 bệnh nhân như vậy, có 1 trường hợp ngoại lệ đã phát triển thành ung thư thượng thận nữ hóa và tổn thương này không phụ thuộc vào tuyến yên.

Khối u tuyến yên, tuyến cận giáp và đảo tụy có thể xuất hiện trên cùng một bệnh nhân mặc dù không nhất thiết xuất hiện cùng một thời điểm. Một số cá thể trong cùng một gia đình có những bất thường ngay từ khi còn ít tuổi (trẻ em), trái lại số khác không có biểu hiện lâm sàng cho tới tận khi đã nhiều tuổi. Biểu hiện lâm sàng của MEN typ 1 rất thay đổi vì các khối u tuyến nội tiết có thể tiết nhiều loại hormon khác nhau.

Nhận thấy dòng họ của người bệnh MEN 1 mang một gen đột biến nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể 11 (11q13), gây các biểu hiện kiểu hình theo kiểu di truyền trội. Có thể phân tích liên kết di truyền để xác định xem các thành viên nào khác trong gia đình sẽ có biểu hiện của hội chứng này và cho họ những lời khuyên về di truyền học, đồng thời tránh được các xét nghiệm không cần thiết cho những cá thể không mang bệnh.

Chẩn đoán phân biệt MEN 1 với các khối u lẻ tẻ hoặc khối u mang tính gia đình của tuyến yên, tuyến cận giáp và đảo tụy. Tăng calci máu do bất kỳ nguyên nhân nào cũng có thể gây ra các triệu chứng tiêu hóa và làm tăng nồng độ gastin, kích thích phát triển u tiết gastrin. Điều trị các triệu chứng dạ dày ruột bằng ức chế H_2 hoặc metoclopramid gây tăng prolactin máu, kích thích phát triển u tuyến yên tiết prolactin.

Điều trị ngoại khoa với cường cận giáp trong MEN 1 có thể giảm bệnh thời gian dài nhưng hay tái phát. Cắt tuyến cận giáp triệt để có thể gây suy cận giáp vĩnh viễn. Vì vậy, thường lựa chọn điều trị nội khoa cường cận giáp trạng bằng nhóm biphosphonat (như alendronat).

MEN 2a (Hội chứng Sipple)

Đây là hội chứng tăng bài tiết hormon của nhiều tuyến xuất hiện một cách lẻ tẻ và cũng di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Trong bệnh cảnh MEN 2a, trên 90% bệnh nhân có **ung thư tủy giáp trạng**; 20- 50% bệnh nhân có cường cận giáp trạng do tăng sản hoặc nhiều adenom cận giáp (trên 70% các trường hợp); 20- 35% bệnh nhân có **u tế bào ưa crôm** và thường là u cả hai bên; hoặc có bệnh Hirschsprung. Ung thư tủy giáp xâm lấn từ nhẹ đến trung bình và nếu nằm trong hội chứng mang tính gia đình thì thường xảy ra ở lứa tuổi 30 đến 40, còn nếu là các trường hợp lẻ tẻ thì thường xuất hiện vào khoảng 60 tuổi.

Anh chị em hoặc con cái của người bệnh MEN 2a nên làm thử nghiệm di truyền để xác định xem họ có mang đột biến của gen tiền ung thư RET không và gặp khoảng 98%. Biểu hiện đột biến này không hoàn toàn và khoảng 30% trong số họ không bao giờ có biểu hiện khối u nội tiết. Các bệnh nhân có thể được định lượng calcitonin huyết thanh chu kỳ sau khi kích thích bằng pentagastrin để phát hiện sớm ung thư tủy giáp. Dùng pentagastrin liều 0,5µg/kg tiêm tĩnh mạch trên 15 giây, sau đó lấy máu định lượng calcitonin vào các thời điểm 1phút 30 giây - 5 phút và 10 phút. Nếu nồng độ calcitonin đỉnh vượt quá 190 pg/ml ở nam và trên 80 pg/ml ở nữ thì bệnh nhân đó có ung thư tủy giáp tiềm ẩn. Bệnh nhân cũng có thể được sàng lọc bằng thử nghiệm với omeprazol: uống 20 mg omeprazol 3 lần/ngày trong 3 ngay, sau đó lấy máu định lượng calcitonin. Nếu calcitonin máu cũng tăng lên như tiêu chuẩn như thử nghiệm pentagastrin ở trên thì người đó có ung thư tủy

giáp. Bệnh nhân có đột biến RET hoặc các thử nghiệm kích thích bất thường được khuyên phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ sau khi đã sàng lọc tìm u tế bào ưa crôm tiềm tàng.

MEN 2b

Bệnh nhân MEN 2b có hội chứng đặc trưng bằng: u nhầy thần kinh (trên 90% có môi dầy, lưỡi to ra và tạng người giống Marfan), u tế bào ưa crôm (60%) và ung thư tủy giáp (80%) là loại ung thư rất xâm lấn. Bệnh nhân cũng có những bất thường về ruột (75%), bất thường về xương (87%) và dậy thì muộn (43%). Ung thư tủy giáp xâm lấn nhiều và có khuynh hướng xuất hiện vào khoảng 30- 40 tuổi. Phẫu thuật cắt tuyến giáp dự phòng được khuyên làm cho các bệnh nhân có u nhầy thần kinh và cho các thành viên khác trong gia đình cũng có hội chứng này hoặc có mang đột biến tiềnung thư RET sau khi đã làm thử nghiệm sàng lọc với u tế bào ưa crôm.

Bảng 9-16. Hội chứng đa u tuyến nội tiết (MEN)[1]

	MEN 1	MEN 2a	MEN 2b
Cách gọi khác tương tự	Hội chứng Wermer	Hội chứng Sipple	
Kiểu di truyền	Trội trên NST thường	Trội trên NST thường	Trội trên NST thường
Loại khối u (tỷ lệ)			
U cận giáp	> 80%	50%	hiếm
U tụy	75%		
U tuyến yên	60%		
Ung thư tủy giáp		> 90%	80%
U tế bào ưa crôm		20%	60%
U hạch thần kinh ở ruột và màng nhầy		hiếm	> 90%
U mỡ	thỉnh thoảng		
Adenom vỏ thượng thận	thỉnh thoảng		
Adenom tuyến giáp	thỉnh thoảng		
Carcinoic	thỉnh thoảng		

[1]Trích của Fitzgerald PA (editor). *Handbook of clinical Endocrinology*, 2nd ed. Appleton & Lange, 1992.

SỬ DỤNG GLUCOCORTICOID TRÊN LÂM SÀNG

Cơ chế tác dụng

Cortisol là hormon steroid, được bài tiết một cách bình thường bởi vỏ thượng thận dưới tác dụng của ACTH. Cortisol hoạt động bằng cách gắn với receptor nhân, sau đó tác động lên chất nhiễm sắc để điều hòa biểu hiện gen, gây ảnh hưởng hormon ở toàn cơ thể.

Các chất có hiệu lực tương ứng

Hydrocortison và cortison acetat, tương tự như cortisol, có tác dụng mineralocorticoid; tác dụng này sẽ thái quá nếu dùng liều cao hơn. Các glucocorticoid tổng hợp khác như là prednison, dexamethason và deflazacort (một dẫn xuất oxazolin của prednisolon), có hoạt tính mineralocorticoid tối thiểu. So sánh hiệu lực của các chất với hydrocortison được đưa ra ở bảng 9-17. Các thuốc chống co giật (phenytin, carbamazepin, phenobarbital) làm tăng chuyển hóa của glucocorticoid, trừ hydrocortison làm tác dụng của nó giảm hẳn. Megestrol là một progestin tổng hợp, có hoạt tính glucocorticoid nhẹ. Nếu dùng liều cao để kích thích ăn ngon thì hoạt tính này trở nên có ý nghĩa.

Tác dụng phụ

Điều trị glucocorticoid toàn thân kéo dài gây ra một loạt các tác dụng phụ có thể đe doạ tính mạng. Bệnh nhân nên được thông tin một cách tỉ mỉ về các tác dụng phụ có thể có trong quá trình điều trị bằng glucocorticoid như mất ngủ, thay đổi tính tình, tăng cân, yếu cơ, đái nhiều, sỏi thận, đái tháo đường, giảm hormon giới tính, đôi khi mất kinh ở phụ nữ, nhiễm nấm hoặc nhiễm trùng cơ hội, loãng xương, có thể gẫy xương, hoại tử vô khuẩn xương (nhất là ở khung chậu). Các triệu chứng này có thể biểu hiện nhiều tháng sau điều trị, thậm chí sau dùng một đợt ngắn (xem chương hội chứng Cushing). Dùng biphosphonat đường uống có thể dự phòng được loãng xương. Cần phải lập kế hoạch điều trị cho bệnh nhân như mô tả ở bảng 9-18.

Bảng 9-17. Tác dụng toàn thân và tác dụng tại chỗ của các steroid so với hydrocortison (hydrocortison có hiệu lực =1)

	Tác dụng toàn thân	Tác dụng tại chỗ
Prednison	4 - 5	1 - 2
Flupredniselon	8 -10	10
Triamcinolon	5	1
Triamcinolone acetoid	5	40
Dexamethason	30 - 120	10
Betamethason	30	5 - 10
Betamethason valerat		50 - 150
Metylprednisolon	5	5
Fluocinolon acetonid		40 - 100
Flurandrenolon acetonid		20 - 50
Fluorometholon	1 - 2	40
Deflazacort	3 - 4	

Bảng 9- 18. Quản lý các bệnh nhân điều trị glucocorticoid toàn thân[1]

1. Không sử dụng glucocorticoid trừ khi có chỉ định tuyệt đối và nhiều biện pháp bảo vệ đã thất bại.
2. Liều và thời gian sử dụng tối thiểu cho điều trị thỏa đáng.
3. Sàng lọc bệnh lao trước điều trị bằng phản ứng dưới da hoặc X quang ngực.
4. Sàng lọc bệnh đái tháo đường trước điều trị và vào mỗi lần bệnh nhân đến khám. Hướng dẫn bệnh nhân làm xét nghiệm nước tiểu hàng tuần tìm đường niệu.
5. Sàng lọc tăng huyết áp trước điều trị và vào mỗi lần bệnh nhân đến khám.
6. Sàng lọc glocom và đục thủy tinh thể trước điều trị, 3 tháng tiếp theo điều trị và sau đó ít nhất hàng năm.
7. Chuẩn bị tư tưởng cho bệnh nhân và gia đình về các tác dụng phụ có thể xảy ra đối với tính tình, trí nhớ, hoạt động nhận thức. Thông báo cho họ về các tác dụng phụ khác có thể xảy ra, nhất là tăng cân, loãng xương, hoại tử vô khuẩn đầu xương.
8. Thiết lập một chế độ luyện tập thể lực nhiều và chế độ ăn tương ứng cho mỗi bệnh nhân.
9. Dùng calci (1g calci) và vitamin D_3 400- 800 đơn vị/ ngày đường uống. Kiểm tra nước tiểu buổi sáng, thay đổi liều thuốc để giữ lượng calci niệu dưới 30 mg/dl. Nếu bệnh nhân dùng lợi tiểu thiazid, kiểm tra tìm tăng calci máu, và chỉ dùng 500 mg calci/ngày. Cân nhắc dùng biphosphonat như là alendronat (5- 10 mg vào mỗi sáng) hoặc etidronat (dùng chu kỳ 400 mg/ngày trong 2 tuần), sau đó dùng calci uống trong 6 tuần để phòng ngừa loãng xương.

10. Tránh nằm nhiều trên giường vì như vậy sẽ làm yếu cơ tăng lên và xương mất khoáng nhiều hơn. Đi lại sớm sau khi bị gẫy xương.

11. Điều trị suy sinh dục cho cả nam và nữ.

12. Tránh các phẫu thuật nếu có thể được. Dùng vitamin A uống 20000 đơn vị/ ngày trong một tuần có thể làm vết thương liền sẹo tốt nhưng không dùng thuốc này cho người có thai.

13. Tránh các hoạt động có thể gây ngã hoặc chấn thương.

14. Kiểm tra tìm nấm và viêm nhiễm ở da, móng tay móng chân, miệng, âm đạo, trực tràng và điều trị thích hợp.

15. Phòng loét dạ dày bằng cách uống glucocorticoid vào bữa ăn. Nếu dùng với thuốc giảm đau không steroid thì xem xét điều trị dự phòng ổ loét bằng omeprazol 20- 40 mg/ngày. Nếu chỉ dùng glucocorticoid đơn độc thì không cần điều trị dự phòng bằng các thuốc ức chế H_2 hoặc omeprazol. Tránh dùng liều cao các thuốc kháng acid có chứa hydroxid nhôm (nhiều biệt dược phổ biến) vì hydroxid nhôm gắn kết với phosphat và có thể gây ra nhuyễn xương giảm phosphat máu. Nhuyễn xương do nguyên nhân này có thể lẫn với loãng xương do glucocorticoid.

16. Điều trị nhiễm trùng. Chú ý các bệnh ít gặp.

17. Cần kiểm tra hàng ngày, thực hiện chế độ ăn tránh béo phì và nuôi dưỡng tốt nhất.

18. Đo chiều cao thường xuyên để tìm mức độ mất chất khoáng và xẹp đốt sống.

19. Điều trị phù khi có chỉ định.

20. Theo dõi huyết tương xem có hạ kali máu không, nếu có thì điều trị.

21. Đo tỉ trọng xương trước điều trị, sau đó đo định kỳ. Điều trị loãng xương.

22. Tránh hút thuốc lá và uống nhiều rượu.

23. Khi giảm liều, chú ý tìm dấu hiệu suy thượng thận hoặc hội chứng phụ thuộc glucocorticoid.

---

[1] Trích có sửa đổi của Fitzgerald PA. *handbook of clinical Endocrinology*, 2nd ed. Appleton & Lange. 1992

Đái tháo đường và hạ đường huyết 10

BS.John H. Karam
BS.Dương Trọng Nghĩa

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

Đái tháo đường typ 1:

- Đái nhiều, khát nhiều và sụt cân nhanh chóng kết hợp với ngẫu nhiên phát hiện đường huyết > 200 mg/dl.
- Nhận thấy hơn một lần đường huyết bằng 126 mg/dl hoặc cao hơn sau nhịn đói qua đêm.
- Ceton huyết, ceton niệu, hoặc cả hai.

Đái tháo đường typ 2:

- Phần lớn bệnh nhân trên 40 tuổi và bị béo phì.
- Đái nhiều và khát nhiều. Vào thời điểm được chẩn đoán thì ceton niệu và sụt cân thường chưa thể hiện rõ. Ở phụ nữ biểu hiện đầu tiên có thể là viêm âm đạo do nấm Candida. Nhiều bệnh nhân có ít hoặc không có triệu chứng gì.
- Hơn một lần phát hiện đường huyết bằng hoặc cao hơn 126 mg/dl sau nhịn đói qua đêm. Sau khi uống 75g glucose,giá trị chẩn đoán là 200 mg/dl hoặc kéo dài hơn 2 giờ sau khi uống glucose và ít nhất một lần trong khoảng thời gian từ 0 đến 2 giờ.
- Thường có bệnh kèm theo: tăng huyết áp, tăng lipid máu và vữa xơ động mạch.

Phân loại và bệnh sinh

Đái tháo đường là một hội chứng với rối loạn chuyển hoá và tăng đường huyết không thích hợp hoặc là do giảm bài tiết insulin, hoặc là do cơ thể vừa kháng với insulin vừa bài tiết insulin không thích hợp để bù chỉnh. Hội nghị

quốc tế các chuyên gia trong lĩnh vực này đã khuyến cáo một số thay đổi trong phân loại đái tháo đường gồm những điểm sau:

(1) Các thuật ngữ "đái tháo đường phụ thuộc insulin" và "đái tháo đường không phụ thuộc insulin" và các từ viết tắt của chúng (ĐTĐPT I và ĐTĐKPT I) bị loại bỏ do chúng chủ yếu dựa trên phương diện dược lý hơn là dựa trên việc xem xét nguyên nhân.

(2) Giữ nguyên các thuật ngữ (đái tháo đường typ 1 và typ 2) và sử dụng đánh số kiểu Ả Rập hơn là theo kiểu La Mã do số II có thể nhầm với số 11. Đái tháo đường typ 1 do quá trình tự miễn phá hủy các tế bào B đảo tụy và những bệnh nhân này có khuynh hướng dễ bị nhiễm toan ceton. Đái tháo đường typ 2 là dạng hay gặp hơn và là kết quả của sự kháng insulin, gây ra bởi béo phì nội tạng kèm theo thiếu hụt sự bài tiết bù chỉnh insulin (Bảng 10-1).

A. Đái tháo đường typ 1

Thể bệnh nghiêm trọng này thường hay gây ra chứng nhiễm ceton khi không được điều trị. Bệnh thường xảy ra ở lứa tuổi thanh thiếu niên nhưng đôi khi ở cả người trưởng thành. Đặc biệt họ là những người không béo và những người được phát hiện tăng đường huyết lần đầu tiên ở tuổi trưởng thành. Đây là một rối loạn dị hoá mà trong đó lượng insulin lưu hành thiếu hụt rõ rệt, hàm lượng glucagon huyết tương tăng và tế bào B của tụy không đủ khả năng đáp ứng với những tác nhân kích thích gây tiết insulin. Do đó cần đưa insulin ngoại sinh vào để phục hồi trạng thái dị hóa, phòng ngừa chứng nhiễm ceton, giảm sự tăng glucagon máu và giảm đường huyết.

Tỷ lệ đái tháo đường typ 1 cao nhất ở bán đảo Scandinavia, nơi mà thể bệnh này gặp ở 20% tổng số bệnh nhân đái tháo đường. Tỷ lệ thấp hơn ở nam Âu là 15% và ở Mỹ là 10%, trong khi ở Nhật Bản và Trung Quốc chưa đến 1% trong số bệnh nhân đái tháo đường là đái tháo đường typ 1.

Các kháng nguyên bạch cầu người (HLA) chắc chắn có mối liên quan chặt chẽ với sự phát triển của đái tháo đường typ 1. Khoảng 95% bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có gen HLA - DR3 hoặc HLA - DR4 so với 45-50% ở nhóm chứng. Gen HLA - DQ thậm chí còn là dấu hiệu đặc hiệu hơn cho sự mẫn cảm với đái tháo đường typ 1 vì một dạng đặc biệt (HLA-DQw 3.2) được tìm thấy ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có DR 4, trong khi gen "bảo vệ" (HLA - DQw 3.1) thường gặp ở nhóm đối chứng có DR 4. Hơn nữa, các kháng thể kháng tế bào đảo tụy lưu hành được phát hiện ở 85% bệnh nhân lâm sàng nghiệm trong một vài tuần đầu tiên bị đái tháo đường. Khi làm thử nghiệm

miễn dịch cảm ứng, hầu hết những bệnh nhân này có kháng thể kháng insulin được phát hiện trước khi sử dụng liệu pháp insulin. Phần lớn kháng thể với tế bào đảo tụy kháng trực tiếp acid glutamic decarboxylase là một enzym có 64.000 MW nằm trong tế bào đảo tụy. Hiện nay có các dụng cụ thử nghiệm miễn dịch cho dấu hiệu này ở đái tháo đường typ 1. Những dụng cụ này dễ dàng sàng lọc anh chị em ruột ở những đứa trẻ cũng như ở người lớn có bệnh cảnh không điển hình của typ 2 về nguyên nhân tự miễn dịch của bệnh đái tháo đường ở họ.

Do những đặc tính miễn dịch này mà người ta cho rằng đái tháo đường typ 1 là hậu quả của đợt nhiễm khuẩn hay nhiễm độc ở những người có bẩm tố di truyền xuất hiện đáp ứng tự miễn dịch mạnh hoặc chống lại kháng nguyên tế bào B tụy bị tổn thương hoặc chống lại các phân tử của tế bào B giống với protein của virus (sự bắt chước phân tử). Các yếu tố ngoại lai làm tổn thương chức năng của tế bào B bao gồm: tổn thương gây bởi các virus như quai bị hoặc coxsakie B4, các hoá chất độc hại, hoặc các chất độc hại tế bào và các kháng thể có tính hủy diệt được tiết ra từ các tế bào miễn dịch mẫn cảm. Các gen HLA đặc hiệu có thể làm tăng sự mẫn cảm với virus gây đái tháo đường hoặc có liên quan với những gen gây đáp ứng miễn dịch nhất định. Những gen này hướng bệnh nhân tới đáp ứng miễn dịch có tính huỷ diệt chống lại tế bào đảo tụy của chính bản thân mình (sự tự xâm nhập). Tình trạng tăng đường huyết biến mất nhanh chóng ở những bệnh nhân sử dụng cyclosporin sau khi đái tháo đường typ 1 bắt đầu càng củng cố thêm vai trò của tự miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh.

Bảng 10 - 1. Phân loại lâm sàng hội chứng đái tháo đường vô căn

Typ	Nhiễm ceton	Kháng thể chống tế bào đảo tụy	Mối liên quan với HLA	Điều trị
Typ 1	Có	Có ở thời điểm bắt đầu	Dương tính	Chế độ ăn lành mạnh cân bằng calo và sử dụng insulin nhanh trước bữa ăn cộng với thay thế insulin cơ bản bằng insulin chậm hoặc vừa
Typ 2 (a) Béo phì	Không có	Không có	Âm tính	(1) Chế độ ăn cân bằng calo đơn độc (2) Chế độ ăn kết hợp insulin hoặc các thuốc uống
(b) Không béo				(1) Giảm cân (2) Chế độ ăn ít calo, kết hợp các thuốc uống hoặc insulin

B. Đái tháo đường typ 2

Đây là một nhóm không đồng nhất các thể đái tháo đường nhẹ hơn, xảy ra chủ yếu ở người trưởng thành nhưng đôi khi cả ở thanh thiếu niên. Hơn 90% các trường hợp đái tháo đường ở Mỹ nằm trong nhóm này. Lượng insulin nội sinh lưu hành đủ để ngăn ngừa nhiễm toan ceton nhưng không đủ để ngăn ngừa tình trạng tăng đường huyết trong trường hợp tăng nhu cầu do tổ chức giảm nhạy cảm với insulin. Nguyên nhân của hầu hết các trường hợp đái tháo đường dạng này vẫn chưa rõ.

Việc tổ chức không nhạy cảm với insulin được ghi nhận ở phần lớn bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không liên quan với trọng lượng và được quy cho một số yếu tố tương quan. Những yếu tố này bao gồm yếu tố di truyền gia đình (chưa xác định được) và bị trầm trọng thêm theo thời gian bởi những yếu tố làm tăng tình kháng insulin như lứa tuổi và béo phì bụng - nội tạng. Hơn nữa, có kèm theo sự suy giảm trong đáp ứng của tế bào B tuỵ với glucose. Cả hai yếu tố: sự kháng insulin của tổ chức và đáp ứng của tế bào B với glucose bị tổn thương có vẻ bị trầm trọng lên do tăng đường huyết và cả hai khuyết tật này biến mất khi đưa đường huyết về mức bình thường. Vẫn chưa thành công trong việc cố gắng xác định dấu hiệu di truyền trong đái tháo đường typ 2. Tuy nhiên, phần lớn các thông số dịch tễ chỉ ra ảnh hưởng rõ rệt của di truyền, bởi vì ở những người sinh đôi đồng hợp tử trên 40 tuổi, khi ở một người xuất hiện đái tháo đường typ 2 thì trong 70% trường hợp ở người kia cũng xuất hiện bệnh trong vòng một năm.

Hai phần nhóm bệnh nhân được phân biệt dựa trên có béo phì hoặc không béo. Mức độ và sự phổ biến của béo phì dao động giữa các nhóm chủng tộc khác nhau. Trong khi chỉ có chưa đến 30% bệnh nhân đái tháo đường typ 2 ở Trung Quốc hay Nhật Bản bị béo phì thì tỷ lệ này ở bắc Mỹ, châu Âu hoặc châu Phi là 75-80% và đạt tới 100% số bệnh nhân đái tháo đường typ 2 ở những người da đỏ Pima hay ở các hòn đảo vùng Thái Bình Dương như tư Nauru hoặc Samoa bị béo phì.

1. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không béo phì

Những bệnh nhân này thường không có hoặc có rất yếu pha giai phóng sớm insulin để đáp ứng với glucose. Tuy nhiên, pha này thường bị biểu lộ ra khi có các kích thích gây tiết insulin khác như truyền nhanh sulfonylurea, glucagon hoặc secretin đường tĩnh mạch.

Mặc dù khi điều trị tăng đường huyết có thể phát hiện dấu vết của sự

kháng insulin nhưng xem ra việc này không có liên quan về lâm sàng trong điều trị phần lớn bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Họ thường đáp ứng với điều trị bổ trợ insulin thích hợp nếu không có các chứng hiếm gặp kèm theo như teo mô mỡ hoặc chứng dày lớp gai đen.

Trong phân nhóm bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không đồng nhất này, phần lớn là vô căn. Tuy nhiên, nhiều bất thường về nguyên nhân di truyền với tần suất tăng lên được ghi nhận ở giai đoạn sau. Gần đây, những người này được phân loại vào nhóm "các typ đặc biệt khác".(Xem bảng 10 - 2).

a. Đái tháo đường khởi phát - toàn phát ở người trẻ (Maturity- onset diabetes of the young - MODY).

Phân nhóm này là rối loạn tương đối hiếm gặp ở một gen đặc trưng bởi đái tháo đường không phụ thuộc insulin với di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường và thường bắt đầu ở tuổi 25 hoặc trước đó. Người bệnh không béo. Tăng đường huyết ở họ là do rối loạn tiết insulin dưới tác dụng của glucose. Có ba typ MODY được mô tả với những tổn thương gen đơn độc ở các nhiễm sắc thể 20,7 và 12.

Bảng 10 - 2. "Các typ đái tháo đường khác" với tổn thương đơn gen được ghi nhận

Hội chứng	Đột biến	Nhiễm sắc thể
MODY 1	Yếu tố 4α của nhân tế bào gan	20q
MODY 2	Gen mã hoá glucokinase	7p
MODY 3	Yếu tố - 1α của nhân tế bào gan	12q
Insulin bị đột biến	Gen mã hoá insulin	11p
Thụ thể insulin bị đột biến	Gen mã hoá thụ thể insulin	19p
Đột biến ở ty lạp thể	ARNS vận chuyển (leucin hoặc lysin)	AND của ty lạp thể

(1) MODY 1 gồm 74 thành viên của phả hệ được biết tới là dòng họ R-W, là dòng dõi của cặp vợ chồng người Đức di cư tới Michigan năm 1861.Họ đã được nghiên cứu kỹ vọng từ năm 1958, và đến năm 1996 khuyết tật di truyền được cho thấy là một đột biến vô nghĩa của yếu tố phiên mã của nhân được tìm thấy trong tế bào gan và tế bào B tụy. Gen này được gọi là yếu tố nhân tế bào gan 4α (HNF - 4α: hepatocyte nuclear factor - 4α) và được tìm thấy trên nhiễm sắc thể 20. Những đột biến của gen này thuộc loại hiếm nhất trong nhóm MODY, chỉ với ba đột biến khác được ghi nhận trong dòng họ, khác với thời phả hệ Michigan. Người ta vẫn chưa hiểu rõ cách nó làm giảm bài tiết insulin dưới tác dụng của glucose.

(2) MODY 2 đã được mô tả ở khắp nơi trên thế giới và có ít nhất 26 loại đột biến khác nhau trong gen mã hóa glucokinase nằm trên nhiễm sắc thể 7 đã được xác định. Glucokinase của tế bào B tụy giảm nhậy cảm với glucose huyết tương gây tổn hại tới bài tiết insulin, gây ra tăng đường huyết dai dẳng và đái tháo đường mức độ nhẹ. Phần lớn những bệnh nhân này có diễn biến bệnh lành tính, không có biến chứng kéo dài và đáp ứng tốt với chế độ ăn hoặc các thuốc uống.

(3) MODY 3 gây bởi đột biến ở yếu tố nhân tế bào gan 1α (HNF - 1α). Gen mã hoá yếu tố này nằm trên nhiễm sắc thể 12. Đây là nguyên nhân gây MODY hay gặp nhất, với 41 loại đột biến được ghi nhận ở 61 dòng họ. Khoảng hai phần ba số trường hợp MODY đã được biết thuộc về MODY 3. Yếu tố phiên mã này nằm trong tế bào B tụy, tế bào gan và là một yếu tố thực hiện nhỏ của gen insulin. Điều này có thể giải thích tại sao mà đột biến của HNF - 1α làm tổn hại sự bài tiết insulin dưới tác dụng của glucose. Không giống như đa số các trường hợp đái tháo đường typ 2, ở đây không có liên quan tới sự kháng insulin nhưng mặt khác diễn biến lâm sàng của hai rối loạn này tương tự về tổn thương vi mạch máu thường thấy và không giữ được đáp ứng với các thuốc uống theo thời gian.

b. Đái tháo đường do insulin bị đột biến

Đây là một phân nhóm rất hiếm gặp trong đái tháo đường typ 2 không béo, có chưa đến chín dòng được mô tả. Do các cá thể bị bệnh đều là dị hợp tử và có một gen mã hoá insulin bình thường nên đái tháo đường thường nhẹ và không xuất hiện trước tuổi trung niên. Họ có kiểu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Những bệnh nhân này thường không có dấu hiệu kháng insulin trên lâm sàng và đáp ứng tốt với phương pháp điều trị chuẩn.

c. Đái tháo đường do thụ thể của insulin bị đột biến

Khuyết tật trong gen mã hoá thụ thể insulin được tìm thấy ở hơn 40 người có đái tháo đường, nhưng đa số họ kháng insulin rất nặng và thường liên quan đến chứng gai đen (Acanthosis nigricans).

d. Đái tháo đường liên quan với đột biến trong ADN của ty lạp thể

Do tinh trùng không chứa ty lạp thể nên chỉ có mẹ truyền cho con gen trong ty lạp thể. Đái tháo đường do đột biến trong ADN của ty lạp thể làm tổn thương quá trình vận chuyển leucin vào protein của ty lạp thể đã được mô tả ở những gia đình Nhật Bản cũng như được ghi nhận riêng biệt ở những

người Cáp-ca-dơ. Đa số bệnh nhân bị đái tháo đường thể nhẹ và đáp ứng tốt với những thuốc uống hạ đường huyết, một số bệnh nhân bị đái tháo đường typ 1 thể không miễn dịch. Hai phần ba những bệnh nhân này bị mất khả năng nghe và một phần nhỏ (15%) bị hội chứng gồm: bệnh cơ, bệnh não, nhiễm toan lactic và những cơn giống đột quỵ (MELAS). Gần đây, người ta tìm thấy khiếm khuyết vận chuyển lysin trong một gia đình bị đái tháo đường truyền theo dòng mẹ.

e. Các dạng đái tháo đường typ 1 nhẹ

Lúc đầu những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 1 thể nhẹ không được nhận biết rõ ràng do chức năng của tế bào B còn đủ để tránh bị chứng nhiễm ceton nhưng muộn hơn do lượng tế bào B sụt giảm, ở họ xuất hiện tình trạng phụ thuộc insulin tăng dần trong đời sống. Những khảo sát về kháng thể chống tế bào đảo tụy cho thấy 15% bệnh nhân "typ 2" thực ra là bị đái tháo đường typ 1 thể nhẹ.

2. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 béo phì

Thể đái tháo đường này là thứ phát sau các yếu tố ngoài tụy gây tình trạng không mẫn cảm với insulin nội sinh. Khi khiếm khuyết có liên quan trong sản xuất insulin ngăn cản sự bù chỉnh thích hợp cho sự kháng insulin này, đái tháo đường nhẹ không có nhiễm ceton xảy ra. Vấn đề trước tiên là rối loạn ở "cơ quan đích" làm cho tác dụng của insulin không hiệu quả (bảng 10 - 3). Vấn đề này có thể ảnh hưởng thứ phát đến chức năng tế bào B tụy. Thường có tăng sản các tế bào B tụy và có lẽ là nguyên nhân dẫn đến cường insulin lúc đói và làm tăng quá mức đáp ứng của insulin và proinsulin với glucose và các kích thích khác thấy trong các dạng nhẹ hơn của rối loạn này. Trong những trường hợp nghiêm trọng hơn, sự bài tiết của tế bào B có thể suy giảm thứ phát (nhưng thường phục hồi được) sau quá trình phơi nhiễm với tăng đường huyết lúc đói kéo dài - giải mẫn cảm của tế bào B tụy. Việc này chỉ chọn lọc với glucose, và tế bào B phục hồi sự nhạy cảm một khi sự tăng đường huyết kéo dài được điều chỉnh. Bệnh nhân thường bị béo phìvà liên quan với sự phân bố mỡ ở bụng, gây ra tỷ lệ eo - đùi cao bất thường. Dạng béo phì "nội tạng" này do tích tụ mỡ ở vùng mạc nối và mạc treo, có tương quan với sự kháng imsulin, lượng mỡ bụng dưới da nếu có chăng là ít liên quan tới mất nhạy cảm với insulin. Các sản phẩm trao đổi chất của nội tạng được giải phóng vào tuần hoàn tĩnh mạch cửa làm tổn thương quá trình trao đổi chất ở gan và làm tăng sản xuất glucose ở gan nhiều hơn là huy động chất

béo ở ngoại vi vào hệ tĩnh mạch. Giả thuyết tập luyện có thể ảnh hưởng tới sự lắng đọng mỡ ở nội tạng được đưa ra khi chụp cắt lớp vi tính cho các đô vật Nhật Bản, những người bị béo phì nặng chủ yếu ở dưới da. Chương trình luyện tập mạnh mẽ hằng ngày của họ ngăn ngừa tích tụ mỡ ở nội tạng, và họ có hàm lượng lipid huyết thanh bình thường và đường huyết cân bằng mặc dù hàng ngày họ ăn tương đương 5000-7000 kcalo và phát triển lớp mỡ dưới da dày đặc.

Người ta cho rằng nguyên nhân chủ yếu của tình kháng insulin ở tổ chức đích quan sát thấy ở người béo phì là do khiếm khuyết sau thụ thể trong tác dụng của insulin. Điều này liên quan với các kho chất dữ trữ quá căng phồng làm giảm khả năng làm sạch các chất dinh dưỡng khỏi tuần hoàn sau bữa ăn. Chứng tăng insulin, hệ quả của quá trình trên có thể làm tăng thêm kháng insulin bởi mất sự điều tiết của các thụ thể insulin. Hơn nữa, khi có tăng đường huyết, các hexosamin tích tụ trong cơ và mô mỡ làm ức chế thêm quá trình vận chuyển glucose. Hiện tượng này làm những khiếm khuyết trong tác dụng của insulin sau thụ thể nặng thêm, và do đó làm tăng đường huyết lên cao nữa.

Bảng 10 - 3. Các yếu tố làm giảm đáp ứng với insulin

Các chất ức chế trước thụ thể: Kháng thể chống insulin

Các chất ức chế thụ thể:

Kháng thể chống thụ thể của insulin

"Mất điều tiết" của thụ thể gây bởi cường insulin.

Cường insulin tiên phát (u tuyến tế bào B)

Cường insulin thứ phát với khiếm khuyết sau thụ thể

(béo phì, hội chứng Cushing, chứng to đầu ngón, mang thai) hoặc đường huyết kéo dài (đái tháo đường test dung nạp sau glucose)

Ảnh hưởng sau thụ thể:

Đáp ứng kém của các cơ quan đích chủ yếu (béo phì,bệnh gan,giảm hoạt động cơ, tăng đường huyết dai dẳng

Thừa hormon glucocorticoid,hormon tăng trưởng,các thuốc uống tránh thai,progesteron, somatotamotropin mang đêm ngươi, catecholamin, thyroxin

Khi luyện tập làm tăng dòng máu đến cơ cũng như làm tăng khối lượng cơ và khi tình trạng thừa dinh dưỡng được điều chỉnh để các kho dự trữ trở nên ít bão hoà hơn thì vòng xoắn bệnh lý bị phá vỡ. Sự nhạy cảm với insulin được cải thiện rồi sau đó phục hồi về bình thường bằng cách giảm ca chưng insulin và tăng đường huyết.

Nghiên cứu dịch tễ học

Ở Mỹ ước chừng có khoảng 16 triệu người bị đái tháo đường, trong số đó 1,4 triệu người bị đái tháo đường typ 1. Những người còn lại chủ yếu bị đái tháo đường typ2, mặc dù nhóm thứ ba đã được Hiệp hội đái tháo đường Mỹ xác lập. Những trường hợp thuộc nhóm này được coi là "các typ đặc biệt khác" và bao gồm các rối loạn mà nguyên nhân của nó đã được biết. Trong số những trường hợp này có các khiếm khuyết hiếm do đơn gen gây ra thuộc về chức năng của tế bào B hoặc thuộc về tác dụng cuả insulin, các bệnh tiên phát của tuyến tuỵ ngoại tiết và đái tháo đường do dùng thuốc.

Hội chứng kháng insulin (Hội chứng X,CHAOS)

Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 béo phì, mối liên quan với tăng đường huyết, tăng insulin huyết, rối loạn lipid máu và tăng huyết áp là những nguyên nhân mà gây ra bệnh mạch vành và đột quỵ, có thể là kết quả của khiếm khuyết di truyền gây kháng insulin. Sự kháng này bị tăng nặng lên bởi béo phì. Điều này dẫn đến giả thuyết rằng sự kháng insulin dẫn đến tăng đường huyết, từ đó đưa đến kết quả là tăng insulin huyết. Insulin huyết tăng có thể điều chỉnh đúng hoặc chưa đủ lượng đường huyết tăng. Lượng insulin thừa này có thể gây tăng sản xuất VLDL (lipid có tỷ trọng rất thấp) trong gan, gây tăng lipid máu và tăng giữ muối ở ống thận, vì thế làm tăng huyết áp.Tổ hợp những rối loạn này gọi là "CHAOS" (viết tắt của tiếng Anh: hypertension, atherosclerosis, obesity and stroke; nghĩa là hội chứng tăng huyết áp, vữa xơ động mạch, béo phì và đột quỵ). Trong khi những liên hệ này đã rõ, cơ chế tương tác của chúng còn là suy đoán và cần nghiên cứu thực nghiệm thêm vào. Có một vài câu hỏi về vai trò của chứng tăng insulin trong tăng huyết áp bởi vì chúng thường cùng tồn tại ở người Capca nhưng không cùng ở những người da đen hoặc ở những người da đỏ Pima. Hơn nữa, những bệnh nhân tăng insulin do u đảo tuỵ không bị tăng huyết áp và không bị tụt huyết áp sau phẫu thuật loại bỏ khối u đưa hàm lượng insulin về bình thường. Tuy nhiên, giá trị của việc nhóm các rối loạn này thành một hội chứng là để nhắc nhở các bác sĩ điều trị rằng mục đích của điều trị không chỉ là điều chỉnh đường huyết và cần điều chỉnh cả tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Những rối loạn này có thể làm tăng tình trạng bệnh và tỷ lệ tử vong của bệnh tim và bệnh mạch máu não ở những bệnh nhân này. Những bác sĩ biết về hội chứng này sẽ ít khi kê những đơn thuốc điều chỉnh huyết áp nhưng làm tăng lipid máu (lợi niệu, chẹn bêta) hoặc những thuốc hạ lipid máu nhưng làm tăng

tình kháng insulin, làm đái tháo đường nặng lên (niacin). Sau cùng, việc sử dụng insulin chậm và các sulfonylurea là những chất thúc đẩy chứng tăng insulin kéo dài và có thể trở nên ít sử dụng hơn, những thuốc làm giảm tiêu huỷ insulin như metfomin hay troglitazon được ưa chuộng nếu như giả thuyết nằm sau hội chứng về kháng insulin được chứng minh.

Hàm lượng chất ức chế hoạt hoá plasminogen 1 (PAL 1: Plasminogen activator-inhabitor 1) được sản xuất ở mạc nối và các tế bào mỡ nội tạng tăng lên trong huyết tương của những bệnh nhân này. Hiện tượng này làm giảm quá trình tan sợi huyết và làm tăng khả năng bị huyết khối động mạch trong hội chứng này.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh cảnh lâm sàng chủ yếu của hai typ đái tháo đường chính được liệt kê trong bảng 10-4.

Những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có tổ hợp triệu chứng đặc trưng.

Thiếu insulin tuyệt đối gây tích tụ glucose và các acid béo lưu hành, dẫn đến tăng áp lực thẩm thấu và tăng ceton huyết.

Các bệnh nhân typ 2 có thể có hoặc không có bệnh cảnh đặc trưng. Bị béo phì hoặc trong tiền sử gia đình có người bị đái tháo đường nhẹ là nguy cơ cao dẫn đến đái tháo đường typ 2.

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

1. Đái tháo đường typ 1

Đái nhiều là hệ quả của tăng bài niệu thẩm thấu thứ phát do tăng đường huyết kéo dài. Nó gây mất glucose cũng như nước và các chất điện giải tự do theo nước tiểu. Khát là hệ quả của trạng thái tăng thẩm thấu cũng như nhìn mờ thường phát sinh do võng mạc và thuỷ tinh thể tiếp xúc với dịch tăng thẩm thấu.

Khi đái tháo đường typ 1 phát triển bán cấp vì bệnh cảnh thường thấy là sụt cân mặc dù cảm giác ngon miệng vẫn bình thường hoặc tăng thêm. Đầu tiên sụt cân là do mất dịch chứa nước, glycogen và triglycerid; sau đó xảy ra giảm khối lượng cơ do các acid amin bị phân hủy để tạo glucose và các thể ceton.

Thể tích huyết tương thấp gây triệu chứng hạ huyết áp tư thế đứng. Mất muối kali trong toàn cơ thể và quá trình dị hoá toàn bộ trong protein của cơ bắp gây ra sự yếu ớt.

Vào thời điểm chẩn đoán đái tháo đường typ 1 có thể có dị cảm, đặc biệt khi bệnh diễn biến bán cấp. Dị cảm phản ánh rối loạn chức năng tạm thời của các dây thần kinh ngoại biên. Rối loạn này biến mất khi có sự bổi phụ insulin làm phục hồi hàm lượng glucose về gần mức bình thường cho giả thiết là tăng đường huyết kéo dài gây độc thần kinh.

Bảng 10 - 4. Bệnh cảnh lâm sàng của đái tháo đường khi chẩn đoán

	Đái tháo đường typ 1	Đái tháo đường typ 2
Đái nhiều và khát	+ +	+
Yếu ớt hoặc mệt mỏi	+ +	+
Ăn nhiều kèm theo sụt cân	+ +	–
Thị giác mờ tái phát	+	++
Viêm âm hộ - âm đạo hoặc ngứa	+	++
Bệnh thần kinh ngoại biên	+	++
Đái dầm ban đêm	++	–
Thường không có triệu chứng	–	++

Khi insulin thiếu hụt tuyệt đối trong bệnh khởi phát cấp, các triệu chứng nói trên phát triển đột ngột. Nhiễm toan ceton hoá làm trầm trọng hơn tình trạng mất nước và tăng thẩm thấu bằng cách gây chứng biếng ăn, buồn nôn và nôn, làm cản trở sự bổi phụ dịch qua đường uống.

Mức độ tỉnh táo của bệnh nhân có thể dao động phụ thuộc vào mức tăng áp lực thẩm thấu. Nếu sự thiếu hụt insulin tiến triển tương đối chậm và lượng nước đưa vào cơ thể giữ ở mức đủ, bệnh nhân tương đối tỉnh táo và kết quả khám thực thể có thể thấp nhất. Khi nhiễm toan ceton nặng lên gây nôn, tình trạng mất nước nặng lên và cơ chế bù chỉnh trở nên không đủ để giữ nồng độ osmol/l huyết thanh dưới 320 - 330 mosm/l. Trong những trường hợp này có thể xảy ra tình trạng lơ mơ, thậm chí cả hôn mê. Hơi thở mùi hoa quả có chứa aceton là gợi ý xa hơn cho chẩn đoán toan ceton đái tháo đường.

Hạ huyết áp tư thế nằm là dấu hiệu tiên lượng nghiêm trọng. Mất lớp mỡ dưới da và tiêu phi cơ bắp là bệnh cảnh của trường hợp thiếu hụt insulin tiến triển chậm. Đôi khi ở những bệnh nhân có thiếu hụt insulin khởi phát chậm, âm ỉ, lớp mỡ dưới da bị tiêu đi đáng kể. Gan to, u vàng phát ban xuất hiện

trên bề mặt các cơ gấp của chi và trên mông và viêm võng mạc do tăng lipid máu chỉ ra rằng thiếu insulin mạn gây ra vi thể nhũ trấp huyết với hàm lượng triglycerid lưu thông thường tăng trên 2000 mg/dl.

2. Đái tháo đường typ 2

Trong khi nhiều bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có đái nhiều và khát, nhiều bệnh nhân khác có tăng đường huyết khởi phát âm i và lúc bắt đầu không có triệu chứng. Điều này đặc biệt đúng ở những bệnh nhân béo phì, bệnh đái tháo đường của họ có thể chỉ được phát hiện sau khi thấy đường niệu hoặc tăng đường huyết qua làm xét nghiệm thường quy. Đôi khi, bệnh nhân đái tháo đường có các biến chứng thần kinh và tim mạch do bệnh chưa thể hiện rõ trong một thời gian trước khi chẩn đoán. Bệnh nhân hay bị nhiễm trùng ngoài da. Phụ nữ thường than phiền trước tiên bị ngứa lan toả và các biểu hiện viêm âm đạo. Cần nghĩ đến đái tháo đường ở phụ nữ khi có viêm âm hộ - âm đạo mạn tính do nấm Candida hay khi họ đẻ những đứa trẻ lớn (>9lb hoặc 4,1 kg) hoặc bị đa ối, tiền sản giật, hay sẩy thai không giải thích được.

Những bệnh nhân đái tháo đường kèm theo béo phì có thể có nhiều kiểu phân bố mỡ. Tuy nhiên, cả ở nam và nữ, đái tháo đường thường liên quan với lắng đọng mỡ ở phần trên của cơ thể (đặc biệt ở bụng, ngực, cổ và mặt) và tương đối ít mỡ ở phần phụ, nơi có thể có khá nhiều cơ. Các bảng chuẩn về tỷ lệ thắt lưng - háng cho thấy tỷ lệ "cao hơn 0,9" ở nam và "cao hơn 0,8" ở nữ liên quan với nguy cơ cao bị đái tháo đường ở người béo phì. Những bệnh nhân đái tháo đường kèm béo phì thường có tăng huyết áp nhẹ.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

1. Phân tích nước tiểu

a. Đường niệu: Phương pháp thông dụng và đặc hiệu để phát hiện đường niệu là giấy vạch được làm bão hoà bằng glucose oxidase và hệ chất tạo hợp chất màu (Clinistic, Diastix). Chất này nhạy cảm với nồng độ glucose 0,1% trong nước tiểu. Có thể sử dụng Diastic trực tiếp với nước tiểu và những thay đổi màu sắc khác nhau của vạch chỉ thị biểu thị nồng độ glucose.

Ngưỡng bình thường của thận với glucose cũng như làm sạch bang quang một cách xác thực là điều kiện cần thiết để làm phép thử.

b. Ceton niệu

Phát hiện định tính các thể ceton có thể thực hiện bằng test nitroprussid (Acetest hay ketostix). Mặc dù test này không phát hiện được acid β - hy-

droxybutyric là chất không có nhóm ceton, ước đoán bán định lượng ceton niệu thu được thường cũng đủ cho mục tiêu lâm sàng.

2. Quy trình thử máu

a. Test dung nạp glucose

(1) Phương pháp và nồng độ glucose lúc đói bình thường:

Huyết thanh và huyết tương tách từ mẫu máu tĩnh mạch có ưu thế hơn máu toàn phần về cung cấp các giá trị của glucose vì chúng không phụ thuộc vào hematocrit và phản ánh nồng độ glucose mà các tổ chức của cơ thể tiếp xúc với. Vì thế, huyết thanh và huyết tương có thể đo ngay được bằng các dụng cụ tự động nên chúng được phần lớn các labo sử dụng. Nếu sử dụng huyết tương, mẫu máu phải được làm sạch và tách ngay trong vòng một giờ sau khi lấy.

(2) Các chỉ tiêu cận lâm sàng xác định đái tháo đường:

Nếu hàm lượng glucose huyết tương trên 126 mg/dl nhiều hơn một lần, cần đánh giá kỹ hơn để xác định tăng đường huyết. Tuy nhiên, khi glucose huyết tương dưới 126 mg/dl ở những trường hợp nghi vấn thì cần tiến hành test tăng gánh glucose chuẩn (bảng 10 - 5).

Để đánh giá test một cách đích thực, đối tượng cần phải hoạt động bình thường và không có bệnh cấp tính. Các thuốc có thể ảnh hưởng đến dung nạp glucose bao gồm: thuốc lợi niệu, tránh thai, glucocorticoid, niacin và phenytoin.

Do có những khó khăn trong tiến hành test dung nạp glucose uống và thiếu những chuẩn mực liên quan với lứa tuổi, những test này được thay bằng tư liệu chứng minh tăng đường huyết lúc đói.

Vì hàm lượng glucose huyết tương đã được biết là tăng theo tuổi nên các bác sĩ cần bình tĩnh trước những bất thường nhỏ trong giá trị glucose lúc đói ở người già (trên 70 tuổi) và không loại bỏ những thức ăn nhẹ, đôi khi có chứa đường của họ nếu không thấy các triệu chứng lâm sàng. Tuy nhiên, những bệnh nhân có tuổi đôi khi được lợi bởi chẩn đoán đái tháo đường nhẹ vì khi đó chẩn đoán phủ vết có thể được xác định sớm hơn và bắt đầu điều trị laser trước khi có những tổn thương thị giác vĩnh viễn.

Bảng 10 - 5. Tiêu chuẩn của Ủy ban giám định đái tháo đường để đánh giá test dung nạp glucose uống chuẩn[1]

	Dung nạp glucose bình thường	Dung nạp glucose bị giảm	Đái tháo đường[2]
Glucose huyết tương lúc đói (mg/dl)	< 110	110 - 126	> 126
Thời điểm từ 0 đến 120 phút (mg/dl)	< 200	< 200	Ít nhất một lần bằng 200
Sau uống glucose 2 giờ (mg/dl)	< 140	> 140 nhưng < 200	> 200

[1]Cho những đối tượng uống 75g glucose hòa tan trong 300ml nước sau khi nhịn đói qua đêm. Những người này nhận được ít nhất 150 - 200g carbohydrat một ngày, trong 3 ngày trước khi thử test.

[2]Chẩn đoán đái tháo đường khi glucose huyết tương lúc đói trên 126 mg/dl. Tuy nhiên, nếu glucose huyết tương dưới 126 mg/dl thì cần điền đầy đủ cả hai cột bên dưới để chẩn đoán đái tháo đường.

b. Định lượng hemoglobin bị glycosyl hóa (hemoglobin A_1)

Ở bệnh nhân đái tháo đường có tăng đường huyết mạn tính, lượng hemoglobin bị glycosyl hóa cao bất thường và phản ánh sự kiểm soát quá trình trao đổi chất của họ. Chất này được tạo ra bởi quá trình ngưng tụ không có men của các phân tử glucose với các nhóm amin tự do trong thành phần globin của hemoglobin. Hàm lượng glucose trong huyết tương càng cao thì lượng hemoglobin bị glycosyl hóa càng lớn. Dạng glycohemoglobin chủ yếu là hemoglobin A_{1c}, bình thường chỉ chiếm 4-6% lượng hemoglobin toàn phần. Những glycohemoglobin còn lại (2-4% tổng số) cấu tạo bởi glucose hoặc fructose đã phosphoryl hóa và được gọi là hemoglobin A_{1a} và hemoglobin A_{1b}. Nhiều labo định lượng tổng số cả ba glycohemoglobin này và ghi nhận chúng là hemoglobin A1. Tuy nhiên, phần đông labo tiến hành xét nghiệm HbA_{1c} phức tạp hơn nhưng tinh đặc hiệu cao hơn.

Do các glycohemoglobin lưu hành trong hồng cầu là những tế bào có đời sống đến 120 ngày nên chúng thường phản ánh tình trạng đường huyết trong thời gian 8 - 12 tuần trước đó, vì thế cho ta một phương pháp có hiệu quả để đánh giá việc kiểm soát đường huyết. Các glycohemoglobin đặc biệt có ích trong theo dõi tiến bộ của bệnh nhân. Cần tiến hành định lượng cho bệnh nhân đái tháo đường thuộc bất kỳ typ nào với khoảng cách từ 3 đến 4 tháng

để có thể điều chỉnh phương pháp điều trị nếu glycohemoglobin thấp dưới mức bình thường hoặc cao hơn 2% so với ngưỡng trên trong một labo đặc biệt. Ở những bệnh nhân tự theo dõi đường huyết của mình, giá trị glycohemoglobin cung cấp một cách kiểm tra có giá trị mức độ chính xác của việc theo dõi. Ở những bệnh nhân không tự theo dõi đường huyết của mình, định lượng glycohemoglobin là cần thiết để điều chỉnh biện pháp điều trị. Sử dụng glycohemoglobin để sàng lọc còn đang là vấn đề tranh cãi. Mức độ nhạy cảm trong phát hiện các trường hợp đái tháo đường đã biết bằng cách định lượng hemoglobin A1c chỉ là 85%, cho thấy giá trị bình thường không loại trừ được đái tháo đường. Mặt khác, xét nghiệm hemoglobin A1c tăng lên là khá đặc hiệu (91%) trong xác định đái tháo đường.

Đôi khi có sự dao động của hemoglobin A1 do sản phẩm trung gian thuận nghịch phát sinh cấp (liên quan với aldimin). Sản phẩm này làm tăng glycohemoglobin giả tạo khi đo bằng phương pháp sắc ký "đường tắt". Có thể loại bỏ chuyện này bằng cách sử dụng phương pháp HPLC đặc hiệu để phát hiện HbA1c hoặc làm thẩm phân dịch máu tan trước khi làm sắc ký. Khi có các biến thể của hemoglobin mang điện như hemoglobin F, hemoglobin bị acetyl hóa do điều trị aspirin liều cao, hemoglobin bị carbamoyl hóa tạo ra bởi sự kết hợp urê với hemoglobin trong urê huyết, giá trị "hemoglobin A1" cao một cách giả tạo với các phương pháp sắc ký thông thường. Khi có các biến thể của hemoglobin mang điện dương như hemoglobin S hay C, hoặc khi vòng đời của hồng cầu giảm trong tan máu hay xuất huyết, sẽ gây kết quả "hemoglobin A1" thấp giả tạo.

Fructosamin huyết thanh được tạo ra bởi phản ứng glycosyl hóa không có enzym các protein huyết thanh có thời gian bán phân hủy ngắn hơn hemoglobin nhiều nên fructosamin huyết thanh thường phản ánh sự kiểm soát đường huyết chỉ trong 2 tuần trước đó. Khi các hemoglobin bất thường hoặc trạng thái tan huyết ảnh hưởng tới sự biến chuyển của glycohemoglobin hoặc khi cần trong khung thời gian hẹp hơn như là xác định việc kiểm soát đường huyết trong thời gian thụ tinh ở người phụ nữ đái tháo đường mới mang thai, xét nghiệm fructosamin huyết thanh có một số ưu thế. Giá trị bình thường là 1,5 - 2,4 mmol/l khi hàm lượng albumin huyết thanh bằng 5 g/dl.

b. Tự theo dõi đường huyết: Việc bệnh nhân tự định lượng glucose máu mao mạch ở những bệnh nhân ngoại trú là rất có ích, đặc biệt bệnh nhân đái tháo đường typ 1, là những người phải theo dõi "chặt chẽ" quá trình trao đổi

chất. Một máy đo đường huyết xách tay chạy pin đọc ra các số về cường độ màu sắc hiện ra khi mảnh giấy tẩm glucose oxidase tiếp xúc giọt máu tĩnh mạch trong vòng 45 giây. Các máy đo glucose (glucometer) thế hệ thứ hai - One Touch Basic (Lifescan, Inc), Glucometer Elite (Ames Co.), Precision Q&D (Medisense Co.), hay Exac Tech (Baxter Corp) - tự động tính thời gian phản ứng ngay khi giọt máu tiếp xúc với mảnh giấy test đã đặt trước. Điều này giải phóng bệnh nhân khỏi phải lau mảnh giấy sau một khoảng thời gian chính xác và loại bỏ các sai số kỹ thuật do thấm hoặc tính thời gian không đúng. Thời gian để máy đo đường huyết đọc ra kết quả dao động từ 12 đến 45 giây. Đọc nhanh nhất là máy Accu - Chek "Instant" chỉ cần 12 giây. Máy này chỉ nhớ được kết quả của 9 lần thử, trong khi các máy khác có thể nhớ được tới 500 lần thử. Phần lớn các máy đo đường huyết chỉ cần lượng máu rất nhỏ là 2 - 5 µl để phân tích còn máy Accu - Chek "Instant" cần 12 - 50 µl. Các máy đo đường huyết rất đa dạng phục vụ những nhu cầu riêng của người tiêu dùng và tương đối rẻ, khoảng 50 - 100 đôla một cái. Những mẫu máy đắt hơn tính đường huyết trung bình và có thể nối với máy in để in ra các thông số và biểu đồ. Giấy test vẫn là một khoản chi phí lớn, giá 50 - 75 xu Mỹ một mảnh. Khi tự theo dõi đường huyết, bệnh nhân cần dùng dao chích nhỏ (Monolet, Ames Co.) chích vào ngón tay. Việc này có thể thực hiện dễ dàng nhờ dụng cụ bấm bằng chất dẻo nhỏ như Autolet (Ames Co.), Soft Clix (Boehringer - Mannhiem), hoặc Penlet (Lifescan, Inc.). Khi thử cho nhiều bệnh nhân như ở phòng khám đa khoa, phòng khám bác sĩ tư hay khoa điều trị của bệnh viện, yêu cầu phải có giá đỡ ngón tay đã được tiệt trùng để tránh các bệnh virus truyền theo đường máu do vô ý. Sự cải tiến gần đây giới thiệu loại dao chích cỡ 28 nhỏ hơn nhiều để làm giảm bất tiện do dao chích loại to, kích thước chuẩn cỡ 21.

Để đạt được độ chính xác khi theo dõi đường huyết cần hướng dẫn cho bệnh nhân cách lấy máu và quy trình đo cũng như xác định cỡ chính xác cho dụng cụ đo. Theo dõi đường huyết tại giường của bệnh viện cần kiểm tra chất lượng chính xácchương trình và chứng chỉ của cá nhân để tránh các sai sót. Khi không thể thực hiện được việc này, tốt nhất là tiến hành thử glucose tại giường bởi các kỹ thuật viên từ labo trung tâm.

Theo dõi đường huyết không cần thủ thuật gây chảy máu là đối tượng quan tâm của các nghiên cứu hiện tại.

3. Các bất thường về lipoprotein trong đái tháo đường

Các lipoprotein lưu hành phụ thuộc cả vào insulin cũng như vào đường huyết. Trong đái tháo đường typ 1, việc thiếu kiểm soát vừa phải đối với tăng

đường huyết chỉ liên quan với tăng nhẹ LDL-cholesterol và triglycerid huyết thanh và HDL-cholesterol ít thay đổi. Khi tăng đường huyết được điều chỉnh, hàm lượng lipoprotein trở về bình thường. Tuy nhiên, ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kèm béo phì, "rối loạn lipid máu do đái tháo đường" rõ rệt trong hội chứng kháng insulin. Đặc tính của nó là huyết thanh có hàm lượng triglycerid cao (300-400 mg/dl). HDL-cholesterol thấp (dưới 30 mg/dl), thay đổi về số lượng trong các phần tử LDL, tạo ra LDL tỷ trọng thấp mà trên màng của nó lượng cholesterol tự do cao bất thường. Do lượng HDL cholesterol thấp là đặc tính chủ yếu đưa đến bệnh ở mạch máu lớn nên thuật ngữ "rối loạn lipid máu"được đổi là "tăng lipid máu" mà chủ yếu là tăng lượng triglycerid. Các biện pháp nhằm điều chỉnh béo phì và tăng glucose máu như luyện tập, chế độ ăn và liệu pháp hạ đường huyết là biện pháp điều trị ưu tiên cho bệnh nhân đái tháo đường có rối loạn lipid máu, và đôi khi có bệnh nhân khi đạt được trọng lượng bình thường thì tất cả các bất thường về lipoprotein biến mất. Do các rối loạn tiên phát trong trao đổi chất của lipid có thể cùng tồn tại với đái tháo đường, các rối loạn về lipid kéo dài sau khi phục hồi trọng lượng và đường huyết về bình thường cần được nghiên cứu kỹ chẩn đoán và có thể cần điều trị thuốc cho rối loạn lipid máu. Chương 11 đề cập chi tiết những vấn đề này.

Chẩn đoán phân biệt

A. Tăng đường huyết thứ phát do các nguyên nhân khác (Bảng 10-6)

Tăng đường huyết thứ phát liên quan với nhiều rối loạn trong tổ chức đích của insulin (gan, cơ và mô mỡ).

Các nguyên nhân khác gây mất dung nạp carbohydrrat gồm các rối loạn nội tiết - thường do các u nội tiết đặc hiệu - liên quan với sản xuất dư thừa hormon tăng trưởng, glucocorticoid, catecholamin, glucagon, hoặc somatostatin. Trong bốn trường hợp đầu, đáp ứng của các tổ chức ngoại biên với insulin bị tổn thương. Với sự dư thừ glucocorticoid, catecholamin hoặc glucagon, sản xuất glucose ở gan tăng lên là yếu tố phụ thêm vào; trong trường hợp của catecholamin, giải phóng insulin giảm là yếu tố phụ trợ gây mất dung nạp với carbohydrat, và sự dư thừa sản xuất somatostatin, đây là yếu tố chính.

Một hội chứng hiếm gặp có kháng insulin mãnh liệt liên quan với chứng dày lớp gai đen làm ảnh hưởng nhiều những người phụ nữ trẻ về các đặc điểm nam tính hóa, cũng như về đột biến ở thụ thể insulin hoặc ở những người già hơn, chủ yếu là phụ nữ, những người mà có immunoglobulin lưu hành gắn với thụ thể insulin làm giảm ái lực của chúng với insulin.

Bảng 10 - 6. Các nguyên nhân làm tăng đường huyết thứ phát.

Tăng đường huyết do tổ chức mất mẫn cảm với insulin:
Các u nội tiết: tổ đầu chi, hội chứng Cushing, u tiết glucagon, u tế bào ưa crôm
Các tác nhân dược lý (glucocorticoid, các thuốc thần kinh phó giao cảm, niacin)
Bệnh gan: xơ gan, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô
Các rối loạn dinh dưỡng cơ
Các rối loạn ở mô mỡ: tiêu mô mỡ, loạn dưỡng mỡ, béo phì ở thân
Các rối loạn ở thụ thể của insulin (hội chứng gai đen, chứng nhiễm mai (leprechaunism)
Tăng đường huyết do giảm bài tiết insulin:
Các u nội tiết (u tiết somatostatin, u tế bào ưa crôm)
Các bệnh tuyến tụy: viêm tụy, nhiễm hemosiderin do được đưa thừa vào máu, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô vô căn
Các thuốc (lợi tiểu thiazid, phenytoin, pentamidin).

Các thuốc như thuốc lợi tiểu thiazid, phenytoin, niacin và glucocorticoid liều cao có thể gây tăng đường huyết. Sự tăng đường huyết này được phục hồi khi dừng các thuốc này. Viêm tụy mạn tính làm giảm số lượng tế bào B hoạt động và gây rối loạn trao đổi chất giống như đái tháo đường typ 1 do di truyền ngoại trừ sự giảm lượng tế bào A kèm theo có thể làm giảm bài tiết glucagon và làm giảm tương đối liều lượng insulin bổ trợ cần thiết. Đái tháo đường phụ thuộc insulin đôi khi liên quan với bệnh Addison và viêm tuyến giáp tự miễn (Hội chứng Schmidt hay hội chứng suy đa hạch). Việc này hay xảy ra ở phụ nữ hơn và đại diện cho một rối loạn tự miễn mà trong đó có các kháng thể lưu hành với tổ chức vỏ tuyến thượng thận và tuyến giáp, thyroglobulin và tế bào thành dạ dày.

B. Glucose niệu không phải đái tháo đường

Glucose niệu không phải đái tháo đường (glucose niệu căn nguyên thận) là trường hợp lành tính, không có triệu chứng mà trong đó glucose xuất hiện trong nước tiểu mặc dù hàm lượng đường cơ bản trong máu hay làm test dung nạp glucose bình thường. Nguyên nhân của nó khác nhau: hoặc do rối loạn di truyền trên nhiễm sắc thể thường liên quan với rối loạn trên ống thận (hội chứng Fanconi, suy thận mạn tính...) hoặc nó có thể chỉ đơn thuần là hậu quả của sự tăng tải glucose ở ống thận bằng cách tăng tốc độ lọc ống thận trong thời gian thai nghén. Ước chừng 50% phụ nữ mang thai có đường niệu trong điều kiện bình thường, đặc biệt trong thang thứ nhất và thang thứ tư. Đường này thường là glucose ngoại trừ trong những tuần cuối cùng của thai nghén có thể là lactose.

Điều trị

A. Mục đích điều trị đái tháo đường

Cần điều trị thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường cũng như giáo dục cho bệnh nhân và gia đình họ để phòng ngừa bệnh diễn biến cấp cũng như làm giảm nguy cơ bị các biến chứng kéo dài. Kiểm soát đái tháo đường và kiểm tra biến chứng (xem ở dưới) chỉ ra rằng mục tiêu điều trị là đưa ra các rối loạn trao đổi chất về bình thường để ngăn ngừa và làm chậm sự tiến triển các biến chứng do đái tháo đường.

B. Chế độ điều trị

1. Chế độ ăn: Chế độ ăn cân bằng dinh dưỡng là yếu tố cơ bản của điều trị. Tuy nhiên, trong hơn một nửa số trường hợp bệnh nhân không theo được chế độ ăn. Khi kê đơn chế độ ăn, điều quan trọng là phải gắn chế độ ăn với typ đái tháo đường. Với những bệnh nhân béo phì có đường huyết tăng nhẹ, mục tiêu điều trị chính là làm giảm cân bằng cách hạn chế calo. Vì thế, bảng liệt kê các thay đổi, nhấn mạnh thời gian ăn uống, hay các bữa ăn nhẹ theo chu kỳ ít quan trọng hơn nhưng cũng là cần thiết trong điều trị các bệnh nhân đái tháo đường không béo đòi hỏi insulin. Typ bệnh nhân này là thách thức hay gặp nhất cho bác sĩ điều trị. Giảm cân là mục đích khó thực hiện mà chỉ có thể đạt được khi giám sát chặt chẽ và giáo dục bệnh nhân béo phì. Xem chương 12 phần chế độ ăn cho người béo phì.

a. Khuyến cáo sửa đổi của ADA

Từ năm 1994, Hiệp hội đái tháo đường Mỹ (ADA: American Diabetes Association) đưa ra thông báo quan điểm hàng năm về dinh dưỡng trị liệu để thay cho công thức chế độ ăn của ADA tỉnh trước đó với đề nghị kê đơn chế độ ăn phù hợp từng cá nhân dựa trên đòi hỏi về trao đổi chất, dinh dưỡng và phong cách sống. Họ tranh cãi về khái niệm chế độ ăn trong "đái tháo đường" và việc kê đơn chế độ ăn của ADA không thể sử dụng cho cả hai typ đái tháo đường. Trong khuyến cáo của họ cho những bệnh nhân đái tháo đường typ 2, thành phần carbohydrat chiếm 55-60% của chế độ ăn trước được giảm đáng kể do xu hướng sử dụng nhiều carbohydrat gây tăng đường huyết, triglycerid máu và làm giảm HDL cholesterol. Ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 béo phì, trọng tâm điều trị là giảm cân bằng khung hạn chế glucose và lipid. Những bệnh nhân này được khuyên hạn chế thành phần carbohydrat của họ bằng các loại dầu không bão hoà đơn như dầu oliu, dầu hạt cải, hoặc dầu quả hạnh và lê tàu. Chế độ này cũng được chỉ định cholesterol bệnh nhân đái

tháo đường typ 1 đang sử dụng insulin liều cao mà việc kiểm soát đường huyết gần bình thường không đạt được khi dùng chế độ ăn nhiều carbohydrat hơn. Họ cần được dạy cách "tính lượng carbohydrat" để họ có thể sử dụng 1 đơn vị insulin thường hoặc insulin lispro cho từng 10 hay 15 g carbohydrat của bữa ăn. Ở những bệnh nhân này, tỷ lệ carbohydrat và chất béo thay đổi tuỳ thuộc vào hình thức luyện tập, lượng insulin và đáp ứng của glucose máu.

Khuyến cáo mới cho cả hai typ đái tháo đường là tiếp tục hạn chế lượng cholesterol hàng ngày dưới 30 mg và khuyên sử dụng protein bằng 10-20% lượng calo toàn phần. Họ đề nghị sử dụng lượng chất béo no không cao hơn 8-9% calo toàn phần với tỷ lệ tương đương chất béo đa không bão hoà đơn và carbohydrat chứa 20-35% chất xơ theo tỷ lệ riêng biệt cho từng bệnh nhân. Thịt gà, thịt bê và cá tiếp tục được khuyến cáo thay cho loại thịt có màu đỏ để giữ thành phần chất béo bão hoà thấp. Quan điểm của ADA hiện tại không có chứng cứ về giảm protein dưới 10% lượng ăn vào (khoảng 0,8 g/kg/d) là có ích lợi nào đó cho bệnh nhân có bệnh thận hay tổn thương thận và làm như vậy có thể có hại.

Có thể tham khảo bảng liệt kê thay đổi bữa ăn của Hiệp hội đái tháo đường Mỹ và các chi nhánh của nó hoặc từ Hiệp hội ăn kiêng Mỹ, 216 W.Jackson Blvd., Chicago, IL 60606 (312 - 899 - 0040). Địa chỉ internet của họ là http://www. eatright. org.

b. Chất xơ trong thức ăn:

Thành phần thực vật như cellulose, gôm và pectin là những chất cơ thể không tiêu hóa được và gọi là chất "xơ" thức ăn. Các chất xơ không tan như cellulose hoặc hemicellulose như thấy ở trong não có xu hướng làm tăng nhu động ruột và có thể có lợi cho chức năng của ruột. Ngược lại, các chất xơ hoà tan như gôm và pectin thấy ở đậu, yến mạch hay vỏ táo có xu hướng làm chậm tốc độ hấp thu chất dinh dưỡng và như vậy sự hấp thu glucose giảm đi và có thể làm giảm nhẹ sự tăng đường huyết. Mặc dù trong khuyến cáo không bao gồm các chất bổ sung chứa chất xơ không tan như cho thêm cám. ADA khuyến cáo sử dụng các thực phẩm như yến mạch, ngũ cốc và đậu với lượng chất xơ hoà tan tương đối cao như là thành phần chủ yếu trong chế độ ăn của người đái tháo đường. Lượng chất xơ hoà tan cao trong khẩu phần ăn cũng có tác dụng tốt lên hàm lượng choresterol máu.

c. Các chất làm ngọt nhân tạo

Aspartam (Nutra - Sweet) được công nhận là chất làm ngọt thông dụng cho bệnh nhân đái tháo đường. Nó chứa hai acid amin (acid aspartic và

phenylalanin) kết hợp với tạo ra một chất dinh dưỡng ngọt gấp 180 lần sucrose. Hạn chế chủ yếu là nó không thể sử dụng để nướng hay để nấu vì không bền với nhiệt.

Một số chất làm ngọt không dinh dưỡng khác tiếp tục được sử dụng trong một số thực phẩm và đồ uống mặc dù FAD có cảnh báo về khả năng gây ung thư bàng quang tiềm tàng khi dùng kéo dài. Thông báo quan điểm của ADA năm 1994 kết luận rằng tất cả các chất làm ngọt không dinh dưỡng đã được FAD thông qua (như aspartam và saccharin) an toàn cho tất cả bệnh nhân đái tháo đường sử dụng.

Các chất dinh dưỡng làm ngọt như sorbitol và fructose đã trở nên thông dụng hơn. Ngoài ỉa chảy cấp do ăn một lượng lớn thức ăn chứa sorbitol, người ta còn đang xác định nguy cơ tương đối của chúng. Fructose là một hợp chất đường "tự nhiên", là chất ngọt tác dụng cao mà chỉ làm tăng nhẹ hàm lượng glucose huyết tương. Tuy nhiên, do tác dụng phụ tiềm tàng khi sử dụng lượng lớn fructose (đến 20% calo toàn phần) làm tăng cholesterol và LDL cholesterol huyết thanh. ADA cho rằng fructose nói chung không có ưu thế để sử dụng như chất ngọt trong chế độ ăn kiêng đái tháo đường. Quan điểm này không bao gồm các loại rau và quả chứa fructose hay các thức ăn ngọt chứa fructose ở mức điều độ.

2. Các thuốc uống điều trị tăng đường huyết

Các sulfonylurea vẫn là những thuốc uống hay được kê đơn nhất trong điều trị tăng đường huyết. Tuy nhiên, tháng 10 năm 1994 FDA cho phép một thuốc dòng biguanid là metformin được sử dụng trên lâm sàng. Khác với sulfonylurea hoạt động bằng cách kích thích tuỵ bài xuất nhiều insulin hơn, metformin làm giảm tăng đường huyết bằng cơ chế khác và là thuốc "tiết kiệm insulin" và không làm bệnh nhân đái tháo đường tăng cân. Vì những nguyên nhân này nó được xem là thuốc hàng đầu cho những bệnh nhân đái tháo đường béo phì với hội chứng kháng insulin cũng như dùng kết hợp với sulfonylurea đơn độc. FDA cho rằng metformin đạt được những tiêu chuẩn an toàn sau nhiều năm nghiên cứu lâm sàng ở Mỹ và hơn 20 năm sử dụng ở hơn 70 nước trên thế giới. Khả năng gây toan lactic của nó chỉ bằng 1/10 của phenformin là một thuốc dòng biguanid khác, thuốc này đã bị loại khỏi thị trường từ năm 1977 ở Mỹ cũng như nhiều nước khác.

Loại thuốc uống chống tăng đường huyết thứ ba là các chất ức chế cạnh tranh với alpha-glucosidase ở ranh giới răng lược của ruột. Acarbose, một đại diện của lớp này, được FDA chứng nhận vào năm 1995. Nó có khuynh hướng

làm giảm sự tăng đường huyết sau bữa ăn bằng cách giảm hấp thu hầu hết các carbohydrat như starch, dextrin, maltose và sucrose (nhưng không ảnh hưởng tới lactose là chất có liên kết beta).

Bảng 10-7. Các thuốc uống chữa đái tháo đường

Thuốc	Hàm lượng viên thuốc	Liều dùng hàng ngày	Thời gian tác dụng	Giá cho 1 đơn vị (đola/mg)	Giá cho 30 ngày điều trị dựa trên liều cao nhất (đola)
Tolbutamide (Orinare)	250 và 500mg	0,5 - 2g chia làm 2 - 3 lần	6 - 12 giờ	0,12/500	14.4
Tolazamide* (Tolinase)	100,250 và 500mg	0,1 - 1g uống 1 lần hoặc chia 2 lần	Đến 24 giờ	0,12/100 0,26/250	30
Acetohexamide* (Dymelor)[2]	250 và 500mg	0,25 - 1,5g uống 1 lần hoặc chia 2 lần	8 - 24 giờ	0,26/250 0,38/500	34
Chlorpropamide* (Diabinese)[2]	100 và 250mg	0,1 - 0,5 uống 1 lần	24 - 72 giờ	0,06/100 0,12/250	7,2
Glyburide (Diabeta, Micronase)	1,25; 2,5 và 5mg	1,25 - 20mg uống 1 lần hoặc chia 2 lần	Đến 24 giờ	G: 0,48/5 B: 0,66/5	G: 57,6 B: 79,2
Glynase	1,5; 3 và 6mg	1,5 - 18mg uống 1 lần hoặc chia 2 lần	Đến 24 giờ	0,92/6	83,7
Glipizide (Glucotrol)	5 và 10mg	2,5 - 40mg uống 1 lần hoặc chia 2 lần uống lúc đói	6 - 12 giờ	G: 0,31/5 G: 0,59/10 B: 0,70/10	G: 70,8 B: 84
Glucotrol XL	5 và 10mg	20 - 30mg, ngày uống 1 lần	Đến 24 giờ	0,33/5 0,60/10	58,5
Glimeperide (Amaryl)	1,2 và 4mg	1 - 4mg uống 1 lần	Đến 24 giờ	0,69/4	20,7
Metformin (Glucophage)	500 và 850mg	1 - 2,55mg. Ngày 2-3 lần, mỗi lần 1 viên uống kèm bữa ăn	7 - 12 giờ	0,50/500 0,85/850	76
Acarbose (Precose)	50 và 100mg	75 - 300mg chia làm 3 lần uống ngay khi ăn miếng đầu tiên	4 giờ	0,45/50 0,59/100	53
Troglitazone (Rezulin)	200 và 400mg	200 - 600mg dùng 1 lần	24 - 30 giờ	3,74/200 5,33/400	264
Repaglinide (Prandin)	0,5; 1 và 2mg	4mg chia làm 2 lần uống 15 phút trước bữa sáng và bữa tối	3 giờ	1,66/4	49,8

* Có dạng thuốc gốc

[1]Giá cho dược sĩ (giá bán buôn trung bình) cho 30 ngày điều trị dựa trên liều tối đa (chưng khi có thể). Nguồn gốc Sách đỏ về chủ đề thuốc, tháng 3 năm 1998 tập 17, số 3.

[2]Có sự giám sát trong khi sử dụng những công thức này là do chlorpropamide có nhiều tác dụng phụ (xem trong bài)

Loại thuốc uống chống tăng đường huyết thứ tư là các chất tăng cường tác dụng của insulin: các thiazolidinedion. Troglitazon được FDA chứng nhận cho sử dụng năm 1997 sau các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có hội chứng kháng insulin. Trong khi làm giảm sự tăng đường huyết và tăng lipid máu, nó không làm tăng cân và hạ đường huyết do thuốc.

Năm 1998, FDA chứng nhận **repaglinide**. Nó đại diện cho thuốc chống tăng đường huyết thế hệ thứ năm. Thuốc này kích thích bài tiết insulin mặc dù không có thành phần "sulfonilurea" trong cấu trúc của nó.

a. Các sulfonylurea (Bảng 10 - 7)

Cơ chế tác dụng của sulfonylurea khi sử dụng nhanh là do tăng cường tác dụng dinh dưỡng của insulin lên tế bào B của tụy. Sulfonylurea gắn đặc hiệu lên một thụ thể làm đóng kênh kali nhậy cảm ATP của tế bào B tụy, do đó làm mất phân cực màng tế bào. Kết quả là dòng calci ngoài tế bào đi vào trong qua kênh calci có cổng tĩnh điện làm cho các hạt chứa insulin chuyển động về phia bề mặt tế bào, làm tăng quá trình ngoại thực bào.

Hiện tại các sulfonylurea không được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường phụ thuộc insulin trẻ tuổi có xu hướng bị nhiễm ceton do những thuốc này có vẻ phụ thuộc vào chức năng của tế bào B tụy. Khi thêm sulfonylurea cho các bệnh nhân typ 1 có ít hoặc không có tăng tác dụng của insulin trong việc kiểm soát insulin kéo dài. Đây là vấn đề đang tranh cãi về tác dụng ngoài tụy thực tế của sulfonylurea.

Sulfonylurea có lẽ thích hợp nhất để sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 nhẹ không béo phì, những người mà khi sử dụng cấp tập làm cải thiện pha sớm trong quá trình giải phóng insulin là quá trình kháng với kích thích glucose nhanh. Ở những bệnh nhân đái tháo đường béo phì và những người khác có mất mẫn cảm với lượng insulin lưu hành ở ngoại vi, việc quan trọng trước tiên là giảm cân. Khi tăng đường huyết ở người đái tháo đường nghiêm trọng hơn, với hậu quả tất yếu là tổn thương chức năng của tế bào B tụy, sulfonylurea có thể cải thiện việc kiểm soát đường huyết cho đến khi các biện pháp kết hợp như chế độ ăn, luyện tập và làm giảm cân có thể kéo dài sự cải thiện đường huyết mà không cần dùng đến các thuốc uống. Nói chung, sulfonylurea chống chỉ định cho những bệnh nhân bị suy gan, suy thận.

(1) **Tolbutamide** được đưa ra ở dạng viên 250 và 500 mg. Nó nhanh chóng bị oxy hóa ở gan thành những sản phẩm trao đổi chất không hoạt động. Thời gian hoạt động của nó tương đối ngắn (6 - 10 h). Sử dụng tolbutamid tốt nhất

là chia liều ra (nghĩa là 500 mg trước mỗi bữa ăn và khi đi ngủ). Tuy nhiên, một số bệnh nhân lại cần uống một hoặc hai viên mỗi ngày với liều tối đa 200 mg/ngày. Do thời gian tác dụng ngắn, tác dụng của nó không phụ thuộc vào chức năng thận, tolbutamide có lẽ là sulfonylurea sử dụng an toàn nhất. Ít khi thấy tolbutamide hạ đường huyết kéo dài, chủ yếu là ở những bệnh nhân đang sử dụng các sulfonylurea nhất định (sulfisoxazol), phenylbutazon để chữa đau khớp, hoặc thuốc uống chống nấm azole để chữa nấm candida. Những thuốc này cạnh tranh rõ rệt với tolbutamide giành hệ enzym oxy hóa trong gan, hệ qủa là tồn đọng ở mức cao sulfonylurea hoạt động, không được chuyển hóa trong tuần hoàn.

(2) Tolazamid được cung cấp ở dạng viên 100,200 và 500 mg. Nó có hiệu lực tương đương với chlopropamid nhưng thời gian tác dụng ngắn hơn và không gây giữ nước. Tolazamid được hấp thu chậm hơn so với các sulfonylurea khác và tác dụng lên glucose máu chưa xuất hiện trong vài giờ. Thời gian tác dụng của nó có thể kéo dài đến 20 giờ với tác dụng hạ đường huyết tối đa trong khoảng 4 đến 14 giờ. Nó hiệu quả hơn tolbutamide và thường có tác dụng giống như các sulfonylurea tác dụng chậm khác, khi mà tolbutamide không có khả năng điều chỉnh sự tăng đường huyết trước bữa ăn sáng. Tolazamide được chuyển hóa thành nhiều hợp chất còn giữ tác dụng hạ đường huyết. Nếu cần sử dụng trên 500mg ngày thì liều cần được chia ra 2 lần một ngày. Liều dùng cao hơn 1000 mg một ngày không cải thiện được mức độ kiểm soát đường huyết.

(3) Acetohexamide được cung cấp ở dạng viên 250 và 500 mg. Thời gian tác dụng của nó vào khoảng 10 - 16 h, có tác dụng trung gian giữa tolbutamide và chlopropamid. Liều dùng 0,25 - 1,5 g uống một lần hoặc hai lần. Chuyển hoá ở gan nhanh nhưng sản phẩm chuyển hóa còn hoạt động.

(4) Chlopropamide được đưa ra ở dạng viên 100 và 250 mg. Thuốc này chuyển hóa chậm với thời gian bán phân huỷ 32 giờ, và khoảng 20-30% bài xuất ra nước tiểu ở dạng không đổi. Do các sản phẩm chuyển hóa còn giữ tác dụng hạ đường huyết, việc tiêu huỷ tác dụng sinh học hầu như hoàn toàn phụ thuộc hoạt động bài xuất của thận. Vì vậy, nó bị chống chỉ định cho bệnh nhân suy thận do tăng thời gian tác dụng và kéo dài thời gian bán phân huỷ. Liều duy trì trung bình là 250mg/ngày, uống một lần vào buổi sáng. Chlopropamid là một thuốc mạnh và tác dụng hạ đường huyết kéo dài, thông dụng hơn tolbutamid, đặc biệt ở người già chống chỉ định dùng chopropamid. Liều dung trên 500 mg/ngày làm tăng nguy cơ vàng da ứ mật.

Khi bệnh nhân đang sử dụng chlopropamid, uống rượu có thể xảy ra đỏ mặt xuất hiện sau 8 phút và kéo dài 10 - 12 phút. Người ta tin là việc này phụ thuộc liều lượng và tương tự như phản ứng của disulfiram mặc dù nhẹ hơn nhiều.

Một biến chứng khi điều trị bằng chlopropamid là hạ natri huyết ở một số bệnh nhân, đặc biệt là những người dùng thuốc lợi niệu. Chlopropamid vừa kích thích bài tiết vasopressin vừa tăng cường tác dụng của nó lên ống thận, gây hạ natri huyết. Tác dụng chống lợi niệu này của chlopropamid là tương đối riêng biệt, và do các sulfonylurea khác hiện nay trở nên tương đối hiệu quả mà không có bất lợi gây giữ nước hay ửng đỏ mặt khi uống rượu nên ít khi cần kê đơn chlopropamid.

(5) Các sulfonylurea thế hệ thứ hai (Glyburide, glipizide và glimeperide)

Các thuốc glyburide, glipizide và glimeperide mạnh gấp 100 đến 200 lần tolbutamide. Cần chú ý khi sử dụng những thuốc này cho bệnh nhân có bệnh tim mạch hoặc bệnh nhân già, những người mà hạ đường huyết kéo dài có thể đặc biệt nguy hiểm.

Những bệnh nhân đái tháo đường không đáp ứng với tolbutamide hoặc thậm chí cả tolazamide có thể đáp ứng với sulfonylurea thế hệ thứ nhất mạnh hơn là chlopropamide hoặc với bất cứ sulfonylurea thế hệ thứ hai nào. Không phải lúc nào cũng có lợi trong việc ổn định glucose máu khi thay chlopropamid với liều điều trị tối đa bằng thuốc thế hệ thứ hai với liều đó cho những bệnh nhân chưa đạt được việc kiểm soát glucose máu. Các thuốc sulfonylurea thế hệ thứ hai thường đắt hơn thế hệ thứ nhất.

(a) Glyburide

Glyburide được đưa ra ở dạng viên 1,25; 2,5 và 5 mg. Liều bắt đầu là 2,5 mg/ngày và liều duy trì trung bình là 5 - 10 mg/ngày uống một lần. Khuyến cáo không sử dụng liều duy trì trên 20mg/ngày. Một số báo cáo cho rằng liều điều trị hàng ngày tối đa là 10 mg, liều 15 - 20 mg không có lợi ích hơn ở những bệnh nhân đáp ứng kém còn liều trên 20 mg thực sự làm xấu đi tình trạng đường huyết. Glyburide được chuyển hóa ở gan thành các sản phẩm có hoạt tính hạ đường huyết thấp đến mức mà chúng được coi là không quan trọng về mặt lâm sàng. Mặc dù xét nghiệm đặc hiệu về hợp chất chuyển hóa cho rằng thời gian bán phân huỷ chỉ là 1 - 2 giờ nhưng tác dụng sinh học của glyburide kéo dài rõ rệt 24 giờ sau khi cho bệnh nhân đái tháo đường uống liều duy nhất vào buổi sáng. Glyburide là một chất đặc biệt trong nhóm

sulfonylurea vì nó không chỉ gắn ở thụ thể trên màng tế bào B tụy mà còn trở nên cách biệt bên trong tế bào B. Điều này giải thích tại sao tác dụng sinh học của nó kéo dài, mặc dù thời gian bán phân huỷ trong tuần hoàn tương đối ngắn. Gần đây, một dạng glyburide "được micron hóa" trên thị trường là "Press Tab" dễ dàng chia thành hai nửa bằng cách ấn nhẹ nếu cần thiết - được trình bày dưới dạng viên 1,5 mg; 3 mg và 6 mg.

Glyburide có ít tác dụng phụ ngoài tiềm năng gây hạ đường huyết. Ít khi thấy có đỏ ửng mặt sau khi uống rượu. Thuốc không gây giữ nước mà làm tăng nhẹ thanh thải nước tự do. Glyburide chống chỉ định tuyệt đối khi có tổn thương gan và không nên sử dụng cho bệnh nhân suy thận, bệnh nhân cao tuổi hay những người mà có thể bị nguy cơ nghiêm trọng do cơn hạ đường huyết.

(b) Glipizide được đưa ra ở dạng viên 5 và 10 mg. Để đạt được tác dụng tối đa làm giảm sự tăng đường huyết sau bữa ăn, cần uống thuốc này 30 phút trước bữa ăn do tốc độ hấp thu của thuốc bị chậm lại khi thuốc uống cùng với bữa ăn. Liều khuyến cáo ban đầu là 5mg/ngày đến 15mg/ngày, uống một lần trước bữa sáng. Khi cần dùng liều cao hơn thì phải chia ra và uống trước bữa ăn. Liều khuyến cáo tối đa là 40 mg/ngày mặc dù liều trên 200 mg có lẽ ít có lợi ở những người đáp ứng kém.

Ít nhất 90% glipizide chuyển hoá trong gan thành sản phẩm bất hoạt và 10% bài xuất qua nước tiểu ở dạng không đổi. Vì thế, điều trị bằng glipizid chống chỉ định cho bệnh nhân có tổn thương gan và thận do họ có nguy cơ cao bị hạ đường huyết nhưng vì tác dụng của nó có hiệu quả thấp, thời gian ngắn nên ưu tiên sử dụng glipizide cho người cao tuổi. Gần đây, trên thị trường có một loại glipizide mới là Glucocentrol - XL ở dạng viên 5 mg và 10 mg. Thuốc này có khả năng kéo dài thời gian giải phóng khi đi qua ống dạ dày - ruột với hiệu quả làm giảm sự tăng đường huyết trước bữa sáng cao hơn so với viên glipizide chuẩn giải phóng vừa, tác dụng ngắn. Tuy nhiên, dạng thuốc này có vẻ mất đi thiên hướng thấp hơn của nó trong hạ đường huyết nghiêm trọng so với gliburide tác dụng kéo dài mà không thể hiện bất kỳ lợi thế điều trị nào so với glyburide.

(c) Glimeperide: dạng sulfonylurea này uống một lần trong ngày như là đơn trị liệu hoặc kết hợp với insulin để hạ đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường, những người không kiểm soát nổi hàm lượng glucose huyết của họ bằng ăn kiêng và luyện tập. Glimeperide làm hạ đường huyết với liều thấp

nhất so với bất kỳ chất sulfonylurea nào và có xu hướng làm tăng tỷ lệ hiệu quả/giá thành của nó. Liều duy nhất hàng ngày 1 mg là có tác dụng và liều khuyến cáo tối đa là 8 mg. Thuốc có tác dụng kéo dài với thời gian bán phân hủy là 5 giờ, cho phép uống một lần trong ngày. Điều này cải thiện việc thực hiện điều trị. Nó chuyển hóa hoàn toàn trong gan thành những sản phẩm chuyển hóa bất hoạt tương đối.

b. Metformin và các biguanid khác

Các thuốc biguanid được đưa ra sử dụng những năm 1950 để điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin. Phenformin được sử dụng ở Mỹ đến năm 1977, khi nó bị ngừng lưu thông do liên quan với nhiễm toan lactic. Ở đây chỉ bàn đến metformin.

Metformin (1,1 - dimethylbiguanid hydrochlorid) được giới thiệu ở Pháp năm 1957 là một thuốc uống chữa đái tháo đường typ 2, sử dụng một mình hoặc kết hợp với sulfonylurea. Nó được quảng cáo dưới tên phụ là Glucophage.

(1) Dược lý lâm sàng

Vẫn chưa rõ cơ chế tác dụng chính xác của metformin. Nó làm giảm cả hàm lượng glucose máu lúc đói và mức độ tăng đường huyết sau bữa ăn ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 nhưng không gây hạ đường huyết lúc đói ở người bình thường. Metformin không làm tăng tác dụng của insulin nhưng đặc biệt có hiệu quả làm giảm quá trình tạo mới glucose ở gan bằng cách ngăn cản oxy hóa lactat và tiếp nhận ở gan. Một cơ chế khác được đưa ra là làm chậm hấp thu glucose ở ống dạ dày - ruột và tăng tiếp nhận ở cơ vân. Hiện tượng này được ghi nhận ở một số chứ không phải tất cả các thử nghiệm lâm sàng. Do metformin có nồng độ cao trong tế bào ruột sau khi uống, nó làm tăng chuyển glucose thành lactat, do đó có thể làm giảm sự tăng đường huyết.

Metformin có thời gian bán phân hủy là 1,5 - 3 giờ, không gắn với protein huyết tương, không được chuyển hóa trong cơ thể người, được bài xuất ở ống thận dưới dạng không đổi.

(2) Chỉ định và liều lượng

Metformin có thể được sử dụng như chất thêm vào bữa ăn để kiểm soát sự tăng đường huyết và nó liên quan đến triệu chứng của bệnh nhân đái tháo đường typ 2, đặc biệt ở những người béo phì hoặc người không đáp ứng tối ưu với liều sulfonylurea tối đa. Một tác dụng có lợi ngoại ý của metformin là xu hướng cải thiện tăng đường huyết cả lúc đói và sau bữa ăn và tăng lipid máu

ở người đái tháo đường béo phì mà không làm tăng cân liên quan với insulin hay sulfonylurea trị liệu. Metformin không được chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 và chống chỉ định cho bệnh nhân đái tháo đường có suy gan hay suy thận, nghiện rượu hoặc thiên hướng gây ra thiếu oxy tổ chức.

Metformin có dạng viên 500 mg và 850 mg, liều dùng dao động từ 500 mg đến tối đa 2,55 g một ngày. Khuyến cáo dùng liều hiệu quả có thể thấp nhất. Quan trọng là metformin dùng theo liều được chia ra và kèm với bữa ăn để tránh những rối loạn nhỏ ở đường dạ dày - ruột. Phác đồ thông dụng có thể là uống một viên 500 mg ba lần một ngày vào bữa ăn hoặc viên 850 mg hai lần một ngày vào bữa sáng và bữa tối.

(3) Phản ứng phụ

Tác dụng phụ hay gặp nhất của metformin là các triệu chứng ở dạ dày - ruột (chán ăn, buồn nôn, nôn, khó chịu ở bụng, ỉa chảy), xảy ra ở gần 20% số bệnh nhân. Những tác dụng này liên quan với liều lượng, hay xảy ra lúc bắt đầu điều trị, thường chỉ thoáng qua. Tuy nhiên, ở 3 - 5% số bệnh nhân cần ngừng điều trị do ỉa chảy kéo dài.

Hạ đường huyết không xảy ra với liều điều trị của metformin. Do đó nó được coi là thuốc "cân bằng đường huyết" hay "chống tăng đường huyết" hơn là thuốc uống hạ đường huyết. Ít khi thấy tác dụng độc với da và máu.

Nhiễm toan lactic (xem ở dưới) được ghi nhận là một tác dụng phụ của metformin nhưng ít gặp, khác với phenformin. Trong khi metformin với liều điều trị làm giảm tiếp nhận lactat ở gan, hàm lượng lactat huyết thanh chỉ tăng tối thiểu nếu có do các cơ quan khác như thận có thể loại bỏ lượng thừa nhẹ đó. Tuy nhiên, khi xảy ra thiếu oxy tổ chức, bệnh nhân điều trị bằng metformin có nguy cơ cao bị nhiễm toan lactic do việc loại bỏ lactat gây tổn thương. Tương tự, khi chức năng thận bị tổn thương ảnh hưởng đến không chỉ việc loại bỏ lactat mà còn đến bài xuất metformin ở thận, nồng độ metformin huyết tương tăng lên cao hơn ngưỡng điều trị nhiều và ức chế sự tiếp nhận ở gan đủ để khêu gợi nhiễm toan lactic mà không liên quan với tăng sản xuất acid lactic. Hầu hết tất cả các trường hợp được ghi nhận có các đối tượng với các yếu tố nguy cơ liên quan thì phải chống chỉ định sử dụng nó (suy thận, gan, tim, hô hấp, nghiện rượu, người cao tuổi). Suy thận cấp có thể xảy ra rất hiếm ở những bệnh nhân nhất định sử dụng chất phóng xạ cản quang. Do đó mà cần ngừng tạm thời điều trị bằng metformin vào ngay thử test và 2 ngày sau khi tiêm chất phóng xạ cản quang để ngừa nhiễm toan lactic tiềm tàng nếu có suy thận.

C. Các chất ức chế alpha-glucosidase

Acarbose là một chất tương tự oligosaccharid. Chất này gắn với disaccharide ở ruột mạnh gấp 1000 lần carbonhydrat thức ăn hay sucrose. Sự ức chế cạnh tranh anpha-glucosidase này hạn chế tăng glucose sau bữa ăn và kết quả là tiết kiệm insulin. Khi sử dụng điều trị bệnh nhân tăng đường huyết, nó có hiệu quả chung nhẹ, làm giảm hemoglobin A_{1c} chỉ 0,5 - 1% và giảm tăng đường huyết sau bữa ăn khoảng 30 - 50%. Tác dụng phụ chủ yếu thấy ở 20 - 30% số bệnh nhân là đầy hơi. Đây là do carbonhydrat không được tiêu hoá đạt tới ruột già, nơi tạo ra hơi dưới tác dụng của hệ vi khuẩn ruột. Trong 3% số trường hợp có ỉa chảy. Rối loạn dạ dày ruột này có khuynh hướng ngăn cản việc sử dụng carbonhydrat dư thừa và thúc đẩy xu hướng cải thiện bệnh ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 với chế độ ăn kiêng của họ. Liều acarbose khởi đầu được khuyến cáo là 50 mg hai lần một ngày, tăng dần lên 100 mg ba lần một ngày. Để có lợi tối đa với tăng đường huyết sau bữa ăn, cần uống acarbose kèm với miếng thức ăn đầu tiên. Khi dùng acarbose một mình không có nguy cơ hạ đường huyết. Tuy nhiên, khi kết hợp với insulin hoặc sulfonylurea, nó có thể làm tăng nguy cơ gây hạ đường huyết bởi những chất này. Trong các thử nghiệm lâm sàng người ta ghi nhận thấy có sự tăng nhẹ các aminotransferase của gan (5% so với 2% nhóm chứng, đặc biệt với liều trên 300 mg/ngày. Nồng độ của chúng thường trở về bình thường khi ngừng thuốc.

d. Các thuốc làm tăng mẫn cảm với insulin (thiazolidinedion)

Troglitazon, một đại diện của nhóm thuốc uống mới chống đái tháo đường này, mới được FDA chứng nhận để sử dụng cho những bệnh nhân kháng insulin có đáp ứng kém với insulin trị liệu. Các thử nghiệm lâm sàng với liều 400 mg/ngày cho thấy có kết quả trong điều trị bệnh nhân đái tháo đường typ 2, đặc biệt khi họ có hội chứng kháng insulin. Ở 2% số người tham gia, các enzym gan tăng trên ba lần so với bình thường nhưng trở về bình thường khi ngừng thuốc. Tuy nhiên, những báo cáo sau bán hàng về tổn thương gan do troglitazon làm dấy lên một số lo ngại. Ở Mỹ và Nhật trong khoảng 600.000 bệnh nhân điều trị có 150 trường hợp tác dụng có hại với gan được ghi nhận, trong đó có năm trường hợp tử vong do suy gan, một trường hợp phải thay gan. Do đó, FDA kết luận rằng nồng độ enzym gan cần được đo trước khi điều trị bằng troglitazon và đo hàng tháng trong vòng 6 tháng, rồi đo cách tháng trong 6 tháng sau và sau đó đo theo định kỳ.

Troglitazon có vẻ làm tăng tác dụng của insulin và có hiệu quả làm cải thiện sự tiêu huỷ glucose và làm giảm giải phóng glucose ở gan chỉ khi mà

hàm lượng insulin lưu hành ở mức thích hợp. Nó làm giảm sự tăng đường huyết, tăng triglycerid máu và tăng insulin máu và có khuynh hướng gây tăng nhẹ cả HDL và LDL - cholesterol ở bệnh nhân kháng insulin mà không gây tăng cân hay hạ đường huyết do thuốc. Nó không gây hạ đường huyết ở người bình thường. Chưa rõ cơ chế tác dụng của troglitazon nhưng để có tác dụng cần phải có insulin lưu hành và trạng thái trao đổi chất trong tình trạng kháng insulin. Giả thuyết được đưa ra là nó tác dụng lên một họ các yếu tố phiên mã, đặc biệt là thụ thể gamma hoạt hóa tăng sinh của peroxisome (PPAR γ :peroxisome proliferator - activated receptor gamma) làm tăng cường giải mã gen quy định insulin cần thiết cho trao đổi chất của carbohydrat và lipid.

Trong khi tác dụng phụ của troglitazon lên gan còn đang được làm sáng tỏ, nó cần được dự trữ cho bệnh nhân đái tháo đường kháng insulin nghiêm trọng hơn, những người mà đáp ứng kém với cách điều trị thông thường hoặc ở người béo phì có kháng insulin vừa mà có đáp ứng kém với insulin hoặc cho người có chức năng thận suy giảm bị chống chỉ định sử dụng metformin. Troglitazon chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành các sản phẩm không hoạt động nên có ích cho những bệnh nhân có chức năng thận bị tổn thương.

e. Các chất tăng cường tác dụng của insulin không thuộc sulfonylurea

Repaglinide là thuốc uống mới hạ đường huyết được FDA chấp nhận gần đây. Nó không phải sulfonylurea là chất làm đóng kênh kali nhạy cảm ATP mà với động học gắn rất khác với sulfonylurea. Tính chất đặc biệt của nó bao gồm khả năng hấp thu rất nhanh từ ruột và chuyển hóa hoàn toàn ở gan thành sản phẩm mất bất hoạt, tạo cho nó thời gian bán phân huỷ trong huyết tương ngắn hơn 1 giờ. Những động học này giống tác dụng của insulin nhanh và gợi ý giá trị tiềm tàng của repaglinid như là thuốc dùng trước bữa ăn cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 và những người có bệnh thận.

f. Độ an toàn của các thuốc uống hạ đường huyết

Chương trình đái tháo đường nhóm các trường đại học (UGDP: University Group Diabetes Program) thông báo rằng số lượng tử vong do bệnh tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng tolbutamide hoặc bằng thuốc không được dùng nữa là phenformin cao hơn so với cả bệnh nhân điều trị bằng insulin hay dùng placebo. Tranh luận diễn ra về giá trị của kết luận mà UGDP thu được vì có mối quan tâm tới sự không đồng nhất của quần thể được nghiên cứu những người béo phì chiếm ưu thế và do những đặc điểm

nhất định của mục đích nghiên cứu như sử dụng liều thuốc uống cố định. Hiện tại, nhãn mác cảnh báo về tử vong tim tiềm tàng được gắn vào mỗi hộp sulfonylurea hoặc metfomin, nhưng không có hạn chế trong khuyên cáo sử dụng chúng của Hiệp hội đái tháo đường của Mỹ.

Các phản ứng do sulfonylurea hiếm, gồm ửng đỏ da hay gây độc máu (giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu máu thoáng qua), xảy ra ở chưa tới 0,1% số bệnh nhân.

3. Insulin

Insulin được chỉ định cho người đái tháo đường typ 1 cũng như người đái tháo đường typ 2 với giảm lượng insulin, những người mà tăng đường huyết không đáp ứng với ăn kiêng đơn độc hoặc kết hợp với thuốc hạ đường huyết.

Với việc phát triển các chế phẩm insulin người tinh khiết, hiện tượng gây miễn dịch giảm rõ rệt, do đó làm giảm sự cố của những biến chứng điều trị như dị ứng insulin, kháng insulin do miễn dịch, teo mô mỡ tại chỗ tiêm. Tuy nhiên, công nghệ hiện đại vẫn chưa giải quyết được vấn đề phân bố insulin tối ưu. Vẫn chưa thể tạo ra các mẫu insulin bài tiết ra trong cửa bằng dung dịch insulin hoà tan hay huyền phù tác dụng chậm tiêm dưới da. Mặc dù vậy, với việc thay đổi chế độ ăn kiêng và luyện tập thích hợp và theo dõi cẩn thận, nồng độ đường huyết tĩnh mạch ở nhà, nó thường có thể đạt được kiểm soát đường huyết ở mức chấp nhận được bằng những hỗn hợp insulin tác dụng nhanh và chậm tiêm ít nhất hai lần một ngày hoặc bằng bơm tiêm dung dịch insulin xách tay.

a. Các đặc tính của chế phẩm insulin sẵn có

Các chế phẩm insulin thương mại khác với các mẫu ở động vật mà từ đó thu được chúng bởi độ tinh khiết, độ hoà tan, lúc bắt đầu và thời gian tác dụng của hoạt động sinh học của chúng. Ở Mỹ có 23 công thức insulin khác nhau.

(1) Các mẫu insulin

Hiện nay, insulin người được tạo ra bằng kỹ thuật tái tổ hợp ADN (insulin người tổng hợp). Nó được đưa ra sử dụng lâm sàng như Hunmulin (Eli Lilly) và Novolin (Novo Nordisk) và được pha chế như các công thức Regular (R), NPH (N), Lente (L) hay Ultralente (U) (xem bảng 10 - 8). Gần đây, một dạng tương tự tác dụng rất nhanh của insulin người với thay đổi các acid amin 28 và 29 của chuỗi B đã sẵn có để sử dụng cho người (xem Insulin Lispro, ở

dưới). Do giảm giá sản xuất insulin sinh tổng hợp, hãng Eli Lilly năm 1998 ngừng sản xuất chế phẩm chuẩn Iletin I của họ tạo bởi 70% insulin bò và 30% insulin lợn. Tuy nhiên, một lượng hạn chế insulin đơn dòng của lợn (Iletin II) do họ cung cấp vẫn sẵn có để sử dụng cho những bệnh nhân nhất định, những người mà đối với họ insulin động vật tác dụng kéo dài, bền vững có lợi so với insulin người. Giá của insulin người rẻ hơn một chút so với insulin lợn đã tinh chế.

(2) Độ tinh khiết của insulin

Những cải thiện trong kỹ thuật tinh chế insulin làm giảm hoặc loại bỏ tạp chất của tiền chất insulin là chất có cảm ứng với kháng thể kháng insulin. Insulin "tinh khiết" được xác định theo hướng dẫn của FDA là mức độ tinh khiết mà trong đó tạp chất Proinsulin ít hơn 10 ppm dù là được tách từ động vật hay sản xuất từ proinsulin sinh tổng hợp. Năm 1998, Eli Lilly ngừng sản xuất công thức insulin bò - lợn "chuẩn" của họ, chất này chứa khoảng 10 ppm đến 25 ppm proinsulin. Tất cả các sản phẩm insulin người và insulin lợn của Novo Nordisk và Eli Lilly hiện tại đều chứa dưới 10 ppm proinsulin và được dán nhãn "tinh khiết". Những insulin tinh khiết này vẫn giữ được hiệu quả khá tốt vì vậy nên giữ lạnh được khuyến cáo nhưng không phải cốt yếu. Trong thời gian đi du lịch, bảo đảm nguồn cung cấp insulin có thể vận chuyển sẵn sàng hàng tuần mà không mất đi hiệu quả nếu được bảo vệ quá nóng hay quá lạnh.

(3) Nồng độ insulin

Hiện tại, hầu hết các insulin sẵn có ở nồng độ 100 đơn vị/ml(U 100) và tất cả được pha chế ở dạng lọ 10 ml. Với sự thông dụng của các bơm tiêm insulin tiệt trùng "liều thấp" (0,5 hay 0,3 ml), có thể do U100 với độ chính xác chấp nhận được ở liều 1 - 2 đơn vị. Để sử dụng cho những trường hợp hiếm gặp như kháng insulin nghiêm trọng cần sử dụng lượng lớn insulin, có U 500 insulin người chính thức (Humulin R) của hãng Eli Lilly.

b. Các chế phẩm insulin (Bảng 10 - 8)

Bốn dạng insulin chủ yếu đang có là (1) tác dụng cực nhanh bắt đầu rất nhanh và thời gian tác dụng ngắn, (2) tác dụng nhanh: bắt đầu tác dụng rất nhanh, (3) tác dụng trung bình, (4) tác dụng chậm, với bắt đầu tác dụng chậm (Bảng 10 - 8 và hình 10 - 1). Insulin tác dụng cực nhanh được pha chế thành dung dịch trong suốt có pH trung tính và chứa một lượng kẽm nhỏ để cải thiện độ bền và kỳ hạn của chung. Tất cả các insulin thương mại khác

được biến đổi để tạo tác dụng kéo dài và được chế biến thành huyền phù đục ở pH trung tính hoặc với protamin trong chất đệm phosphat (NPH insulin) hoặc với kẽm nhiều loại nồng độ trong chất đệm acetat. Những huyền phù insulin này được chế tạo chỉ để sử dụng dưới da, trong khi insulin tác dụng nhanh và cực nhanh còn có thể dùng đường tĩnh mạch.

(1) Insulin tác dụng cực nhanh

Insulin lispro (Humalog) là một chất tương tự insulin mới được chế tạo bằng công nghệ tái tổ hợp, trong đó hai acid amin gần đoạn cuối của chuỗi B được đảo chỗ: proline ở vị trí B28 được chuyển sang chỗ B29 và lysine được chuyển từ B29 sang B28. Đổi chỗ hai acid amin này có kết quả là ít thiên hướng tạo ra vòng sáu cạnh hơn insulin người. Khi được tiêm dưới da, insulin lispro nhanh chóng tách thành các đơn phân và được hấp thụ rất nhanh đạt giá trị trong huyết tương ở đỉnh sau 1 giờ - khác với insulin người thông thường, chất các vòng sáu cạnh cần nhiều thời gian hơn để phân tách và hấp thụ. hơn nữa việc đổi chỗ hai acid amin này không ảnh hưởng tới việc gắn kết insulin lispro với thụ thể insulin, thời gian bán phân huỷ lưu hành hay khả năng gây miễn dịch. Tất cả các đặc tính này tương tự insulin thường của người. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy thời gian tối ưu để tiêm dưới da trước bữa ăn của insulin lispro và insulin người thông thường tương ứng là 20 và 60 phút trước bữa ăn cho bệnh nhân đái tháo đường cần điều trị tích cực bằng insulin.

Trong khi tác dụng đầu cực nhanh này của insulin lispo được hoan nghênh như là một thuận lợi lớn cho bệnh nhân đái tháo đường là những người chống lại việc đợi tới 60 phút sau khi tiêm insulin người, carbohydrat dễ hấp thu thích hợp trong bữa ăn để tránh hạ đường huyết trong khi ăn. Hơn nữa, một đặc tính của insulin lispo là giảm tần số bị hạ đường huyết muộn sau bữa ăn do thời gian tác dụng của nó, khác với insulin người thông thường, không kéo dài khi tăng liều insulin. Không kể tới liều insulin lispo tiêm dưới da, thời gian tác dụng của nó chưa tới 3 - 4 giờ. Trái lại insulin người ở liều trung bình (15 - 40 đơn vị) kéo dài hơn nhiều, với thời gian tác dụng tỷ lệ với liều dùng. Khi FDA chấp nhận insulin lispo cần được bác sỹ kê đơn và theo dõi cho đến khi bệnh nhân có kinh nghiệm về được động học mới của nó.

Bảng 27 - 8. Các chế phẩm insulin có ở Mỹ[1, 2]

Chế phẩm	Nguồn gốc	Hàm lượng (đơn vị)	Giá thành (Dola)[2]
Insulin tác dụng cực nhanh			
Insulin lispo (Humalog, Lilly)	Tương tự người (tái tổ hợp)	100	24,98
Insulin tác dụng nhanh **Chuẩn**[3]			
Regular Iletin (Lilly)	Bò và lợn	100	18,87
"Đã tinh chế"[4]			
Regular (Novo Nordisk)[5]	Lợn hoặc người	100	Lợn: 28,88
Regular Humulin (Lilly)	Người	100, 500	19,84; 142,73
Regular Iletin II (Lilly)	Lợn	100, 500	28,88; 149,52
Velosulin (Novo Nordisk)[6]	Người	100	24,96
Insulin tác dụng vừa **Chuẩn**[3]			
Lente Iletin I (Lilly)	Bò và lợn	100	17,68
NPH Iletin I (Lilly)	Bò và lợn	100	17,68
"Đã tinh chế"[4]			
Lente Humulin (lilly)	Người	100	19,84
Lente Iletin II (Lilly)	Lợn	100	28,88
Lente (Novo Nordisk)	Lợn hoặc người	100	28,88
NPH Humulin (Lilly)	Người	100	19,84
NPH Iletin II (Lilly)	Lợn	100	28,88
NPH (Novo Nordisk)	Lợn hoặc người	100	28,88
Insulin được trộn trước (% NPH, % regular)			
Novolin 70/30 (Novo Nordisk)	Người	100	19,84
Humulin 70/30 và 50/50 (Lilly)	Người	100	19,84
Insulin tác dụng kéo dài **"Đã tinh chế"**[4]			
Ultralente Humulin (Lilly)	Người	100	19,84

[1] Biến đổi và tái sản xuất theo giấy phép của Hatzung BG (thu thập): Dược lý cơ sở và lâm sàng, xuất bản lần thứ 7, Appleton & Lange 1997.

[2] Tất cả các thuốc này (ngoại trừ insulin lispo và 500 đơn vị) có sẵn mà không cần kê đơn. Giá cho dược sỹ (giá bán buôn trung bình) cho lọ 100ml. Nguồn gốc: Drug Topics Red Book, March 1988; Vol 17 No3. Giá bán buôn cho tất cả các chế phẩm (ngoại trừ insulin lispo và 500 đơn vị) là tương tự.

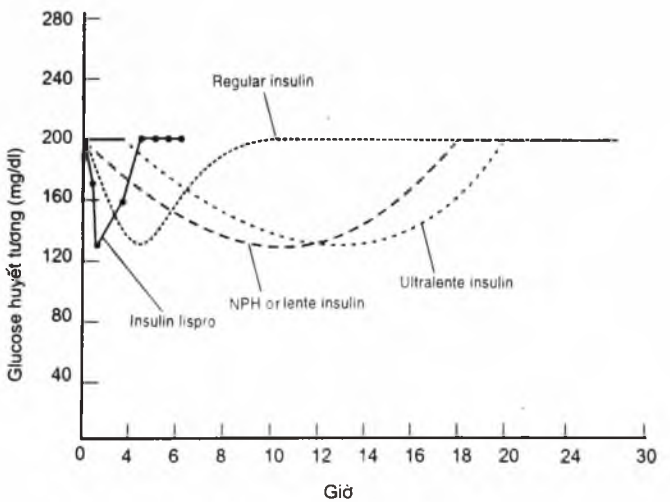
[3] Trên 10 nhưng dưới 25ppm proinsulin.

[4] Dưới 10ppm proinsulin.

[5] Inssulin người của Novo Nordisk được gọi là Novolin R,L và N.

[6] Velosulin chứa hệ đệm phosphat, giúp cho việc sử dụng nó tránh được ngưng kết insulin ở ống bơm nhưng loại trừ nó hoà trộn với lente insulin.

(2) Insulin tác dụng nhanh: Insulin thường là loại insulin kết hợp với kẽm ở dạng tinh thể hoà tan được có tác dụng nhanh. Tác dụng của nó xuất hiện sau khi tiêm dưới da 30 phút và kéo dài 5 - 7 h khi dùng liều lượng thông thường. Insulin thường truyền tĩnh mạch đặc biệt có ích trong điều trị bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan ceton hay cần dùng insulin trước và sau phẫu thuật. Khi cần cấp cứu tăng đường huyết bằng insulin truyền tĩnh mạch, insulin lispo không có ưu thế hơn insulin người thông thường là chất ngay lập tức chuyển thành dạng đơn phân khi dùng đường tĩnh mạch và có giá thấp hơn insulin lispo 30 - 40%. Insulin thường được chỉ định khi có yêu cầu insulin sử dụng dưới da biến đổi rất nhanh, như sau phẫu thuật hay trong nhiễm khuẩn cấp, mặc dù insulin lispo có thể được ưu tiên hơn trong những trường hợp này.



Hình 10 - 1: Phạm vi và thời gian tác dụng của nhiều loại insulin (ở bệnh nhân đái tháo đường). Thời gian kéo dài ra đáng kể khi liều thuốc tăng trên liều điều trị (ngoại trừ insulin lispro)

Khi sử dụng insulin trong chất đơn phosphat có lẽ sẽ giảm được sự ngưng kết dung dịch insulin có thể cản trở việc đặt ống bơm insulin. Insulin người, Velosulin của Novo Nordisk là insulin thường trong chất đệm duy nhất có sẵn cho những người dùng bơm máy. Mặc dù các thiết bị tiêm truyền được

làm bằng những vật liệu mới như polyphin có khả năng làm giảm xu hướng ngưng kết insulin thường không có trong chất đệm, vẫn nên khuyến cáo việc sử dụng Velosulin trong chất đệm cho bơm insulin. Một điều đáng lo ngại rằng do insulin lispro hấp thụ nhanh hơn cho nên nó có thể đưa đến nguy cơ tăng đường huyết và chứng nhiễm ceton khi hỏng bơm hơn so với những gì xảy ra với insulin người. Các thử nghiệm lâm sàng đang có tiến bộ trong việc giải quyết vấn đề này.

(3) Insulin tác dụng vừa và chậm

Insulin chậm (lente insulin) là hỗn hợp của 30% insulin bán chậm (kết tủa vô định hình của insulin với ion kẽm) với 70% insulin cực chậm (tinh thể không tan của kẽm và insulin). Nó bắt đầu tác dụng bị chậm tới 2 giờ (hình 10-1), và do tác dụng của nó thường dưới 24 giờ (trong khoảng 18 - 24 giờ), đa số bệnh nhân cần tiêm ít nhất 2 lần một ngày để duy trì hiệu quả của insulin. Insulin chậm có tác dụng cao nhất ở hầu hết các bệnh nhân trong khoảng 8 và 12 giờ nhưng cần xét đến thời gian đáp ứng tối đa có các biến động ở các cá nhân khi tác động vào các dạng đáp ứng đường huyết không bình thường và không mong muốn với từng bệnh nhân riêng rẽ. Trong khi insulin chậm là loại hay dùng nhất trong dòng tác dụng chậm, đặc biệt khi phối hợp với insulin thường, gần đây lại nổi lên việc phối hợp insulin cực chậm với nhiều lần tiêm nồng độ insulin tác dụng nhanh (insulin thường hay insulin lispro) như là phương tiện nhằm điều chỉnh tối ưu cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Insulin cực chậm tạo ra từ insulin bò có tác dụng bắt đầu rất chậm và kéo dài (hình 10 - 1), và việc sử dụng nó một hay hai lần một ngày được ủng hộ để tạo insulin cơ sở so với hàm lượng đạt được do bài tiết insulin nội sinh cơ sở hay tốc độ tiêm truyền được đặt chương trình qua đêm trong bơm insulin. Không may là các nhà sản xuất không sản xuất insulin cực chậm từ bò nữa và chỉ có insulin cực chậm có tác dụng nhanh hơn nhiều tạo ra từ insulin người (Bảng 10 - 8). Do nó có tác dụng kéo dài ít hơn so với insulin cực chậm từ bò (chất mà thường đạt được hàm lượng insulin nền đủ yêu cầu với chỉ một lần tiêm trong ngày). Người ta khuyến nghị chia liều Humulin cực chậm thành hai lần dùng đều nhau trong ngày.

NPH insulin (Protamin trung tính Hagedorn hay isophan): là một insulin tác dụng vừa, Khởi đầu tác dụng của nó bị chậm lại do kết hợp với hai phần insulin kẽm ở dạng tinh thể tan với một phần insulin kẽm trong protamin. Sự kết hợp này tạo ra lượng insulin và protamin tương đương, vì thế không chất nào có ở dạng đơn giản ("inphan").

Thời điểm bắt đầu và thời gian tác dụng của NPH insulin có thể so với insulin chậm (hình 10-1). Nó thường được trộn với insulin thường và dùng ít nhất hai lần một ngày để thay thế insulin cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Đôi khi những lọ nhỏ chứa insulin có khuynh hướng vón cục bất thường những chất chứa đựng trong đó hoặc "phủ một lớp" lên lọ đựng cùng với sự mất hụt đáng kể hoạt tính sinh học. Sự kém bền vững này hiếm gặp và có thể xảy ra ít hơn nếu insulin người NPH được làm lạnh và không sử dụng nếu lọ chứa không sử dụng sau 1 tháng.

(4) Hỗn hợp insulin

Do các loại insulin vừa cần nhiều thời gian để đạt được nồng độ thích hợp, khi sử dụng chúng cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 cần bổ sung insulin thường trước bữa ăn. Người ta đã xác định rõ ràng hỗn hợp insulin chứa tỷ lệ insulin chậm cao hơn insulin thường có thể làm chậm phản ứng nhanh của insulin thường trong hỗn hợp. Lượng kẽm thừa trong insulin chậm gắn với insulin hoà tan và làm chậm tác dụng của nó, đặc biệt khi insulin thường có tỷ lệ tương đối nhỏ khi trộn với insulin chậm (thí dụ: một phần insulin thường với $1\frac{1}{2}$ phần insulin chậm hay nhiều hơn). Chế phẩm NPH không chứa Protamin dư thừa, do đó không làm chậm hấp thụ của insulin thường đã được trộn. Do đó nó là insulin chậm được ưu tiên khi hỗn hợp với insulin vừa hay insulin thường được trộn với nhau trong một bơm tiêm và tiêm dưới da theo liều chia ra trước bữa sáng và bữa tối. Người ta khuyến cáo rằng insulin thường ngừng dùng trước, sau đó đến insulin NPH. Không nên cố trộn các insulin trong các bơm tiêm, nên tiêm ngay sau khi lấy thuốc hoặc vào bơm tiêm. Các insulin trộn trước bền vững (70% NPH và 30% insulin thường hoặc 50% mỗi loại) có sẵn tạo thuận tiện cho các bệnh nhận có khó khăn trong việc trộn insulin do vấn đề thị giác hay mất đi sự khéo léo của tay.

Cùng với việc tăng sử dụng insulin lispro tác dụng cực nhanh như là một insulin dùng trước bữa ăn thông dụng và thuận tiện, có chứng cứ rằng sự phối hợp với một insulin chậm hơn là cần thiết để giữ vững sự kiểm soát đường huyết sau khi hấp thu. Người ta đã chứng minh rằng có thể trộn nhanh insulin lispro hoặc với NPH hoặc với insulin cực chậm mà không ảnh hưởng tới tốc độ hấp thụ nhanh của nó. Tuy nhiên, chế phẩm trộn trước 70% NPH và 30% insulin lispro có kết quả làm mất đi insulin lispro ở các mức độ khác nhau do insulin người trong phức hợp protamin được thay thế một phần bởi insulin lispro. Insulin vừa này được gọi là "NPL" (Neutral Protamin

Lispro = Protamin Lispro trung tính) có thời gian tác dụng như insulin NPH. Nó có ưu thế là được pha chế thành phức hợp trộn trước và được thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong các lọ trộn trước, ví dụ 75% NPL/25% insulin lispro, 50% NPL/50% insulin lispro, và 25% NPL/75% insulin lispro. Kết quả sơ bộ của các nghiên cứu cho thấy hỗn hợp cuối cùng sử dụng trước mỗi bữa ăn đáp ứng như là một insulin dùng trước bữa ăn có giá trị để tối ưu hoá sự thay đổi đường huyết sau bữa ăn trong khi giữ vững nồng độ insulin cơ sở sau hấp thu. Khi đi ngủ, một mũi tiêm NPL riêng lẻ được thử để duy trì nồng độ insulin cơ sơ qua đêm. Do insulin lispro kháng lại việc hình thành các khối sáu cạnh ở nồng độ dược lý nên nó có vẻ kháng lại sự kết tủa ở nồng độ kẽm cao và vì thế không thể sử dụng chế tạo dạng thuốc chậm và cực chậm. Tuy nhiên, sự thiếu khả năng kết tủa bởi kẽm lại cho phép nó có thể được trộn với bất cứ chất nào thuộc dòng insulin chậm - khác với dòng insulin chậm khi được trộn trước khi tiêm.

c. Các phương pháp sử dụng insulin

(1) Kim tiêm và bơm tiêm insulin

Các bơm tiêm có thể dùng sẵn bằng chất dẻo có gắn kim tiêm cực mảnh dài nửa inch (1 inch = 2,54 cm) có ở các cỡ 1ml; 0,5ml; 0,3ml và 0,25ml. Trong trường hợp cần dùng những liều insulin cực thấp, các bơm tiêm có thể sử dụng sẵn có kích cỡ đặc biệt 0,3ml và 0,25ml cho phép đo chính xác insulin 100 đơn vị thành các liều đến 30 hay 25 đơn vị tương ứng. Các bơm tiêm "liều thấp" ngày càng trở nên thông dụng do bệnh nhân đái tháo đường thường không cần dùng trên 25 - 30 đơn vị insulin trong một lần tiêm, trừ trường hợp kháng insulin nghiêm trọng. Có hai loại độ dài kim tiêm: ngắn 8mm và dài 12,7mm. Các kim dài thường được dùng cho bệnh nhân béo phì để làm giảm sự dao động trong hấp thu insulin. Các kim tiêm cực mảnh cỡ 30 lanhgô làm giảm đau kim tiêm. Các bơm tiêm "có thể dùng sẵn" có thể được sử dụng lại cho đến khi kim bị cùn (thường sau 3 đến 5 lần tiêm). Có thể giữ vô khuẩn thích hợp để tránh nhiễm khuẩn khi tái sử dụng bằng cách đậy nắp kim tiêm. Có lẽ không nên lau kim bằng cồn vì nó có thể hoà tan lớp bọc silicon và làm đau tăng lên khi tiêm.

(2) Vị trí tiêm

Bất kỳ phần nào của cơ thể bao bọc bởi lớp da mềm đều có thể sử dụng như bụng, đùi, cánh tay, hông, và phần trên mông. Sự chuẩn bị bằng cồn không đòi hỏi trước khi tiêm miễn là da sạch. Vị trí tiêm được khuyến cáo thay đổi luân phiên để tránh làm chậm hấp thu khi có sơ hóa hay phì đại mỡ xảy ra do

tiêm lặp lại ở chỉ một chỗ duy nhất. Tuy nhiên, có sự dao động tương đối trong tốc độ hấp thu ở những chỗ khác nhau, đặc biệt khi luyện tập, có thể dẫn đến mất ổn định trong việc kiểm soát đường huyết ở các bệnh nhân đái tháo đường typ 1 nhất định nếu vị trí tiêm thay đổi quá nhiều ở các phần khác nhau của cơ thể. Tốt nhất là hạn chế vị trí tiêm ở một vùng duy nhất trong cơ thể và thay đổi vị trí trong phạm vi vùng đó. Vùng bụng được khuyến cáo để sử dụng tiêm dưới da do ở đó insulin thường hấp thu nhanh hơn so với các vị trí tiêm dưới da khác.

(3) Hệ thống phân tán insulin

Những cố gắng sử dụng insulin hoà tan bằng hệ thống "đường nhánh ngắn" (hệ thống tiêm truyền insulin được kiểm soát bởi glucose) đã thành công trong các trường hợp cấp như nhiễm toan ceton đái tháo đường hay sử dụng insulin cho người đái tháo đường trong thời gian phẫu thuật. Tuy nhiên, việc sử dụng hệ thống kéo dài bị ngăn cản bởi sự cần thiết hút máu liên tục để tới được phần tử nhạy bên ngoài và hệ thống bơm được lập trình sẵn có kích thước lớn.

Ở Mỹ, các bơm tiêm truyền insulin cả MiniMed và Disetronic đều sẵn có để phân tán insulin dưới da. Các thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành để kiểm tra hiệu quả của bơm MiniMed cấy vào để phân tán vào màng bụng. Đối tượng chủ yếu để cung cấp insulin dưới da bằng phương pháp bơm insulin là những phụ nữ đái tháo đường mang thai hay những người có lịch trình công việc thay đổi với thời gian bữa ăn không dự đoán được và sử dụng kém dự trữ insulin. Bệnh nhân cần tuân thủ, biết và có khả năng theo dõi đường huyết của họ bốn đến sáu lần một ngày. Một số bệnh nhân có lịch trình công việc bất thường chọn cách phân tán insulin bằng bơm vì nó tạo ra sự uyển chuyển trạng thái quen ăn nóng, ít dao động đường huyết trong ngày và ít cơn tăng đường huyết trước bữa sáng hơn. Giá thành của bơm tiêm truyền cao và thời gian đầu điều trị cần sự giúp đỡ của bác sỹ và phụ tá đã hạn chế việc sử dụng nó cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 mặc dù có những ưu thế tiềm tàng.

Các phương pháp chuẩn sử dụng insulin bằng nhiều liều tiêm dưới da insulin tác dụng nhanh hoà tan và liều duy nhất hoặc bằng insulin chậm hoặc insulin chậm hoặc insulin vừa vào thời gian đi ngủ được dùng rộng rãi trong điều trị insulin tích cực. Những chế độ tiêm này thường cho phép kiểm soát đường huyết chấp nhận được nếu việc theo dõi đường huyết được tập dượt.

Để tạo thuận lợi cho chế độ tiêm nhiều lần này, người ta giới thiệu dụng cụ tiêm cầm tay kích thước bằng chiếc bút trong có chứa ống đựng insulin người thường 100 đơn vị và kim có thể thụt ra thụt vào (NovoPen, NovolinPen, Insuject). Hãng Lilly có loại ống chứa loại bỏ sự cần thiết phải mang lọ insulin và bơm tiêm trong ngày để tiêm nhiều lần bổ trợ insulin tác dụng nhanh với một hay hai lần tiêm insulin tác dụng chậm để giữ vững nồng độ insulin cơ sở.

4. Điều trị bằng yếu tố tăng trưởng giống insulin (I6F - 1: Inssulin - like Growth facton - 1)

Ở những bệnh nhân kháng insulin nghiêm trọng có đáp ứng kém với insulin, nên sử dụng IGF - 1. IGF - 1 là một peptid gồm 70 acid amin có tính tương đồng với proinsulin người. Tiêm tĩnh mạch khối chứa 13nmol chất này gây hạ đường huyết ở người tương đương với khối chứa 1nmol insulin. Nhiều bệnh nhân kháng insulin nghiêm trọng do thụ thể insulin đột biến có đáp ứng với IGF - 1 nhưng không đáp ứng với insulin, cho thấy rằng tác dụng hạ đường huyết của IGF - 1 là tác dụng lên bản thân thụ thể của nó chứ không phải do tác dụng chéo lên thụ thể insulin. Mặc dù việc sử dụng nó trong nhiều trường hợp kháng insulin nghiêm trọng được ủng hộ, IGF - 1 có thể kích thích tăng trưởng khối u và như vậy có câu hỏi nghiêm trọng về độ an toàn của nó không chỉ trong thời gian ngắn mà còn về lâu dài.

5. Điều trị bằng aspirin

Liều aspirin 85 - 325 mg dạng viên bao tan trong ruột dùng một lần trong ngày cho thấy tác dụng ức chế tiểu cầu tổng hợp thromboxan và làm giảm nguy cơ vữa xơ huyết khối mà không làm tăng nguy cơ xuất huyết ở thuỷ tinh thể hay ở dạ dày - ruột. Do bệnh nhân đái tháo đường có nguy cơ tử vong vì bệnh tim mạch cao gấp bốn lần, người ta khuyến cáo sử dụng viên bao aspirin tan trong ruột cho người lớn đái tháo đường có dấu hiệu bệnh mạch máu lớn hoặc những người có nguy cơ bệnh tim mạch tăng lên. Chống chỉ định aspirin trị liệu cho những bệnh nhân có dị ứng aspirin, nguy cơ chảy máu, mới chảy máu ở dạ dày - ruột hay bệnh gan hoạt động.

C. Những cân nhắc chung trong điều trị đái tháo đường

Những bệnh nhân đái tháo đường có thể có cuộc sống đầy đủ và vừa ý. Tuy nhiên, việc ăn uống "tự do" và hoạt động không hạn chế là không nên. Cho đến khi các phương pháp mới thay thế insulin được phát triển cho phép

phân phối insulin bình thường hơn để đáp ứng với nhu cầu trao đổi chất, cách ăn nhiều lần và việc tính lượng carbohydrat vẫn tiếp tục được khuyến nghị và những nghề nghiệp nhất định có mạo hiểm tiềm tàng cho bệnh nhân hoặc các yếu tố khác vẫn phải cấm do có nguy cơ hạ đường huyết. Hiệp hội đái tháo đường Mỹ sẽ hoạt động như là người bảo vệ cho bệnh nhân trong trường hợp có vấn đề nghề nghiệp.

Tập luyện làm tăng hiệu quả insulin, và luyện tập vừa phải là phương pháp tuyệt vời cải thiện việc sử dụng chất béo và carbohydrat ở bệnh nhân đái tháo đường. Một sự cân bằng hợp lý giữa khối lượng và tần số bữa ăn với tập luyện đều đặn vừa phải thường có thể ổn định liều lượng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường, những người mà dễ dàng chệch ra khỏi sự kiểm soát. Luyện tập căng thẳng có thể gây hạ đường huyết ở bệnh nhân không được chuẩn bị và do đó cần hướng dẫn cho bệnh nhân giảm liều insulin của họ khi tham gia tập luyện căng thẳng hoặc sử dụng lượng carbohydrat bổ sung. Tiêm insulin vào những chỗ xa nhất so với những cơ tham gia tập luyện có thể giúp tránh được hạ đường huyết do luyện tập, bởi vì insulin tiêm vào gần những cơ luyện tập có thể được huy động nhanh hơn.

Tất cả bệnh nhân đái tháo đường cần phải được hướng dẫn thích hợp về vệ sinh cá nhân, đặc biệt là chăm sóc chân (xem ở dưới), da và răng. Tất cả các nhiễm khuẩn (đặc biệt là nhiễm khuẩn mủ) khêu gợi giải phóng nhiều chất đối kháng insulin như catecholamin hay glucagon và do đó làm tăng đáng kể nhu cầu insulin. Trong thời gian nhiễm khuẩn thường phải điều chỉnh sự tăng đường huyết.

d. Thử nghiệm kiểm soát đái tháo đường và biến chứng

DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). Một nghiên cứu theo dõi 1991 bệnh nhân đái tháo đường typ 1 kéo dài ghi nhận thấy đường huyết "gần" bình thường làm chậm sự bắt đầu và là yếu tố chủ yếu làm chậm các biến chứng ở tiểu mạch máu và thần kinh trong đái tháo đường sau 10 năm tiếp theo.

Tiêm insulin nhiều lần (66%) hay bơm insulin (34%) được sử dụng cho nhóm điều trị tích cực gồm những người được hướng dẫn thay đổi cách điều trị của họ phụ thuộc vào theo dõi glucose thường xuyên. Nhóm điều trị thông thường sử dụng không quá hai lần tiêm và mục đích là trạng thái tốt trên lâm sàng và không cố gắng thay đổi điều trị dựa trên HbA_{1c} hay kết quả glucose của họ.

Ở một nửa trong số đối tượng, HbA_{1c} trung bình là 7,2% (bình thường: <6%) và glucose máu trung bình là 155mg/dl đạt được bằng cách điều trị tích cực. Trong khi đó nhóm bệnh nhân điều trị thông thường HbA_{1c} trung bình là 8,9% với glucose máu trung bình là 225mg/dl. Qua giai đoạn nghiên cứu kéo dài 7 năm, nguy cơ bệnh võng mạc,bệnh thận và bệnh thần kinh do đái tháo đường giảm 60% giữa hai nhóm.

Những bệnh nhân được điều trị tích cực có nguy cơ bị hạ đường huyết cao gấp ba lần cũng như xu hướng tăng cân nhiều hơn. Tuy nhiên, không có trường hợp tử vong nào được xác định do hạ đượng huyết cũng như dấu hiệu tổn thương rõ rệt do hạ đường huyết được phát hiện trong nghiên cứu DCCT.

Giải thích lại các thông số do thử nghiệm DCCT công bố rằng việc kiểm soát đường huyết "vừa phải" (HbA1c không cao hơn 2% ngưỡng trên của bình thường) tốt hơn kiểm soát "chặt chẽ" vì nó có ích trong việc lam giảm các biến chứng trong khi có ít cơn hạ đường huyết nghiêm trọng hơn.

Hiệp hội Đái tháo đường Mỹ nhất trí chung rằng điều trị insulin tích cực liên quan với thực hành tự điều trị thông thường cần phải trở thành điều trị chuẩn cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 sau tuổi dậy thì. Ngoại trừ những bệnh nhân có bệnh thận tiến triển hoặc người già bởi vì trong những nhóm này nguy cơ gây hại do hạ đường huyết lớn hơn những lợi thế của việc kiểm soát đường huyết chặt chẽ. Điều này đặc biệt đúng ở những trẻ nhỏ do não đang phát triển của chúng đặc biệt nhạy cảm với tổn thương do hạ đường huyết và những lợi ích do kiểm soát đường huyết ở những trẻ này bị hạn chế do những biến chứng của đái tháo đường không thấy xuất hiện cho đến những năm sau khi bắt đầu dậy thì.

Trong khi những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không được nghiên cứu trong DCCT, không có lý do tin rằng những hiệu quả của việc kiểm soát nồng độ đường huyết tốt hơn không được áp dụng cho bệnh nhân typ 2. Những bất thường của mắt, thận và thần kinh tương đối giống nhau ở cả 2 typ đái tháo đường, và có vẻ như cơ chế tác dụng cũng giống nhau. Tuy nhiên cần xem xét những khac biệt quan trọng. Do những bệnh nhân này chủ yếu là người cao tuổi với tỷ lệ bệnh mạch máu lớn cao, cơn ha đường huyết nghiêm trọng gây ra nguy cơ cao hơn nhiều so với nó gây ra ở đái tháo đường typ 1 trẻ hơn điều trị tích cực bằng insulin. Hơn nữa bệnh nhân typ 2 béo phì được điều trị tích cực có tăng cân nhiều hơn. Những nguy cơ này quan trọng hơn với người bệnh typ 2 cao tuổi do họ có tỷ lệ bị bệnh vi mạch

máu trong thời gian dài ít có ảnh hưởng tới tỷ lệ bệnh tật và tử vong do những hậu quả của bệnh mạch máu lớn của họ còn tai hại hơn.

Nghiên cứu cộng tác của Hội cựu chiến binh về kiểm soát đường huyết và biến chứng ở người đái tháo đường typ 2 làm tăng sự quan tâm đối với các sự cố tim mạch chủ yếu hay xảy ra ở bệnh nhân typ 2 điều trị tích cực bằng insulin hơn so với những bệnh nhân điều trị insulin chuẩn. HbA_{1c} là 7,2% trong nhóm điều trị tích cực so với 9,5% trong nhóm điều trị chuẩn. Do những nghiên cứu này có thời gian tương đối ngắn (27 tháng) và cỡ mẫu nhỏ (n = 153), các nhà nghiên cứu đòi hỏi kéo dài thử nghiệm hơn trước khi kết luận về những bất lợi của điều trị insulin tích cực lên người đái tháo đường typ 2. Thử nghiệm tại nhiều trung tâm sẽ cho một số thông số giúp giải quyết những câu hỏi này. Hiện tại, Hiệp hội đái tháo đường Mỹ cho rằng cảm giác chung và điều chỉnh lâm sàng trên cơ sở từng cá nhân cần xác định mức độ kiểm soát đường huyết nào là thích hợp với người đái tháo đường typ 2.

Các bước trong xử trí bệnh nhân đái tháo đường

A. Khám để chẩn đoán

Bất cứ dấu hiệu nào của bệnh cảnh lâm sàng cho thấy có sự mất mẫn cảm của cơ quan cuối với insulin, như béo phì đều cần phải được xác định. Trong tiền sử gia đình cần ghi lại không chỉ về những trường hợp đái tháo đường của các thành viên khác trong gia đình mà còn lứa tuổi bắt đầu có quan hệ với béo phì hay không, có cần dùng insulin hay không. Những yếu tố khác làm tăng nguy cơ bệnh tim như tiền sử hút thuốc, tăng huyết áp hay tăng lipid máu hoặc sử dụng thuốc tránh thai cần phải được ghi lại.

Chẩn đoán cận lâm sàng khi có tư liệu về nồng độ glucose lúc đói trên 126mg/dl hoặc nồng độ sau bữa ăn cao kéo dài trên 200mg/dl và có hay không ceton niệu kèm với glucose niệu. Đo glycohemoglobin có ích trong việc đánh giá hiệu quả điều trị trong tương lai. Một số linh hoạt trong điều trị lâm sàng là thích hợp khi mà đái tháo đường ở người già với tăng đường huyết gần ranh giới.

HƯỚNG DẪN CHĂM SÓC CHÂN CHO NHỮNG NGƯỜI BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG HOẶC CÓ CÁC RỐI LOẠN MẠCH MÁU

Vệ sinh chân

(1) Rửa chân hang ngay bằng xa phong mềm và nước ấm. Làm khô kê giữa các ngon chân bằng áp lực. Không nên xoa xat manh vi no co thể làm bong lớp da mỏng.

(2) Khi chân đã được làm khô, xoa dầu thực vật để giữ cho chúng mềm, ngăn những sự va chạm quá mức, loại bỏ chất bẩn, và phòng da bị khô. Cần chăm sóc để tránh sự mềm yếu của bàn chân

(3) Nếu chân trở nên mềm và yếu, xoa với cồn một tuần một lần.

(4) Khi xoa chân, luôn luôn xoa đến đầu ngón chân. Nếu có giãn tĩnh mạch chân, xoa bọp chân phải rất nhẹ nhàng, không bao giờ xoa bọp cẳng chân

(5) Nếu móng chân bị giòn và khô, làm chúng mềm bằng cách nhúng chúng vào nước ấm có pha 1 thìa cà phê borat natri, lau sạch quanh móng bằng que gỗ cam. Nếu móng dài quá, giữa chúng bằng văn mài.

Giữa chung thẳng qua và không ngắn hơn tổ chức phần mềm nằm ở dưới của ngón chân. Không bao giờ cắt goc của mong. (Cần thông bao cho người chuyên chữa bệnh bàn chân nếu bệnh nhân bị đai thao đường)

(6) Mang giầy gót thấp bằng da mềm ôm vừa bàn chân. Giầy phải có phần ngón rộng để không gây áp lực, vừa với phần cong, ôm vừa gần cổ chân. Chỉ đi giầy mới nửa giờ - một giờ trong ngày đầu tiên và mỗi ngày sau tăng một giờ. Đi tất ấm, dày,lòng.

Điều trị chai và sừng chân

(1) Chai và sừng chân là do ma sat và sức ep, phần lớn là do giầy và tất không vừa.Đi giầy vừa khit chân sẽ không gây ma sat và lực ép.

(2) Để loại bỏ sừng hay chai chân thừa, ngâm bàn chân trong nước ấm sử dụng xà phòng mềm trong khoảng 10 phút, sau đó lau sạch tổ chức thừa bằng khăn mặt hay giũa. Không nên xé rách nó ra. Trong hoàn cảnh nào cũng không để da bị kích thích

(3) Không cắt chai và sừng chân. Nếu cần quan tâm đến chung thì khám người chuyên trị bệnh chân sẽ an toàn hơn.

(4) Phòng ngừa sự tạo thành sừng ở dưới gót chân bằng (a) luyện tập như là quay hay co duỗi ngón chân nhiều lần trong ngày; (b) kết thuc mỗi bước ở phần ngon chân chứ không ở phần gót; (c) đi giầy không quá ngắn và gót không cao.

Những trợ giúp trong điều trị tổn thương tuần hoàn (bàn chân lạnh)

(1) Không sử dụng thuốc lá ở bất cứ dang nao. Thuốc lá làm co mạch máu và do đó làm giảm tuần hoàn.

(2) Giữ ấm, mang quần ao và tất ấm. Lạnh làm co mạch máu và giảm tuần hoàn.

(3) Không mang nịt vớng quanh làm ep vao mạch mau và giảm dòng mau.

(4) Không ngồi vắt chéo chân vì có thể ép vào động mạch ở cẳng chân và cắt đứt dòng mau tới bàn chân.

(5) Nếu bộ đồ giường không tiện lợi, đặt gối dưới ga ở chỗ đặt bàn chân trên giường.

(6) Không bôi bất cứ thuốc nào lên bàn chân mà không có chỉ dẫn của bác sĩ. Một số thuốc quá mạnh đối với chân có tuần hoàn kém.

(7) Không sử dụng nhiệt dưới dạng nước nóng, chai nước nóng hoặc đệm nóng mà chưa có sự ưng thuận của thầy thuốc. Ngay cả nóng vừa có thể làm tổn thương da nếu tuần hoàn kém.

(8) Nếu bàn chân ẩm hay bệnh nhân có xu hướng phát triển bàn chân lực sĩ, cần thoa bột phòng ngừa lên bàn chân, tất và giầy hàng ngày. Thay đổi giầy và tất ít nhất ngày một lần hoặc nhiều hơn.

Điều trị các vết trầy da

(1) Sơ cứu ban đầu thích hợp vô cùng quan trọng, thậm chí cả những tổn thương bề ngoài nhỏ. Khám bác sĩ ngay lập tức khi có bất kì ửng đỏ, phồng rộp, đau hay sưng. Bất kì một vết rách da nào cũng có thể bị loét hay hoại thư nếu như không được bác sĩ điều trị đúng.

(2) Bệnh nấm da (Bàn chân lực sĩ), bắt đầu bằng bong da và ngứa ở giữa các ngón chân hoặc mất màu và dầy các ngón chân, cần được bác sĩ hay người chuyên chữa bàn chân điều trị.

(3) Tránh sử dụng các chất kháng khuẩn gây kích thích như cồn iod.

(4) Sau khi có bất kì tổn thương nào, che vùng tổn thương bằng gạc tiệt trùng càng nhanh càng tốt. Gạc đó có thể mua ở hiệu thuốc. Nếu cần giữ chắc gạc thì chỉ nên dùng bằng giấy tốt hoặc bằng xeluoza (Băng Scotch).

(5) Kê cao chân khi chưa che vết thương thì tránh sử dụng chân càng nhiều càng tốt.

Các căn cứ đánh giá chủ yếu bao gồm triglycerid, cholesterol toàn phần và HDL - cholesterol huyết tương lúc đói, điện tâm đồ, xét nghiệm chức năng thận, nhịp mạch ngoại biên và khám thần kinh, khám chân và mắt giúp cho phương hướng đánh giá về sau.

B. Giáo dục bệnh nhân (luyện tập tự điều trị)

Do đái tháo đường là một rối loạn kéo dài, giáo dục bệnh nhân và gia đình có lẽ là bổn phận quan trọng nhất của người thầy thuốc chăm sóc ban đầu. Những người điều trị bệnh tốt nhất và bị ảnh hưởng rất rõ rệt bởi stress môi trường xung quanh, luyện tập, chế độ ăn và nhiễm khuẩn là bản thân bệnh nhân và gia đình họ."Chương trình giảng dạy" cần gồm cả những lời giải thích của bác sĩ và y tá về bản chất của đái tháo đường và nguy hiểm tiềm tàng trước mắt và lâu dài của nó và họ có thể nhận biết sớm việc phòng và điều trị như thế nào. Tầm quan trọng của việc thử đường trong máu mao mạch cần được nhấn mạnh , hướng dẫn thực hiện phép thử chính xác và ghi lại các kết quả thu được. Hơn nữa, cần cung cấp các thuật toán cho bệnh nhân để họ có thể điều chỉnh thời gian, liều insulin, lượng thức ăn và luyện tập tương ứng với giá trị glucose máu ghi được để kiểm soát đường huyết tối ưu. Mục đích kiểm soát đường huyết cần được nâng lên thích hợp ở những

bệnh nhân già do họ có nguy cơ cao nhất nếu bị hạ đường huyết và được lợi về lâu dài ít nhất từ việc kiểm soát đường huyết cứng nhắc. Cần tuyên truyền hiểu biết về vệ sinh cá nhân, bao gồm hướng dẫn chi tiết về chăm sóc chân cũng như hướng dẫn riêng về ăn kiêng và điều trị hạ đường huyết đặc hiệu. Cần nói cho bệnh nhân về những tổ chức cộng đồng như Hiệp hội đái tháo đường là nơi có thể phục vụ nguồn cung cấp kiến thức liên tục. Cuối cùng, phải thật nỗ lực thuyết phục những người hút thuốc mới bị đái tháo đường từ bỏ thói quen hút thuốc bởi vì những bệnh nhân không hút thuốc ít bị bệnh ở mạch máu ngoại vi lớn và bệnh suy võng mạc hơn.

C. Tự theo dõi đường huyết

Bệnh nhân tự theo dõi đường huyết đã cải thiện được việc kiểm soát đường huyết. Tự theo dõi đường huyết đặc biệt có ích cho những người đái tháo đường dễ bị tổn hại,tức là những người cố gắng kiểm soát đường ở mức "lý tưởng" như trong thời gian thai nghén, những bệnh nhân có ít hoặc không có cảnh báo sớm về cơn hạ đường huyết và những bệnh nhân có rối loạn chức năng bàng quang do bệnh thần kinh đái tháo đường hoặc tổn thương ngưỡng của thận với glucose.Tự theo dõi đường huyết được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng insulin. Các chuyên gia nhất trí rằng việc tự theo dõi đường huyết và sử dụng nó chính xác là làm phát triển dữ liệu giúp thực hiện các quyết định không chính thức hàng ngày cũng như để xác định khi có hoàn cảnh khẩn cấp. Nó đặc biệt có giá trị như là một công cụ giáo dục và rèn luyện làm tăng sự hiểu biết của bệnh nhân và gia đình họ.Giá trị của việc tự theo dõi phụ thuộc vào độ chính xác của kết quả thu được. Cần hướng dẫn cho bệnh nhân thao tác chính xác, cẩn thận, định cỡ chính xác, không lệ thuộc giá tiền của các mảnh giấy đo, để giữ kết quả chính xác và đặc biệt là phản ứng như thế nào với nồng độ đường huyết cao hoặc thấp ở mức không chấp nhận được với thao tác điều trị thích hợp.Tự theo dõi đường huyết đã chứng tỏ là một công cụ lâm sàng hiệu quả và an toàn, có thể cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở các bệnh nhân làm đúng kĩ thuật.

D. Điều trị ban đầu

Việc điều trị cần phải được định rõ trên cơ sở typ đái tháo đường và nhu cầu riêng biệt của từng bệnh nhân. Tuy nhiên, những nguyên tắc chung nhất định cần được phác thảo cho các trạng thái tăng đường huyết của các typ khác nhau.

1. Bệnh nhân typ 2 béo phì

Typ bệnh nhân đái tháo đường hay gặp nhất là không phụ thuộc insulin có béo phì và tăng đường huyết do mất mẫn cảm với insulin lưu hành ở hàm lượng bình thường hoặc tăng lên.

a. Giảm trọng lượng

Điều trị trực tiếp theo hướng giảm cân, và kê đơn chế độ ăn chỉ là một biện pháp theo hướng đó. Thay đổi cách sống để quen với ăn kiêng và tăng hoạt động thể lực để tiêu hao năng lượng đều là điều kiện cần thiết. Trị bệnh có thể đạt được bằng cách giảm dự trữ mỡ với hệ quả là phục hồi sự nhạy cảm của tổ chức với insulin, nhưng việc làm giảm cân khó thực hiện được và giữ vững trọng lượng sau khi giảm cân còn khó hơn với phương pháp điều trị hiện tại của chúng ta đái tháo đường cùng với các yếu tố nguy cơ thêm vào của nó thúc đẩy bệnh nhân đái tháo đường cố gắng hơn trong việc làm giảm cân (xem chương 12).

b. Các thuốc hạ đường huyết

Cả insulin và sulfonylurea đều không được chỉ định để điều trị dài hạn cho bệnh nhân béo phì kèm đái tháo đường nhẹ. Chương trình giảm cân có thể bị đảo lộn bởi phản ứng hạ đường huyết thực sự hoặc tưởng tượng và tăng cân là một biến chứng hay gặp. Đơn trị liệu bằng acarbose, metformin hay troglitazon có thể có ích cho bệnh nhân béo phì kèm đái tháo đường nhẹ nếu đòi hỏi được trị liệu bởi vì chúng không liên quan tới tăng cân hay hạ đường huyết do thuốc.

Các thuốc uống như metformin, troglitazon và sulfonylurea có vai trò trong điều trị bệnh nhân béo phì có đái tháo đường vừa, gây ra đái đêm, thị giác kém, hoặc viêm âm hộ âm đạo do nấm candida. Tiêm insulin có thể là cần thiết nếu thử kết hợp điều trị ngắn hạn (vài tuần hay vài tháng) bằng các thuốc uống khác hoặc insulin có thể được chỉ định để giảm bớt các triệu chứng cho đến khi việc hạn chế calo đồng thời dẫn đến giảm cân có thể xảy ra.

Kết hợp sulfonylurea với bổi phụ insulin không có tác dụng làm giảm nhu cầu insulin hoặc cải thiện việc kiểm soát đường huyết ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 mà chức năng tế bào tụy B không còn sót lại. Mặt khác, bệnh nhân typ 2 có cải thiện đường huyết nhẹ bằng chế độ kết hợp sulfonylurea và insulin nhưng kết quả đó có thể đạt được bằng insulin trị liệu duy nhất. Hiện tại không có sự ủng hộ chung cho việc kết hợp điều trị

bằng sulfonylurea với insulin cho bệnh nhân typ 2. Một nghiên cứu trong nhóm bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kèm theo béo phì mà sulfonylurea không có tác dụng cho thấy chế độ sử dụng insulin NPH lúc đi ngủ (liều trung bình 40 - 50 đơn vị) cộng liều glipizicle tối đa (20 mg 2 lần một ngày) có thể đưa đường huyết về gần bình thường trong một năm nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều chuyên gia về đái tháo đường khuyến cáo ngừng sulfonylurea khi bệnh nhân đáp ứng kém với liều tối đa và thay đổi ngay với insulin trị liệu đơn độc. Trong trường hợp bệnh nhân typ 2 đòi hỏi dùng nhiều insulin quá mức. Trên 100 đơn vị/ngày - nên xem xét cách nhìn hợp lý về việc thêm troglitazon liều 400 - 600 mg/ngày hơn là kê liều insulin cao hơn cùng với theo dõi enzym gan (xem ở trên).

2. Bệnh nhân không béo phì

Ở bệnh nhân đái tháo đường không béo phì, tăng đường huyết từ nhẹ tới nặng thường do sự chống lại của tế bào B với kích thích glucose. Điều trị dựa vào việc giảm insulin nhẹ typ 2 hay typ 1 nhẹ có thuyên giảm một phần hay nặng, với nhiễm toan ceton.

a. Điều trị bằng ăn kiêng

Nếu tăng đường huyết nhẹ có thể phục hồi kiểm soát trao đổi chất về bình thường bằng ăn kiêng hạn chế các đường đơn nhiều lần với thành phần calo đủ để giữ trọng lượng lý tưởng. Việc hạn chế các chất béo bão hoà và cholesterol là rất đúng đắn.

b. Các thuốc uống hạ đường huyết

Khi điều trị bằng chế độ ăn kiêng không đủ để điều chỉnh sự tăng đường huyết, điều trị thử bằng sulfonylurea thường thành công trong việc làm giảm glycohemoglolin xuống dưới 9,5%. Một khi liều của một trong những sulfonylurea mạnh đạt ngưỡng trên được khuyến cáo ở bệnh nhân tuân theo chỉ dẫn mà không giữ được glucose máu lúc đói dưới 140 mg/dL trong ngày, cần phải thử kết hợp điều trị với metformin (đến 850 mg, 2 hoặc 3 lần một ngày). Sự kết hợp này có hiệu quả đến 50% trường hợp mà sulfonylurea không có hiệu quả. Nếu tăng đường huyết lúc đói trên 140 mg/dL dai dẳng, ADA khuyến cáo điều trị bằng insulin.

c. Điều trị đái tháo đường typ 1 bằng insulin (Bảng 10 - 9)

Những bệnh nhân cần insulin trị liệu trước tiên phải được điều trị trong

điều kiện ăn kiêng tối ưu và hoạt động hàng ngày bình thường.Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1, thông tin và lời khuyên dựa trên kết quả thu được của DCCT (xem ở trên) cần cho thấy lợi thế của tiêm insulin nhiều lần trong ngày kết hợp với tự theo dõi đường huyết. Nếu để cố gắng giữ đường huyết ở gần bình thường thì đo glucose niệu chưa đủ mà cần đo glucose máu tĩnh mạch ít nhất là một lần một ngày để tránh phản ứng hạ đường huyết thường xuyên. Bảng 10 - 9 thể hiện những ưu điểm và nhược điểm của các chế độ sử dụng insulin khác nhau ở typ đái tháo đường này.

(1) Các hỗn hợp insulin chia liều thông thường

Thời gian biểu liều lượng ban đầu điển hình cho bệnh nhân nặng 70kg sử dụng 2200 kcal chia làm sáu hay bảy lần là 10 đơn vị insulin thường và 15 đơn vị insulin NPH vào buổi sáng, 5 đơn vị insulin thường và 5 đơn vị insulin NPH vào buổi tối. Nồng độ glucose máu tĩnh mạch buổi sáng là thước đo hiệu quả của insulin NPH sử dụng vào tối trước đó. Nồng độ glucose máu buổi trưa phản ánh hiệu quả của insulin thường buổi sáng; và nồng độ đường lúc 5 giờ chiều và 9 giờ tối thể hiện hiệu quả tương ứng của insulin NPH buổi sáng và insulin thường buổi tối. Một bệnh nhân được tuyên truyền đúng cần được hướng dẫn cách điều chỉnh liều insulin bằng cách theo dõi mẫu đường huyết và tương quan nó với thời gian tác dụng ước chừng và thời điểm tác dụng mạnh nhất sau khi tiêm những chế phẩm insulin khác nhau (hình 10 - 1). Điều chỉnh để sửa chữa các dạng tăng đường huyết cần bao gồm các lựa chọn sau, hoặc riêng biệt hoặc phối hợp: biến đổi chế độ ăn và chương trình luyện tập và thay đổi liều insulin hay thời gian sử dụng trước bữa ăn.

(2) Điều trị tích cực bằng insulin

Trong phần lớn các trường hợp đái tháo đường typ 1, hỗn hợp insulin ở liều chia thông thường không thể giữ đường huyết gần bình thường mà không gây hạ đường huyết, đặc biệt vào ban đêm, và có thể cần đến hoặc bỏ liều insulin vừa buổi tối và thêm phần của nó lúc đi ngủ. Thí dụ, 10 đơn vị insulin thường trước bữa tối, và 6 đơn vị insulin NPH lúc đi ngủ thường hiệu quả hơn chế độ chia liều thông thường nói ở trên. Liều insulin thường trước bữa ăn cần được chọn để cứ mỗi 10 -15g carbohydrat được bảo đảm bởi 1 đơn vị insulin. Với bảng các chất dinh dưỡng hiện có, việc tính toán carbohydrat thức ăn cần được hướng dẫn cho tất cả các bệnh nhân được điều trị tích cực bằng insulin.

Trong các trường hợp khi mà hạ đường huyết xảy ra bất ngờ vào ban ngày hay ban đêm, việc thay đổi hay làm chậm hấp thu dự trữ lớn dưới da chứa cả insulin thường và insulin NPH đều có thể là yếu tố dẫn dắt. Giảm kích cỡ và đặc tính chỗ dự trữ bằng cách sử dụng các liều nhỏ insulin thường xuyên hơn (thí dụ: 3 lần/ngày, trước bữa ăn), với một lần tiêm insulin chậm vào lúc đi ngủ là có ích nhất, làm giảm tần số hạ đường huyết và mức độ nghiêm trọng của nó ở những bệnh nhân cố gắng giữ đường huyết gần bình thường. Chế độ sử dụng như vậy trở nên thuận tiện hơn với sự xuất hiện dụng cụ tiêm hình bút và cho phép linh hoạt hơn nhiều về kiểu thức ăn và ăn kiêng so với điều trị thông thường bằng hỗn hợp insulin chia liều.

Insulin lispro là thuốc thay thế an toàn hơn và thuận tiện hơn nhiều so với insulin thường để sử dụng trước bữa ăn trong điều trị tích cực bằng insulin lispro. Trong nghiên cứu so sánh insulin thường với insulin lispro, liều insulin hàng ngày và nồng độ hemoglobin A1c là tương đương nhưng insulin lispro cải thiện sự kiểm soát đường huyết sau bữa ăn, làm giảm các cơn hạ đường huyết và tạo sự tiện lợi hơn cho bệnh nhân so với insulin thường. Tuy nhiên, do thời gian tác dụng của nó tương đối ngắn (không quá 3 - 4 giờ), cần tiêm hai mũi insulin cực chậm cách nhau 12 giờ hoặc những liều nhỏ insulin tác dụng vừa kèm theo với mỗi lần tiêm trước bữa ăn để tránh tăng đường huyết trước bữa ăn tiếp theo hay ăn nhẹ trước khi đi ngủ. Ngoài thành phần carbohydrat thức ăn, tác dụng của chất béo đồng thời ăn vào cần được xem xét là một yếu tố để xác định liều lượng insulin cần thiết để kiểm soát sự tăng đường huyết trong và ngay sau bữa ăn. Với thành phần carbohydrat thấp và lượng chất béo cao, nguy cơ hạ đường huyết do insulin lispro tăng lên trong vòng hai giờ sau bữa ăn. Khi người đái tháo đường typ 1 nặng 65 kg ăn bữa ăn chứa thành phần carbohydrat chuẩn và thành phần chất béo từ thấp tới vừa, có thể bắt đầu chế độ sử dụng insulin lispro, với liều tiêm sau đó 5 - 20 phút trước bữa ăn và được điều trị dựa trên nồng độ đường huyết đích (xem bảng 10 - 10).

Bảng 10 - 9. Ưu điểm và nhược điểm của các chế độ điều trị đái tháo đường typ 1 bằng insulin.

Hai lần tiêm	Ba lần tiêm (hỗn hợp Insulin thườngvà Insulin NPH vào buổi sáng; Insulin thường vào bữa tối, NPH lúc đi ngủ)	Bốn lần tiêm (Insulin thường hay Insulin lispro trước mỗi bữa ăn và Insulin tác dụng chậm để duy trì nồng độ Insulin cơ sở).
ƯU ĐIỂM		
Tương đối thuận tiện kiểm soát được đường huyết sau bữa sáng và bữa tối	Kiểm soát được đường huyết sau bữa sáng và bữa tối. Có thể ngăn ngừa tăng đường huyết trước bữa sáng với ít nguy cơ hạ đường huyết ban đêm. Ít có dao động trong sự hấp thụ củaNPH bởi vì các liều thấp được tiêm để kéo dài qua đêm	Kiểm soát được đường huyết sau bữa ăn. Cho phép linh hoạt trong giờ giấc và chất lượng bữa ăn. Ít dao động trong sự hấp thu các liều nhỏ Insulin dùng thường xuyên hơn. Kiểm soát đường huyết chặt chẽ với ít nguy cơ hạ đường huyết nhất
NHƯỢC ĐIỂM		
Thường có tăng đường huyết trước bữa sáng. Tăng nguy cơ hạ đường huyết ban đêm khi cố gắng kiểm soát sự tăng đường huyết trước bữa sáng. Có dao động trong hấp thụ do liều NPH tương đối lớn để kéo dài qua đêm	Ít thuận tiện hơn. Bữa trưa tương đối cứng nhắc về thời gianvà chất lượng để tránh hạ đường huyết do NPH dùng buổi sáng lịch bữa tối không thể để chậm mà không cho ăn thêm	Tương đối không thuận tiện, bơm đắt và tương đối kém thuận tiện hơn tiêm nhiều lần và có thêm nguy cơ bị bệnh ngoài da và hỏng hơn.

Do insulin lispro đạt nồng độ huyết thanh cao nhất rất nhanh sau khi tiêm dưới da nên thường cần những liều nhỏ hơn so với insulin thường của người. Insulin NPH tiêm nhiều lần (hoặc insulin cực chậm hai lần một ngày) có thể cùng bơm tiêm với insulin lispro.

Đôi khi có những bệnh nhân không chấp nhận tiêm nhiều lần insulin và ưa chuộng tiêm truyền dưới da liên tục bằng bơm insulin vòng - mở xách tay. Bơm này đòi hỏi phải đặt kim 48 giờ một lần.

(3) Điều trị tăng đường huyết lúc sáng sớm trong đái tháo đường typ 1

(Bảng 10-10). Một trong những khó khăn trong 'điều trị bệnh nhân đái tháo đường typ 1 là việc xác định điều chỉnh thích hợp liều insulin khi nồng độ đường huyết trước bữa sáng cao.

(a) Hiệu ứng Somogyi

Ở các bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có thể xuất hiện hạ đường huyết ban đêm, hiện tượng nay lại kích thích gây tăng vọt các hormon điều hoà ngược (hiệu ứng Somogyi) làm nồng độ đường huyết cao lúc 7 giờ sáng. Giảm liều insulin sử dụng cao một cách không thích hợp làm cải thiện tình trạng tăng đường huyết buổi sáng.

(b) Hiện tượng bình minh

Hiện tượng bình minh có ở 75% bệnh nhân typ 1 và xảy ra ở hầu hết bệnh nhân typ 2 và cả ở người bình thường. Nó đặc trưng bởi giảm tính mẫn cảm của tổ chức với insulin xảy ra trong khoảng 5 đến 8 giờ sáng. Hiện tượng này bị khêu gợi bởi sự giải phóng hormon tăng trưởng ở đỉnh cao hang giờ trước đó, từ khi bắt đầu ngủ. Khi hiện tượng bình minh xảy ra đơn độc, nó có thể gây tăng đường huyết nhẹ vào lúc sáng sớm nhưng khi nó kết hợp với hiệu ứng somogyi hoặc hiện tượng suy giảm (hoặc cả hai), tăng đường huyết có thể nghiêm trọng hơn.

Bảng 10-10. Thí dụ chế độ insulin trị liệu tích cực bằng insulin lispro với hoặc insulin cực chậm hoặc insulin NPH cho bệnh nhân đái tháo đường typ 1 nặng 70 kg

	Trước bữa sáng	Trước bữa trưa	Trước bữa tối	Lúc đi ngủ
Insulin lispro[1]	5 đơn vị	4 đơn vị	6đơn vị	
Ultralente insulin	12 đơn vị		12 đơn vị	
		Hoặc		
Inssuin lispro[1]	5 đơn vị	4 đơn vị	8 đơn vị	
Insulin NPH	3 đơn vị	3 đơn vị	2 đơn vị	8 - 14 đơn vị

[1]Liều insulin lispro có thể tăng 1 hoặc 2 đơn vị nếu lượng carbohydrat ăn vào nhiều hơn (15 - 30 g hoặc đường huyết trước khi ăn > 170 mg dl.

(c) Suy giảm hàm lượng insulin lưu hành

Nguyên nhân hay gặp nhất trước bữa sáng có lẽ là do suy giảm hàm lượng insulin lưu hành. Điều nay giup cho giả thuyết rằng cần sử dụng nhiều insulin tác dụng vừa tốt hơn là dùng ít vào buổi tối.

Bảng 10-11: cho thấy việc chẩn đoán nguyên nhân tăng đường huyết trước bữa sáng có thể trở nên thuận tiện bằng cách tự theo dõi đường huyết lúc 3 giờ sáng phụ thêm vào việc đo lúc đi ngủ bình thường và 7 giờ sáng. Chuyện này đòi hỏi chỉ một vài đêm cho đến khi xác định được chẩn đoán và đạt được việc điều chỉnh liều lượng insulin thích hợp lúc đi ngủ hay ăn lúc ban đêm.

(d) Điều trị tăng đường huyết trước bữa sáng

Khi một mẫu đặc biệt nổi lên từ việc theo dõi nồng độ đường huyết qua đêm, cần tiến hành biện pháp trị liệu thích hợp hiệu ứng Somogyi có thể điều trị bằng cách loại bỏ liều insulin vừa vào bữa tối và dùng nó với liều thấp hơn lúc đi ngủ hoặc ăn thêm lúc đi ngủ. Khi chỉ có hiện tượng bình minh, liều insulin vừa có thể được chia ra cho bữa tối và lúc đi ngủ, hoặc khi sử dụng bơm insulin, tốc độ tiêm truyền cơ sở có thể tăng lên (ví dụ từ 0,8 đơn vị/giờ đến 1 đơn vị/giờ, từ 6 giờ sáng đến bữa sáng). Với suy giảm hàm lượng insulin, hoặc tăng liều buổi tối hoặc chuyển nó từ thời gian bữa tối sang lúc đi ngủ, hoặc cả hai, đều có thể có hiệu quả. Lúc đi ngủ, liều NPH sản xuất từ insulin lợn tạo ra nồng độ insulin qua đêm bền vững hơn NPH người hay insulin người cực chậm (ultralente insulin) và có thể hiệu quả trong điều trị tăng đường huyết trước bữa sáng dai dẳng. Nếu cách này không hiệu quả, có thể cần đến điều trị bằng bơm insulin.

Bảng 10-11. Tăng đường huyết trước bữa sáng- Phân loại bằng đường huyết và nồng độ insulin.

	Đường huyết (mg/dl)			Insulin có phản ứng miễn dịch tự do ($_{\mu}$U/ml)		
	10h tối	3h đêm	7h sáng	10h tối	3h đêm	7h sáng
Hiệu ứng Somogyi	90	40	200	Cao	Hơi cao	Bình thường
Hiện tượng bình minh	110	110	150	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Suy giảm liều insulin kết hợp hiện tượng bình minh	110	190	220	Bình thường	Thấp	Thấp
Suy giảm liều insulin kết hợp hiện tượng bình minh và hiệu ứng Somogyi	110	100	380	Cao	Bình thường	Thấp

d. Điều trị đái tháo đường typ 2 bằng insulin

Khi sulfonylurea không hiệu quả và bệnh nhân typ 2 cần dùng insulin để kiểm soát đường huyết của họ, nhiều chế độ insulin trị liệu có thể hiệu quả.

Mặc dù không khuyến cáo tiêm một mũi insulin cho bệnh nhân typ 1 (xem bảng 10-9), ở một số bệnh nhân đái tháo đường typ 2, bài tiết insulin còn lại đủ để duy trì cho phép tiêm một mũi chứa 25-30 đơn vị insulin NPH hay insulin chậm để thay thế lượng insulin bài tiết còn thiếu. Nếu theo cách điều trị này mà vẫn còn tăng đường huyết trước bữa sáng dai dẳng thì phải có một số phương pháp thay thế khác. Chế độ thuận tiện bao gồm hỗn hợp NPH: insulin thường ở tỉ lệ cố định 70:30. Chế độ này có thể bắt đầu bằng 20 đơn vị trước bữa sáng và 15 đơn vị trước bữa tối và tăng dần một cách thích hợp dựa vào đường huyết đích lúc 7 giờ sáng và 5 giờ chiều. Khi cần dùng trên 50 đơn vị một ngày mà không đạt được kiểm soát đường huyết thích hợp, những bệnh nhân này có thể có lợi bởi chế độ tiêm ba hay bốn lần như mô tả cho typ 1 ở bảng 10-9.

e. Các mức độ chấp nhận được trong kiểm soát đường huyết

Xem phần bàn về Thử nghiệm kiểm soát đường huyết và các biến chứng (DCCT) và các yếu tố liên quan trong điều trị typ 2 ở trên. Mục tiêu hợp lý của điều trị là đạt tới nồng độ đường huyết bình thường mà không gợi ra hạ đường huyết nặng hoặc thường xuyên. Sự kiểm soátđược xem là "chấp nhận được" bao gồm nồng độ đường huyết bằng 90-130mg/dl trước bữa ăn và sau bữa tối nhẹ và sau bữa ăn 2 giờ là 150mg/dl . Hàm lượng glycohemoglobin không được vượt quá 2% so với ngưỡng trên của giới hạn bình thường trong bất cứ xét nghiệm bình thường nào. Giữa những bệnh nhân được điều trị tích cực trong DCCT, bệnh võng mạc tiến triển rất ít trong 90% những người mà hemoglobin A1c trong khoảng 2% so với ngưỡng trên của bình thường, trái với sự tiến triển tăng lên trong số 10% bệnh nhân có giá trị glycohemoglobin cao. Ở những bệnh nhân già, chỉ tiêu để kiểm soát tối ưu cần được điều chỉnh lên cao, với glycohemoglobin trên 2-3% so với ngưỡng trên của bình thường và nồng độ đường huyết trước bữa ăn dưới 200mg/dl là chấp nhận được.

Các biến chứng của insulin trị liệu

A. Hạ đường huyết

Phản ứng hạ đường huyết là biến chứng thường gặp nhất trong điều trị bằng insulin, có thể do chậm ăn hoặc luyện tập thể lực không bình thường. Cùng với sự cố gắng kiểm soát đường huyết "chặt chẽ" ở nhiều bệnh nhân typ 1, biến chứng này ngày càng hay xảy ra. Ở những người già bị đái tháo đường là những người chỉ sử dụng insulin tác dụng chậm và thường ở những

người cố gắng giữ đường huyết bình thường bằng bơm tiêm truyền, đáp ứng điều hoà ngược tự động ít được nhắc đến trong hạ đường huyết và các rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương như lẫn lộn, hành vi kỳ quái và cuối cùng là hôn mê, có thể xảy ra. Thậm chí có thể thấy cả những thiếu sót thần kinh giống đột quỵ. Hạ đường huyết với tiến triển nhanh hơn do tác dụng của insulin thường gây các triệu chứng tăng hoạt động thần kinh tự quản cả giao cảm (nhịp nhanh, hồi hộp, mồ hôi, run) và phó giao cảm (buồn nôn, đói). Những triệu chứng này có thể tiến triển thành hôn mê và co giật. Ngoại trừ ra mồ hôi, phần lớn các triệu chứng giao cảm của hạ đường huyết giảm khi bệnh nhân sử dụng thuốc chẹn beta điều trị cơn đau thắt ngực hay tăng huyết áp. Mặc dù không chống chỉ định tuyệt đối, những thuốc này cần sử dụng thận trọng cho bệnh nhân đái tháo đường đòi hỏi insulin, và ưu tiên sử dụng các thuốc chẹn β_1.

1. Tổn thương sự nhận biết hạ đường huyết

Do các đáp ứng của hệ thần kinh tự quản tương quan chặt chẽ với "sự nhận biết" hạ đường huyết, nhiều người kiểm soát đái tháo đường kém, những người mà hệ thần kinh đã thích nghi với tăng đường huyết mạn tính, có thể có báo động giao cảm ở mức đường huyết trên ngưỡng hạ đường huyết. Ngược lại, những bệnh nhân typ 1 bị điều trị quá liều bằng insulin có thể không nhận biết nồng độ đường huyết thấp nguy kịch do hệ thống báo động kém nhạy do thích nghi với những cơn hạ đường huyết tái phát. Quá trình này sẽ được phục hồi nếu nồng độ đường huyết trung bình cao hơn được giữ vững ở những bệnh nhân này để tránh hạ đường huyết trong giai đoạn vài tuần. Có tranh cãi xung quanh việc có hay không mối liên hệ giữa việc thay insulin động vật bằng insulin người và sự giảm nhận biết hạ đường huyết. Tuy nhiên, người ta nhất trí rằng những dữ kiện để đặt câu hỏi về mức độ an toàn của insulin người là không đủ để chứng minh việc hạn chế sử dụng nó ở thời điểm hiện nay. Các cơn hạ đường huyết lặp lại là do mất sự nhận thức gây ra hơn là do loại insulin sử dụng. Một nguyên nhân gây hạ đường huyết thường xuyên có thể là khuynh hướng kiểm soát chặt chẽ đường huyết của bệnh nhân và bác sỹ điều trị của họ vào thời điểm chuyển từ insulin động vật sang insuin người như một phần của việc nâng cấp chung trong điều trị đái tháo đường. Như đã rõ trong kết quả của DCCT, nguy cơ các cơn hạ đường huyết nghiêm trọng thường xuyên tăng đáng kể khi "bình thường hóa" đường huyết được cố gắng với các phương pháp phân tán insulin có sẵn hiện tại và điều này phụ thuộc vào loại insulin sử dụng.

2. Thiếu đáp ứng glucagon ở bệnh nhân typ 1

Về những nguyên nhân không giải thích được, các bệnh nhân typ 1 mất đáp ứng glucagon với hạ đường huyết (nhưng không phải với acid amin trong thức ăn chứa đạm) trong vòng một năm và cả sau đó khi đái tháo đường tiến triển. Những bệnh nhân này dựa chủ yếu vào hệ thần kinh giao cảm để điều hoà ngược hạ đường huyết và có nguy cơ đặc biệt trong những năm sau, khi về già bị bệnh thần kinh tự quản, hoặc những cơn hạ đường huyết thường xuyên làm yếu đi các đáp ứng giao cảm của họ.

3. Phòng và điều trị hạ đường huyết

Do nguy hiểm tiềm tàng của các phản ứng do insulin, bệnh nhân đái tháo đường phải mang gói đường nhỏ hoặc viên kẹo để sử dụng vào tất cả các lúc bắt đầu có triệu chứng hạ đường huyết. Có loại viên chứa 3g glucose (dextrosol). Bệnh nhân phải được hướng dẫn sử dụng lượng glucose cần thiết và tránh dùng thừa. Việc sử dụng thừa glucose có thể xảy ra khi ăn kẹo hoặc uống nước cam, gây tăng đường huyết rất cao. Cần chu cấp ống glucagon (1mg) cho một bệnh nhân đái tháo đường điều trị bằng insulin, và gia đình hay những người bạn cần được hướng dẫn cách tiêm bắp tay trong trường hợp bệnh nhân bất tỉnh hoặc từ chối thức ăn. Mỗi bệnh nhân điều trị bằng thuốc hạ đường huyết cần mang theo người thẻ hoặc giấy báo mình bị đái tháo đường đang dùng thuốc.

Tất cả các cơn bột phát hạ đường huyết đều có thể làm mất đi bằng cách sử dụng glucose. Nếu hạ đường huyết nặng hơn gây bất tỉnh hay lơ đơ, điều trị bằng 50ml dung dịch 50% glucose truyền tĩnh mạch nhanh. Nếu không truyền tĩnh mạch, tiêm bắp 1mg glucagon thường làm bệnh nhân tỉnh lại trong vòng 15 phút để cho phép uống đường. Nếu bệnh nhân lờ đờ và không có glucagon, có thể cho một lượng nhỏ mật ong hoặc siro vào miệng, nhưng nói chung, nuôi dưỡng đường miệng bị chống chỉ định cho những bệnh nhân bất tỉnh. Đưa mật hoặc siro (30ml trong 500 ml nước ấm) vào đường trực tràng có hiệu quả.

B. Bệnh lý miễn dịch của liệu pháp insulin

Có ít nhất năm loại phân tử của kháng thể với insulin được tạo ra trong liệu trình điều trị đái tháo đường, bao gồm IgA, IgD, IgE, IgG và IgM. Cùng với tăng sử dụng insulin lợn tinh khiết và đặc biệt là insulin người, nhiều hội chứng bệnh lý miễn dịch như dị ứng insulin, kháng insulin do miễn dịch và loạn dưỡng mỡ trở nên hiếm gặp do đó chuẩn và của những chất này gây

kháng thể rất thấp. Tuy nhiên, ở một số nơi trên thế giới vẫn sử dụng loại insulin bò kém tinh khiết hơn, những rối loạn này vẫn là mối quan tâm trên lâm sàng.

1. Dị ứng insulin

Dị ứng insulin, tăng mẫn cảm tức thì, là trường hợp hiếm gặp, trong đó mày đay tại chỗ hoặc hệ thống do giải phóng histamin từ dưỡng bào tổ chức mẫn cảm khi bị kháng thể IgE kháng insulin gắn vào. Trong các trường hợp nghiêm trọng có thể gây ra sốc phản vệ. Khi sử dụng bằng insulin người ngay từ đầu dị ứng insulin cực kỳ hiếm. Khi có dị ứng với insulin bò hoặc hiếm hơn là với insulin lợn, thay đổi chủng loại (thí dụ: bằng insulin người) có thể điều chỉnh vấn đề nàymặc dù trong nhiều trường hợp phản ứng chéo giữa insulin người và động vật gây ra phản ứng dai dẳng hàng tuần hoặc hàng tháng, có thể cần các thuốc kháng histamin, corticosteroid và thậm chí giải mẫn cảm, đặc biệt khi tăng mẫn cảm toàn thân.

2. Kháng insulin do miễn dịch

Đa số bệnh nhân điều trị bằng insulin xuất hiện kháng thể kháng insulin IgG lưu hành với hàm lượng thấp, kháng thể này trung hòa tác dụng của insulin ở phạm vi nhỏ. Tuy nhiên, trong một số ít trường hợp ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, chủ yếu có giảm mẫn cảm với insulin ở mức độ nhất định (như ở người béo phì) và có tiền sử phơi nhiễm ngắt quãng với điều trị bằng insulin bò, có thể xuất hiện kháng thể kháng IgG lưu hành ở hàm lượng cao. Điều này dẫn đến nhu cầu insulin cực kỳ cao thường trên 200 đơn vị một ngày. Đây thường là điều kiện tự hạn chế và có thể tự mất đi sau vài tháng. Tuy nhiên, trong những trường hợp mà kháng thể lưu hành đặc biệt hoạt động hơn với insulin bò hay insulin lợn, việc chuyển bệnh nhân sang dùng insulin người có thể làm giảm đột ngột liều insulin hay ít ra có thể làm ngắn đi thời gian kháng insulin. Theo hiệu quả thông thường của insulin người trong điều trị hội chứng này, điều trị ức chế miễn dịch bằng glucocorticoid liều cao không cần thiết.

C. Loạn dưỡng mỡ ở vị trí tiêm insulin

Teo mô mỡ dưới da dẫn đến biến dạng lõm và vùng tiêm trũng xuống hiếm khi xảy ra ở nhiều vị trí tiêm. Biến chứng này do phản ứng miễn dịch và nó trở nên hiếm hơn với sự xuất hiện các chế phẩm insulin tinh khiết. Tiêm những chế phẩm này trực tiếp vào vùng bị teo thường làm phục hồi

các đường nét bình thường. Mặt khác, cường dưỡng mỡ là hậu quả của tác dụng dược lý của insulin tích tụ ở một chỗ lặp đi lặp lại. Điều này có thể xảy ra với insulin tinh khiết và điều trị tốt nhất bằng cắt bỏ một phần mô mỡ tại chỗ nơi cường dưỡng thực hiện bởi phẫu thuật viên tạo hình có kinh nghiệm. Thay đổi vị trí tiêm sẽ phòng ngừa được cường dưỡng mỡ.

Biến chứng mạn tính của đái tháo đường

Các biểu hiện muộn của đái tháo đường bao gồm nhiều biến đổi bệnh lý liên quan với các mạch máu nhỏ và lớn, các dây thần kinh sọ não và ngoại vi, da và thuỷ tinh thể của mắt. Những tổn thương này dẫn đến tăng huyết áp, suy thận, mù, bệnh hệ thần kinh thực vật và ngoại biên, cắt cụt chân, nhồi máu cơ tim, và tai biến mạch máu não. Những biểu hiện muộn này có tương quan với thời gian đái tháo đường xảy ra khi bắt đầu dậy thì. Ở đái tháo đường typ 1, có đến 40% bệnh nhân có xuất hiện bệnh thận giai đoạn cuối so với chưa đến 20% bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Bệnh võng mạc tăng sinh tiến triển lên giai đoạn cuối ở cả hai typ đái tháo đường nhưng chiếm tỷ lệ cao hơn một chut ở bệnh nhân typ 1 (25% sau 15 năm bị bệnh). Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1, biến chứng do bệnh thận giai đoạn cuối là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong, trong khi bệnh nhân đái tháo đường typ 2 thì bệnh ở các động mạch lớn gây nhồi máu cơ tim và đột quỵ là những nguyên nhân chủ yếu gây tử vong.

A. Biến chứng mắt

1. Đục thuỷ tinh thể do đái tháo đường

Đục thuỷ tinh thể sớm xảy ra ở bệnh nhân đái tháo đường có vẻ có tương quan với thời gian bị đái tháo đường và mức độ nghiêm trọng của tăng đường huyết kéo dài. Sự nhiễm đường protein thuỷ tinh thể không do enzym ở bệnh nhân đái tháo đường cao gấp hai lần ở người bình thường và có thể dẫn đến đục thuỷ tinh thể sớm.

2. Bệnh võng mạc do đái tháo đường

Có ba loại chủ yếu: bệnh võng mạc nền hay bệnh võng mạc "đơn giản" bao gồm vi phình mạch, xuất huyết, xuất tiết, và phù võng mạc tăng sinh với biểu hiện thiếu máu tiểu động mạch dưới dạng các điểm hình bông-len (các vùng nhồi máu nhỏ ở võng mạc) và bệnh võng mạc tăng sinh hay "ác tính", tạo bởi các mạch máu mới tạo ra. Bệnh võng mạc tăng sinh là nguyên nhân chủ yếu gây mù ở Mỹ, đặc biệt do nó gây bệnh võng mạc. Bệnh võng mạc rõ

rệt đe doạ thị giác không bao giờ xuất hiện ở bệnh nhân typ 1 trong 3 - 5 năm đầu hoặc trước tuổi dậy thì. Có đến 20% bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có bệnh võng mạc ở thời điểm chẩn đoán. Cần thiết sắp xếp tư vấn hàng năm với bác sĩ nhãn khoa cho những bệnh nhân bị đái tháo đường typ 1 trên 3 - 5 năm và tất cả các bệnh nhân typ 2, bởi vì nhiều người đã bị đái tháo đường trong một thời gian dài trước khi được chẩn đoán. Các bệnh có bất kỳ phù vết nào, bệnh võng mạc không tăng sinh nghiêm trọng hoặc bất cứ bệnh võng mạc tăng sinh, đều cần được bác sỹ nhãn khoa chăm sóc. Gáy quang đông bằng "quét" rộng rãi xenon hoặc argon và điều trị chỗ các mạch máu mới làm giảm sự mất thị giác nghiêm trọng trong những trường hợp mà bệnh võng mạc tăng sinh liên quan với xuất huyết thuỷ tinh thể mới hoặc các mạch máu mới lan toả nằm trên hoặc gần đĩa thị giác. Phù vết hay gặp hơn bệnh võng mạc tăng sinh ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 (có đến 20% tỷ lệ mắc bệnh) cũng đáp ứng với cách điều trị này và cải thiện độ sắc nét của thị giác, tránh sử dụng thuốc lá và điều chỉnh tăng huyết áp kèm theo là các biện pháp trị liệu quan trọng trong điều trị bệnh võng mạc.

3. Tăng nhãn áp

Tăng nhãn áp xảy ra ở khoảng 6% bệnh nhân đái tháo đường. Nó đáp ứng với cách điều trị thông thường cho bệnh góc mở. Tân tạo mạch ở mống mắt ở người đái tháo đường có thể đưa đến tăng áp do góc đóng, nhưng điều này tương đối không phổ biến ngoại trừ sau khi lấy bỏ thuỷ tinh thể bị đục, khi mà sự tăng trưởng các mạch máu mới tiến triển nhanh, gắn vào góc của mống mắt và làm tắc dòng chảy.

B. Bệnh thận do đái tháo đường

Khoảng 4000 trường hợp bệnh thận giai đoạn cuối xảy ra mỗi năm trong số bệnh nhân đái tháo đường ở Mỹ. Số này chiếm khoảng một phần ba tổng số bệnh nhân đang được điều trị bệnh thận giai đoạn cuối và chiếm một lượng đáng kể chi phí cho sức khoẻ quốc gia.

Tỷ lệ mắc bệnh cộng dồn trong bệnh thận khác nhau giữa hai typ đái tháo đường chủ yếu. Bệnh nhân đái tháo đường typ 1 có 30-40% xác suất bị bệnh thận sau 20 năm- khác với tần suất thấp hơn nhiều ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, chỉ có 15-20% trong số họ xuất hiện bệnh thận lâm sàng. Tuy nhiên, do typ 2 có số bệnh nhân đông hơn rất nhiều nên bệnh thận giai đoạn cuối ở typ 2 chiếm nhiều hơn typ 1 ở Mỹ và đặc biệt là ở phần còn lại của thế giới. Cải thiện việc kiểm soát đường huyết và các biện pháp điều trị

hiệu qua để điều chỉnh huyết áp, và tác dụng có lợi của chất ức chế men chuyển hóa angiotensin có thể làm giảm sự phát sinh bệnh thận giai đoạn cuối trong số bệnh nhân đái tháo đường.

Bệnh thận do đái tháo đường khởi phát bằng protein niệu; sau đó, khi chức năng thận giảm xuống, urê và creatinin tích tụ trong máu.

1. Albumin niệu vi thể

Phương pháp xét nghiệm phóng xạ miễn dịch xác định những lượng nhỏ albumin niệu cho phép phát hiện nồng độ đến microgram khác với phương pháp sử dụng vạch que đo có giới hạn phát hiện nhỏ nhất là 0.3-0.5%. Lấy nước tiểu 24 giờ thông thường, ngoài sự bất tiện cho bệnh nhân còn có dao động lớn trong lượng albumin bài xuất ra, do nhiều yếu tố như tư thế đứng kéo dài, protein trong chế độ ăn và luyện tập có khuynh hướng làm tăng tốc độ bài xuất insulin. Do những nguyên nhân này, đa số labo chọn biện pháp lấy nước tiểu qua đêm tính từ khi đi ngủ, khi mà nước tiểu bị thải hồi và thời gian được đánh dấu. Người bài xuất albumin dưới 15 µg/phút trong nước tiểu lấy qua đêm. Giá trị 20 µg/phút hoặc cao hơn được xem là có albumin niệu vi thể bất thường. Một phương pháp theo dõi thông thường là phân tích tỷ lệ albumin - creatinin trong nước tiểu buổi sáng sớm do bệnh nhân mang đến. Tỷ lệ albumin (µg/L) với creatinin (mg/L) < 30 µg/mg creatinin là bình thường, và tỷ lệ 30 - 300 µg/mg creatinin chỉ ra albumin niệu vi thể bất thường. Ít nhất phải có hai trong ba mẫu trong giai đoạn 3-6 tháng là bất thương trước khi chẩn đoán xác định albumin niệu vi thể.

Có thể tiên lượng khi suy thận tiếp theo sau khi tỷ lệ bài xuất albumin niệu kéo dài quá 30 µg/phút. Tăng albumin niệu vi thể có tương quan với tăng mức huyết áp và tăng LDL - cholesterol, và điều này có thể giải thích tại sao tăng protein niệu ở bệnh nhân đái tháo đường có liên quan với tăng tử vong tim mạch ngay cả khi không có suy thận. Kiểm soát đường huyết cũng như ăn kiêng có lượng protein thấp (0,8 g/kg/ngày) có thể làm giảm cả sự tăng thanh lọc và sự tăng albumin niệu vi thể ở bệnh nhân đái tháo đường giai đoạn sớm và ở những người có bệnh thận mới chớm do đái tháo đường. Điều trị giảm huyết áp cũng làm giảm albumin niệu vi thể và có một vài chứng cứ cho rằng các chất ức chế men chuyển angiotensin I (angiotensin I converting enzym: ACE) có thể có vai trò đặc biệt trong việc làm giảm áp lực nội tiểu cầu thận ngoài tác dụng hạ huyết áp toàn thân. Chất ức chế ACE (captopril, 50mg hai lần một ngày) ngăn cản sự tiến triển của protein niệu ở bệnh nhân đái tháo đường và phòng ngừa sự tăng tốc độ bài xuất

albumin. Do albumin niệu vi thể có tương quan với tăng huyết áp tâm thu ban đêm, có thể là những bệnh nhân đái tháo đường "huyết áp bình thường" có albumin niệu vi thể có tăng nhẹ huyết áp tâm thu khi ngủ. Sự tăng huyết áp này giảm đi khi điều trị bằng thuốc ức chế ACE. Tác dụng này có thể góp phần vào hiệu quả của nhóm các thuốc này trong việc làm giảm albumin niệu vi thể ở bệnh nhân "huyết áp bình thường".

2. Bệnh thận tiến triển do đái tháo đường

Bệnh thận tiến triển do đái tháo đường bao gồm protein niệu với các mức nghiêm trọng khác nhau và đôi khi dẫn đến hội chứng thận hư với hạ albumin huyết, phù, và tăng betalipoprotein lưu hành cũng như nitơ huyết tiến triển. Khác với tất cả các rối loạn thận khác, protin niệu liên quan với bệnh thận do đái tháo đường không giảm khi suy thận tiến triển (bệnh nhân tiếp tục bài xuất 10-11g một ngày khi độ thanh thải creatinin giảm). Khi suy thận tiến triển, ngưỡng thận mà ở đó glucose niệu xuất hiện cũng tăng lên.

Tăng huyết áp phát sinh cùng với tổn thương thận tiến triển và làm tăng xơ cứng động mạch vành và não. Khoảng hai phần ba số bệnh nhân người lớn đái tháo đường có tăng huyết áp. Khi bệnh thận do đái tháo đường tiến triển đến giai đoạn có tăng huyết áp, protein niệu, hoặc suy thận sớm, kiểm soát đường huyết không có ích lợi trong việc ảnh hưởng đến diễn biến bệnh. Trong trường hợp này người ta khuyến cáo điều trị bằng thuốc hạ áp bao gồm các chất ức chế ACE và hạn chế protein trong chế độ ăn ở mức 0,8g/kg thể trọng một ngày. Các chất ức chế ACE bảo vệ bệnh nhân đái tháo đường typ 1 với bệnh thận lâm sàng khỏi sự suy giảm chức năng thận. Tác dụng có ích này có lẽ do cải thiện huyết động học tiểu cầu mà không thể giải thích chỉ bằng tác dụng hạ áp của những thuốc này. Captopril (25 mg ba lần một ngày), làm giảm 50% nguy cơ dẫn đến kết cục cuối cùng là tử vong, thẩm tách hay ghép thận ở các đối tượng typ 1 có bệnh nhân do đái tháo đường. Trong thời gian điều trị bằng chất ức chế ACE, tăng kali huyết kéo dài (trên 6mg/L) do giảm aldosteron giảm renin huyết là chỉ định ngừng điều trị thuốc này.

Thẩm tách có giá trị hạn chế trong điều trị suy thận gây bởi bệnh thận do đái tháo đường. Hiện tại theo kinh nghiệm ghép thận đặc biệt từ người cho họ hàng có hứa hẹn hơn và là cách điều trị được lựa chọn trong các trường hợp không có chống chỉ định như bệnh tim mạch nghiêm trọng.

C. Hoại thư bàn chân

Biến cố hoại thư bàn chân ở người đái tháo đường cao gấp 20 lần so với ở nhóm chứng. Các yếu tố làm cho nó phát triển là thiếu máu, bệnh lý thần kinh ngoại biên và nhiễm trùng thứ phát. Bệnh mạch máu gây tắc bao gồm cả bệnh vi mạch máu và vừa xơ động mạch lớn và vừa cần tránh hút thuốc và phòng ngừa bệnh ở chân do điều trị sẽ khó khăn một khi loét hay hoại thư xuất hiện. Bệnh nhân cần được kiểm tra bằng thử nghiệm Semmes Weinstein 10 - g đơn sợi để đảm bảo rằng cảm giác bảo vệ còn nguyên vẹn. Nếu không còn cảm giác, cần dùng đế lót đệm, giầy thể thao và chăm sóc chân đặc biệt bởi vì chân mất cảm giác có nguy cơ cao bị loét do thần kinh. Bệnh nhân cần được hướng dẫn cách kiểm tra chân của họ hàng ngày ở những vùng ửng đỏ, phồng rộp, trợt da hoặc vết rách da (xem Hướng dẫn chăm sóc chân). Bác sỹ cần kiểm tra bàn chân mỗi lần bệnh nhân đến khám và hướng họ cách mài chỗ chai da, cắt móng chân thẳng qua, và không đi chân đất, tránh sử dụng giầy chật. Khi có loét không phải do biến chứng bệnh thần kinh và dòng máu không bị tổn thương, cần tư vấn với bác sỹ chuyên môn chữa chân hay bác sỹ chỉnh hình. Các thuốc hạ cholesterol, có ích lợi trong điều trị bổ trợ khi phát hiện có các dấu hiệu thiếu máu. Khi cung cấp máu bị giảm hoặc mất, các bệnh nhân có loét chân cần được chuyển đến chuyên gia thích hợp (bác sỹ phẫu thuật mạch máu hoặc tạo hình). Khi loét chân kháng với cắt bỏ phần hoại tử và kháng sinh chuẩn, cần xét đến việc bôi yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc tiểu cầu tại chỗ. Regranex đã và đang là chất an toàn và hiệu quả. Các loại giầy đóng theo yêu cầu đặc biệt thường cần được dùng để phân phối lại trọng lượng thậm chí cả với chân mất mẫn cảm khi nó bị biến dạng bởi phẫu thuật hoặc gãy xương không triệu chứng (khớp Charcot). Đôi khi cần phải cắt bỏ chi dưới, nhưng chăm sóc phòng ngừa cho chân thích hợp làm giảm đáng kể tần suất của nó.

Các thuốc chẹn beta không chọn lọc có chống chỉ định tương đối với bệnh nhân có loét chân do thiếu máu vì những thuốc này có thể làm giảm tiềm tàng dòng máu ngoại vi.

D. Bệnh lý thần kinh do đái tháo đường

1. Bệnh thần kinh ngoại biên

a. Bệnh đa dây thần kinh ngọn đối xứng: Đây là dạng bệnh thần kinh ngoại biên do đái tháo đường hay gặp nhất, khi mà mất chức năng xuất

hiện ở dạng tất - găng tay do quá trình tổn thương sợi trục thần kinh. Tổn thương cảm giác thường xuất hiện trước tiên và thường hai bên đối xứng và liên quan với cảm nhận biết rung, đau và nhiệt độ, đặc biệt ở chi dưới. Có những lúc sự khó chịu ở chi dưới có thể mất hết. Dẫn truyền cả thần kinh vận động và cảm giác đều bị chậm lại và phản xạ gót có thể biến mất. Trong đa số trường hợp, yếu vận động chỉ nhẹ và hạn chế trong hầu hết các cơ trong ở ngọn của bàn chân, tay. Biến chứng kéo dài của bệnh đa thần kinh do đái tháo đường bao gồm mất mẫn cảm ở chân, dẫn đến chấn thương "im lặng" lặp đi lặp lại khiến thiên về loét bàn chân do bệnh thần kinh hay biến dạng bàn chân thứ phát do gẫy xương "im lặng" nhiều lần (khớp Charcot).

b. Bệnh thần kinh ngoại biên biệt lập

Tổn thương chỉ xảy ra ở một dây thần kinh ("bệnh một dây thần kinh") hoặc vài dây thần kinh ("tổ hợp bệnh một dây thần kinh") đặc trưng bằng khởi phát đột ngột với phục hồi tất cả hoặc phần lớn chức năng sau đó. Bệnh lý thần kinh được quy cho thiếu máu hoặc tổn thương do chấn thương. Thường tổn thương dây thần kinh đùi và thần kinh sọ, các bất thường về vận động chiếm ưu thế. Những tổn thương này có thể gây ra song thị đột ngột do liệt mắt hoặc đau cấp và yếu cơ đùi (teo cơ do đái tháo đường). Trong vòng 6-12 tuần những tổn thương thần kinh do thiếu máu này thường tự hết. Trong những trường hợp nặng hơn với teo cơ chi lan toả, rối loạn này được gọi là "suy mòn ác tính" và giống như bệnh khối u tiến triển giai đoạn cuối, đặc biệt khi sự suy giảm gây biếng ăn và sụt cân. Với biểu hiện teo cơ do đái tháo đường nghiêm trọng hơn này, sự phục hồi chức năng cơ có thể chỉ từng phần.

c. Bệnh thần kinh đau nhức do đái tháo đường

Tăng mẫn cảm với sự chạm nhẹ và thường là cảm giác đau "bỏng rát" đặc biệt vào ban đêm, bệnh nhân có thể trở nên tàn tật về thể chất và xúc cảm. Người ta khuyến cáo dùng amitriptylin 25-75 mg lúc đi ngủ cho cơn đau liên quan với bệnh thần kinh do đái tháo đường. Cơn đau thường giảm rõ rệt trong vòng 48-72 giờ. Đáp ứng nhanh này khác với tác dụng chống trầm cảm trong vòng hai hay ba tuần. Bệnh nhân thường thấy dễ chịu khi được ngủ cả đêm sau khi dùng amitriptylin so với nhiều đêm mất ngủ trước đó vì đau do thần kinh. Buồn ngủ buổi sáng nhẹ và vừa là tác dụng phụ mà nói chung cải thiện theo thời gian và có thể giảm khi dùng thuốc vài giờ trước khi đi ngủ. Thuốc này không nên tiếp tục sử dụng nếu như sau 5 ngày điều trị không thấy có cải thiện. Desipramin liều 25 - 150 mg/ngày có hiệu quả

tương tự như amitriptylin. Thuốc chống loạn nhịp mexiletin cũng được ưa chuộng trong sử dụng với mục đích ở liều đến 10mg/ngày. Capsaicin, một chất kích thích tại chỗ cũng có hiệu quả làm giảm cơn đau thần kinh tại chỗ. Nó được pha chế thành kem bôi (Zostrix 0,025%, Zostrix - HP 0,075%) để bôi lên da vùng đau hai đến bốn lần một ngày. Khi bôi thuốc cần sử dụng găng tay vì tay bị dính bẩn có thể gây khó chịu nếu kem tiếp xúc với mắt hoặc các vùng nhạy cảm như bộ phận sinh dục.

2. Bệnh lý thần kinh tự quản

Trong bệnh hệ thần kinh tự quản có dấu hiệu hạ huyết áp tư thế đứng, giảm đáp ứng tim mạch với thủ thuật Valsalva, liệt dạ dày luân phiên ỉa chảy đặc biệt vào ban đêm và táo bón, không có khả năng làm trống bàng quang và liệt dương. Liệt dạ dày cần được xét đến ở bệnh nhân đái tháo đường, những người có dao động hay biến đổi nồng độ đường huyết đột ngột sau bữa ăn. Liệt dương do thần kinh khác với liệt dương do căn nguyên tâm thần. Liệt dương do tâm thần thường thành từng cơn (cường dương xảy ra trong những trường hợp đặc biệt) còn liệt dương ở người đái tháo đường thường dai dẳng; tắc ở động mạch chủ tại vùng chậu có thể là nguyên nhân gây ra vấn đề này.

a. Điều trị bệnh lý hệ thần kinh tự quản

Không có phương pháp điều trị hiệu quả kéo dài trong bệnh hệ thần kinh tự quản do đái tháo đường. Metoclopramid có một số hỗ trợ trong điều trị liệt dạ dày do đái tháo đường trong thời gian ngắn, nhưng tác dụng của nó giảm theo thời gian. Nó là chất đối kháng dopamin có tác dụng chống nôn trung ương cũng như tác động giống cholin làm trống dạ dày. Thuốc có thể dùng đường tĩnh mạch (10mg ba hoặc bốn lần một ngày, 30 phút trước bữa ăn và lúc đi ngủ) hoặc đường uống (20 mg dung dịch metoclopramid) trước bữa sáng và tối. Buồn ngủ, thao thức, mệt mỏi và uể oải là các tác dụng phụ thường thấy có thể xuất hiện loạn vận động muộn, và các tác dụng ngoại tháp. Cisaprid (10 mg ba hoặc bốn lần một ngày) có thể cải thiện tốc độ làm trống rõ rệt cả chất lỏng và chất rắn ở dạ dày. Nó có độ dung nạp tốt hơn và gây ít tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương hơn metoclopramid, nhưng có thể gây rắc rối làm tăng số lượt đi ngoài ở một số bệnh nhân. Erythromycin có lẽ gắn với thụ thể motilin của dạ dày và làm cải thiện việc làm trống dạ dày ở liều 250 mg ba lần một ngày. Đôi khi ỉa chảy liên quan với bệnh hệ thần kinh tự quản đáp ứng với điều trị bằng kháng sinh phổ rộng, mặc dù

nó thường tự ổn định. Ỉa chảy dai dẳng do đái tháo đường thường liên quan với rối loạn kiểm soát chức năng cơ thắt và phân lỏng. Điều trị bằng loperamid, 4-8 mg một ngày, hoặc diphenoxylat với atropin bốn lần một ngày, mỗi lần hai viên có thể làm lui bệnh. Trong các trường hợp nghiêm trọng hơn, cần thuốc long não, thuốc phiện hoặc codein (viên 60mg) có thể cần thiết để giảm số lần ỉa chảy và độ đặc của phân. Clonidin được ghi nhận là làm giảm ỉa chảy do đái tháo đường, mặc dù khuynh hướng làm hạ huyết áp của nó ở những bệnh nhân này, những người đã sẵn có bệnh thần kinh tự quản và một số có hạ huyết áp tư thế, thường hạn chế mức độ có ích của thuốc. Bethanechol liều 10-50 mg ba lần một ngày đôi khi cải thiện tốc độ làm trống bàng quang mất trương lực. Đặt cathete ở bàng quang bị giãn làm cải thiện chức năng của nó và lợi ích đáng kể được nhận thấy sau phẫu thuật khâu cơ thắt bàng quang trong. Mineralocorticoid trị liệu bằng fludrocortison 0,2-0,3mg/ngày và bít tất đàn hồi hay bộ áp lực có một số hỗ trợ cho những bệnh nhân có hạ huyết áp tư thế đứng xảy ra do mất phản xạ tư thế.

b. Điều trị liệt dương

Tiêm papaverin hay alprostadil (PGE_1) tại chỗ vào thể hang gây cường dương nếu được cung cấp máu đầy đủ. Nó giúp phân biệt với mất khả năng cương có căn nguyên thần kinh là bệnh không có đáp ứng do bệnh mạch máu. Có hai phương pháp chữa bệnh trong điều trị rối loạn cương được FDA công nhận gần đây là đặt alprostadil, một prostaglandil E_1 trong niệu đạo. Chất này có tỷ lệ thành công là 60% do đặc tính vận mạnh trực tiếp của nó. Một thuốc khác thu hút đáng kể sự chú ý của cả giới khoa học và công bố của báo chí là sildenafil (Viagra). Thuốc này có thể sử dụng dạng viên uống trước khi hoạt động tình dục. Bản thân sildenafil không gây cương nhưng nó làm sự cương được thuận lợi bằng cách ức chế chọn lọc lên enzym phosphodiestarase typ 5 (PDE - 5). Enzym này bình thường loại bỏ chất hoạt hoá hoạt động cương chủ yếu là guanosin monophosphat vòng (cGMP). Trong quá trình kích thích tình dục, nitric oxyd được giải phóng từ sợi thần kinh phó giao cảm và tế bào nội mô của dương vật. Chất này làm phát sinh ra cGMP là chất mà sau đó làm giãn cơ trơn của thể hang để cho dòng máu vào trong dương vật đang to ra. Do ức chế PDE - 5, sildenafil làm dễ dàng và duy trì sự cương bằng cách làm duy trì nồng độ cGMF có hiệu quả. Liều khuyến cáo cho đa số bệnh nhân là một viên 50mg uống khoảng một giờ trước khi hoạt động tình dục. Tác dụng cao nhất ở khoảng 2-2,5 giờ, ở một số người tác dụng kéo dài trong 4 giờ. Liều khuyến cáo tối đa là 100mg, một ít tác dụng phụ được ghi

nhận: đau đầu nhẹ thoáng qua, ửng đỏ mặt, khó tiêu và một vài tổn thương nhìn màu, đặc biệt ở liều 100mg. Không thấy chứng cương đau dương vật hoặc tăng tình dục. Do sildenafil làm tăng tác dụng hạ áp của nitrat, việc sử dụng nó bị chống chỉ định cho những bệnh nhân đang dùng nitrat hữu cơ ở bất cứ dạng nào. Trong các bệnh nhân đái tháo đường sử dụng sildenafil có 50-60% trường hợp được ghi nhận tăng chức năng cương. Do sildenafil giống như alprostadil, có tác dụng hạn chế khi có suy mạch nghiêm trọng, cần có thử nghiệm lâm sàng tiếp theo để xác định hiệu quả tương đối ở những bệnh nhân già bị đái tháo đường typ 2, những người mà suy mạch ở họ có thể là yếu tố chủ yếu gây loạn chức năng cương - khác với bệnh nhân trẻ bị đái tháo đường typ 1 có nguyên nhân chủ yếu thường là bệnh thần kinh.

E. Các biến chứng ở da và niêm mạc

Nhiễm khuẩn mủ mạn tính có thể xảy ra, đặc biệt ở những bệnh nhân kiểm soát đái tháo đường kém. Bệnh u vàng phát ban có thể do tăng glycerid máu liên quan với sự kiểm soát đường huyết kém là một tổn thương ít gặp, thường nằm ở mặt trước cẳng chân và mặt sau gót. Chúng thường có dạng đĩa hình oval hoặc không đều với bờ phân ranh giới và bề mặt vàng lấp lánh, xảy ra ở phụ nữ nhiều hơn nam giới từ hai đến bốn lần.

"Đốm cẳng chân" không hiếm gặp ở người lớn đái tháo đường. Chúng là những tổn thương teo, đau, hình tròn, màu nâu trên da ở vùng trước xương chày. Nhiễm nấm candida có thể gây ban đỏ và phù ở vùng hãm dưới vú, ở nách và ở giữa các ngón. Nó gây viêm âm hộ âm đạo ở những phụ nữ đái tháo đường không được kiểm soát kéo dài với đường niệu dai dẳng và là nguyên nhân thường xuyên gây ngứa.

Các loại kem chống nấm chứa miconazol hay clotrimazol làm giảm viêm âm hộ âm đạo ngay lập tức nhưng nếu đường niệu không giảm thì sẽ tái phát thường xuyên.

F. Các tình trạng đặc biệt

1. Bồi phụ insulin trong thời gian phẫu thuật

Có vẻ như nồng độ glucose đích trong khoảng 100 và 250 mg/dL là thích hợp cho đa số bệnh nhân để tránh nhiễm khuẩn sau phẫu thuật và nứt rách vết thương, mặc dù quan điểm này dựa trên quan sát lâm sàng hơn là theo chứng cứ kết luận. Tất cả các bệnh nhân đái tháo đường cần được đo điện giải huyết thanh trước phẫu thuật để các bất thường có thể được điều chỉnh

trước phẫu thuật. Trong thời gian các ca mổ lớn và trong giai đoạn phục hồi sớm, bệnh nhân đái tháo đường typ 1 cần được truyền tĩnh mạch dung dịch dextrose 5% trong nước muối sinh lý ở tốc độ 100-200mL/giờ với insulin người thông thường (25 đơn vị/250mL muối 0,9%) tiêm truyền tĩnh mạch ở tốc độ 1-3 đơn vị một giờ. Đầu tiên đường huyết của bệnh nhân cần được theo dõi từng giờ và tốc độ truyền insulin và dextrose được điều chỉnh để duy trì nồng độ đường huyết trong khoảng 120 đến 190mg/dL (mặc dù nồng độ cho đến 250mg/dL có thể chấp nhận được).

Đa số bệnh nhân đái tháo đường typ 2 dù có được điều trị bằng insulin thường hay không, trong thời gian phẫu thuật lớn cần được điều trị bằng insulin. Ở những bệnh nhân này, 10 đơn vị insulin thường cho vào 100ml dung dịch D_5W chứa 20 meq chlorid kali và truyền với tốc độ 100ml/giờ (1 đơn vị/giờ). Nói chung thích hợp, dễ điều chỉnh đường huyết trong thời gian phẫu thuật.

Cần theo dõi glucose máu bệnh nhân mỗi giờ một lần để tránh tăng hoặc hạ đường huyết quá mức. Nếu giá trị glucose máu giữ ở trên 250mg/dl trong 1 - 2 giờ, cần thay thế bằng tốc độ truyền là 15 đơn vị/l.

Những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 phải chịu những thủ thuật ngoại khoa nhỏ không cần gây mê mà trước đó đã kiểm soát được đường huyết bằng thuốc uống hoặc ăn kiêng đơn độc thì nói chung không cần truyền insulin. Cần tránh sử dụng các dung dịch chứa glucose trong phẫu thuật và cần theo dõi nồng độ glucose máu 4 giờ một lần. Insulin người thông thường và insulin lispro cần được sử dụng nếu cần thiết để duy trì glucose máu dưới 250ml/dl (xem chương 1).

2. Thai nghén ở bệnh nhân đái tháo đường

Điều trị đái tháo đường trong thời gian thai nghén có một vài đặc tính riêng khác với điều trị đái tháo đường nói chung. Những đặc tính này gồm: (1) Chống chỉ định các thuốc uống hạ đường huyết. (2) Không nên giảm cân do nó có thể ảnh hưởng đến dinh dưỡng của bào thai. (3) Điều trị tích cực bằng insulin kèm theo tự theo dõi đường huyết nói chung được khuyến cáo để cải thiện khả năng có những đứa trẻ khoẻ mạnh. Tất cả các cố gắng cần được tiến hành, sử dụng tiêm insulin nhiều lần hoặc tiêm truyền insulin liên tục bằng bơm máy để duy trì giá trị glucose máu lúc đói và trước bữa ăn gần bình thường trong khi tránh bị hạ đường huyết. Cần duy trì glycohemoglobin trong ngưỡng bình thường.

Do nhiều phụ nữ đái tháo đường mang thai già tháng - hoặc do phôi thường to và có thể đa ối, người ta khuyên nên cho đẻ sớm hơn (ở tuần 37 - 38), đặc biệt nếu kiểm soát đường huyết không thích hợp trong thời gian thai nghén (ví dụ glycohemoglobin > 10%). Có khuynh hướng tránh mổ đẻ và theo hướng đẻ can thiệp. Xem chi tiết thêm ở chương 16, tập I.

Tiên lượng

Thử nghiệm kiểm soát đái tháo đường và biến chứng (DCCT) cho thấy tiên lượng kém trước đó của 40% bệnh nhân đái tháo đường typ 1 được cải thiện rõ rệt bằng cách điều trị tối ưu. Những người tham gia DCCT nói chung trẻ tuổi, tích cực phục tùng và được chăm sóc ở các trung tâm của học viện bởi các nhà sư phạm về đái tháo đường và các bác sỹ chuyên gia nội tiết giỏi là những người có khả năng cung cấp sự theo dõi và phục vụ cao hơn bình thường. Cải thiện việc đào tạo ở những người cung cấp có thể có lợi.

Với đái tháo đường typ 2, điều trị thành công béo phì vẫn là một thách thức lớn để đạt được việc kiểm soát thích hợp sự tăng đường huyết, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu. Các phương pháp an toàn và hiệu quả được lưu lại là phòng ngừa hay điều trị béo phì, tiên lượng của đái tháo đường typ 2 với nguy cơ tim mạch cao của nó cần được cải thiện đáng kể.

Bổ sung vào các yếu tố di truyền ít được hiểu rõ liên quan với sự khác biệt trong nhạy cảm của cá thể với sự phát sinh các biến chứng lâu dài của tăng đường huyết, người ta đã rõ là ở cả hai typ đái tháo đường: văn hóa, sự tích cực và hiểu biết của bệnh nhân về các biến chứng tiềm tàng của bệnh có ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả cuối cùng.

HÔN MÊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Hôn mê có thể do nhiều nguyên nhân không liên quan trực tiếp với đái tháo đường. Cần phân biệt các nguyên nhân rõ rệt liên quan trực tiếp với đái tháo đường: (1) Hôn mê hạ đường huyết do quá liều insulin hay thuốc uống hạ đường huyết. (2) Hôn mê tăng đường huyết liên quan với thiếu insulin nghiêm trọng (nhiễm toan ceton đái tháo đường) hoặc thiếu insulin nhẹ và vừa (hôn mê tăng thẩm thấu tăng đường huyết không ceton). (3) Nhiễm toan lactic liên quan với đái tháo đường, đặc biệt ở những bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm khuẩn nặng hay truỵ tim mạch.

NHIỄM TOAN CETON DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng glucose máu > 250 mg/dl
- Nhiễm toan với pH máu < 7,3
- Bicarbonat huyết thanh < 15 meq/l
- Huyết thanh có kết quả ceton dương tính.

Nhận định chung

Nhiễm toan ceton có thể là biểu hiện ban đầu của đái tháo đường typ 1 hoặc là kết quả của việc tăng nhu cầu insulin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 trong thời gian nhiễm khuẩn, chấn thương, nhồi máu cơ tim hay phẫu thuật. Đây là cấp cứu đe doạ tính mạng với tỷ lệ tử vong dưới 5%. Bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có thể bị nhiễm toan ceton trong điều kiện stress nghiêm trọng như nhiễm khuẩn mủ. Gần đây, nhiễm toan ceton đái tháo đường là một trong nhiều biến chứng nặng hay gặp trong điều trị bằng bơm insulin, xảy ra ở khoảng một trong 80 bệnh nhân trong một tháng điều trị. Nhiều bệnh nhân theo dõi đường huyết mao mạch đều đặn bỏ qua việc đo ceton niệu. Điều này có thể là dấu hiệu khả năng thất thoát insulin hay hỏng bơm trước khi bệnh phát triển nặng. Kém phục tùng là một trong các nguyên nhân hay gặp của nhiễm toan ceton đái tháo đường, đặc biệt khi các cơn này tái phát.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Trước khi xuất hiện hôn mê nhiễm toan ceton đái tháo đường một ngày hoặc nhiều hơn thường có đa niệu và rối loạn tiêu hoá kèm theo với mệt mỏi rõ rệt, buồn nôn và nôn, và cuối cùng trạng thái lơ mơ tinh thần có thể tiến triển thành hôn mê. Khi kiểm tra thực thể, dấu hiệu mất nước ở bệnh nhân lơ mơ với thở nhanh sâu có mùi "hoa quả" của aceton là gợi ý quan trọng cho chẩn đoán. Hạ huyết áp với nhịp tim nhanh cho thấy có mất nước và điện giải nghiêm trọng, thường có hạ thân nhiệt. Có thể có đau bụng và thậm chí tăng nhạy cảm khi không có bệnh ở bụng. Trái lại, viêm túi mật và viêm tuỵ có thể xảy ra với rất ít triệu chứng và dấu hiệu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng (Bảng 10 - 12)

Glucose niệu 4+ và ceton niệu nhiều với tăng glucose niệu, ceton huyết, pH máu động mạch thấp và carbonat huyết tương thấp là đặc trưng của nhiễm toan ceton đái tháo đường. Nồng độ kali huyết tương tăng mặc dù tổng lượng kali toàn bộ cơ thể giảm do đa niệu kéo dài và nôn. Amylase thường tăng nhưng thường là amylase nước bọt cũng như amylase tuy. Vì vậy, trong hoàn cảnh này amylase huyết thanh không phải là dấu hiệu rõ ràng bị viêm tuy cấp. Nitơ huyết có thể là chỉ số về trạng thái của thận tốt hơn creatinin huyết thanh (SMA - 6) có kết quả tăng giả do sắc kí không đặc hiệu của cetoacid và glucose. Tuy nhiên, phần lớn các labo hiện nay loại bỏ xét nghiệm này. Tăng bạch cầu tới 25000/µl với chuyển dịch sang trái có thể xảy ra có liên quan hoặc không liên quan với nhiễm khuẩn. Tăng nhiệt độ hoặc nhiệt độ bình thường chỉ ra có nhiễm khuẩn bởi vi bệnh nhân nhiễm toan ceton đái tháo đường thường có nhiệt độ thấp nếu không bị nhiễm khuẩn.

Bảng 10 -12: Chẩn đoán cận lâm sàng hôn mê ở bệnh nhân đái tháo đường

	Nước tiểu		Huyết tương		
	Glucose	Aceton	Glucose	Bicarbonat	Aceton
Liên quan với đái tháo đường					
Hạ đường huyết	0[1]	0 hoặc +	Thấp	Bình thường	0
Nhiễm toan ceton đái tháo đường	++++	++++	Cao	Thấp	++++
Hôn mê tăng đường huyết không có đa ceton	++++	0	Cao	Bình thường hoặc hơi thấp	0
Nhiễm toan lactic	0 hoặc +	0 hoặc +	Bình thường, thấp hoặc cao	Thấp	0 hoặc +
Không liên quan với đái tháo đường					
Rượu hoặc các thuốc độc hại khác	0 hoặc +	0 hoặc +	Có thể thấp	Bình thường hoặc thấp[2]	0 hoặc +
Tai biến mạch máu não hoặc chấn thương sọ não	+ hoặc 0	0	Thường cao	Bình thường	0
Nhiễm urê huyết	0 hoặc +	0	Cao hoặc bình thường	Thấp	0 hoặc +

[1] Nước tiểu sót lại trong bàng quang có thể vẫn còn chứa glucose do tăng đường huyết trước đó

[2] Rượu có thể làm tăng lactat cũng như toan ceton gây giảm pH.

Các biến chứng

Hai rối loạn chuyển hoá chính trong nhiễm toan ceton đái tháo đường là tăng glucose máu và nhiễm toan ceton máu. Cả hai đều do thiếu insulin liên quan với tăng glucose máu.

A. Tăng glucose máu

Tăng glucose máu do tăng sản xuất glucose ở gan cũng như giảm sử dụng glucose ở các tổ chức ngoại vi. Tăng giải phóng glucose ở gan là hậu quả của tăng sản xuất glucose, là kết quả của giảm insulin cũng như liên quan với tăng glucagon máu. Khi nồng độ mosmol/l huyết thanh tăng quá 320 - 330 mosm/l, hệ thần kinh trung ương bị ức chế và có thể gây hôn mê. Hôn mê ở bệnh nhân đái tháo đường có thẩm thấu thấp hơn cần được nghiên cứu nguyên nhân gây hôn mê khác ngoài tăng thẩm thấu.

B. Nhiễm toan ceton máu

Nhiễm toan ceton mãu thể hiện hậu quả do thiếu insulin ở những vị trí của đa enzym. Thiếu insulin liên quan với tăng hàm lượng hormon tăng trưởng và glucagon dẫn đến tăng phân huỷ lipid từ mô mỡ và tăng tạo ceton ở gan. Một đại diện chính xác của toan ceton là acid acetic. Chất này cùng với sản phẩm chuyển hoá của nó là aceton được đo bằng các chất phản ứng nitroprussid (Acetest và Ketostix). Tuy nhiên độ nhạy cảm với aceton kém, cần hơn 10 mmol. Nồng độ này ít khi đạt tới trong huyết tương của người nhiễm toan ceton mặc dù nồng độ để phát hiện này đã đạt được trong nước tiểu. Vì vậy, trong huyết tương bệnh nhân nhiễm toan ceton chỉ có acetoacetat được đo bằng những chất phản ứng này. Chất hay gặp hơn là acid β - hydroxybutyric dựa vào acid acetic đã phát hiện được. Các chất phản ứng tại giường để chẩn đoán sau đó có thể không đáng tin cậy chỉ ra là không có nhiễm ceton huyết trong các trường hợp mà acid β - hydroxybutyric là yếu tố chủ yếu gây nhiễm toan.

Điều trị

A. Phòng bệnh

Việc tuyên truyền cho bệnh nhân đái tháo đường nhận biết các triệu chứng và dấu hiệu sớm của nhiễm toan ceton có ý nghĩa lớn trong phòng ngừa nhiễm toan nghiêm trọng. Các thể ceton niệu cần được định lượng ở bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm khuẩn hoặc bệnh nhân điều trị bằng bơm

insulin khi mà glucose máu tĩnh mạch cao đột ngột và dai dẳng. Khi có ceton niệu nặng và glucose niệu kéo dài qua nhiều xét nghiệm, cần bổ sung đều đặn insulin và đồ ăn lỏng như nước cà chua và nước luộc thịt chứa ít muối để phục hồi dịch và điện giải. Bệnh nhân cần được hướng dẫn phải liên hệ với bác sĩ điều trị nếu có ceton niệu kéo dài, và đặc biệt nếu có nôn hoặc nếu đã điều chỉnh thích hợp tốc độ tiêm truyền bằng bơm insulin nhưng không điều chỉnh được sự tăng đường huyết và ceton niệu. Nếu đái tháo đường khởi phat tử tuổi thanh thiếu niên, đặc biệt ở lứa tuổi thiếu niên, cac cơn nhiễm toan ceton nghiêm trọng thường biểu thị sự ít tuân theo chế độ điều trị bằng insulin và những bệnh nhân này sẽ cần sự chỉ bảo của gia đình.

B. Các biện pháp khẩn cấp

Nếu bị chứng nhiễm ceton nghiêm trọng, bệnh nhân cần nhập viện để điều chỉnh tình trạng tăng thẩm thấu cũng như nhiễm toan ceton mau. Đối với các trường hợp nghiêm trọng hơn cần thành lập một nhóm chăm sóc đặc biệt hoặc ít nhất là một nhóm chăm sóc theo từng bước.

1. Bảng theo dõi điều trị

Một trong những bước quan trọng nhất trong việc bắt đầu điều trị là lập bảng theo dõi liệt kê các dấu hiệu sống còn và kế hoạch tiếp theo làm các xét nghiệm chẩn đoán cận lâm sàng liên quan với các thủ thuật điều trị. Các chỉ số trong khiếm khuyết trao đổi chất bao gồm glucose niệu và các thể ceton cũng như pH máu động mạch, glucose, aceton, bicarbonat huyết tương, nitơ của urê và điện giải huyết thanh. Đô thẩm thấu của huyết thanh cần được đo hoặc ước tính và làm cân bằng trong quá trình điều trị.

Một phương pháp thuận tiện để ước tính độ thẩm thấu hiệu quả của huyết thanh như sau (giá trị bình thường ở người là 280 -300 mosm/L):

$$\text{Mosm/L} = 2[Na^+ \text{(meq/L)} + K^+ \text{(meq/L)}] + \frac{\text{[glucose (mg/dl)]}}{18}$$

Phương pháp ước tính này thường có giá trị 10 -20 mosm/l thấp hơn so với kỹ thuật soi lạnh chuẩn ở bệnh nhân hôn mê đái tháo đường. Trong khi urê vượt qua tác dụng sụt giảm tại điểm đông lạnh, nó tự do thâm qua màng tế bào và do đo không được tính vào độ thẩm thấu hiệu quả của huyết thanh. Cần đặt lưu ống thông nước tiểu cho tất cả bệnh nhân hôn mê nhưng cần tranh đặt cho bệnh nhân đai tháo đường có khả năng công tác hoàn toàn đ

có nguy cơ gây nhiễm khuẩn bàng quang. Cần ghi lại lượng dịch đưa vào và thải ra. Khuyến cáo đặt ống thông dạ dày cho bệnh nhân hôn mê để điều chỉnh sự giãn dạ dày gây nôn và sặc. Bệnh nhân không được dùng thuốc an thần và thuốc ngủ.

2. Bổi phụ insulin

Chỉ nên sử dụng insulin thường để bắt đầu điều trị tất cả các trường hợp nhiễm toan ceton nghiêm trọng và nó cần được dùng ngay sau khi xác định chẩn đoán. Insulin thường có thể dùng ở liều cao 0,1 đơn vị/kg tiêm tĩnh mạch cả khối, sau đó dùng liều 0,1 đơn vị/kg/giờ truyền liên tục hoặc từng giờ bằng cách tiêm bắp. Như thế đủ thay thế lượng insulin thiếu ở đa số bệnh nhân. Bổi phụ lượng insulin thiếu giúp điều chỉnh nhiễm toan bằng cách làm giảm luồng acid béo đến gan, giảm sản xuất ceton ở gan và cũng cải thiện việc loại bỏ các thể ceton khỏi máu. Insulin trị liệu làm giảm sự tăng thẩm thấu bằng cách làm giảm sự tăng đường huyết. Nó thực hiện việc này bằng cách tăng loại trừ glucose qua việc sử dụng ở ngoại biên cũng như làm giảm sản xuất glucose ở gan. Tác dụng sau này được thực hiện bằng cách ức chế trực tiếp quá trình tạo glucose và phân huỷ glycogen, cũng như làm giảm dòng acid amin từ cơ tới gan và giảm sự tăng glucagon huyết.

Liều insulin cần được "bỏ lùi chậm" vào dung dịch để có thể thay đổi tốc độ bổi phụ dịch mà không ảnh hưởng tới tốc độ phân bố insulin. Để đạt được hiệu quả tối ưu, trước khi tiêm truyền insulin liều thấp liên tục cần đưa nhanh vào tĩnh mạch liều tải insulin 0,1 đơn vị/kg để mồi vào các thụ thể insulin. Nếu nồng độ glucose huyết tương không giảm ít nhất 10% trong giờ đầu tiên, nên lặp lại liều tải. Có sẵn các máy đo glucose cạnh giường và các dụng cụ cận lâm sàng để phân tích glucose nhanh và chính xác (máy phân tích glucose Beckman hay Yellow Spring) góp phần lớn vào việc đạt được sự thay thế insulin tối ưu. Hiếm khi gặp kháng insulin do miễn dịch và khi đó phải tăng gấp đôi liều insulin cứ mỗi 2 - 4 giờ nếu tăng glucose máu không được cải thiện sau 2 liều insulin đầu tiên.

3. Bổi phụ dịch và điện giải

Ở đa số bệnh nhân, lượng dịch thiếu hụt là 4 - 5 lít. Ban đầu, dung dịch muối 0,9% là dung dịch lựa chọn giúp làm giãn lại thể tích lòng mạch bị co và cần được bắt đầu ở phòng cấp cứu ngay khi xác định chẩn đoán. Cần cân nhắc việc sử dụng bicarbonat natri do không thể hiện thấy lợi ích trong một

thử nghiệm ngẫu nhiên kỳ vọng do có những hậu quả nguy hiểm tiềm tàng sau: (1) hạ kali huyết do chuyển kali nhanh chóng vào trong tế bào; (2) thiếu oxy tổ chức do giảm phân li oxy khỏi hemoglobin khi nhiễm toan nhanh chóng bị đảo ngược; (3) nhiễm toan não do giảm pH dịch não tuỷ; và (4) tình trạng tăng thẩm thấu xấu đi. Tuy nhiên, những lo ngại này ít quan trọng trong những hoàn cảnh lâm sàng nhất định, và thêm 1 - 2 ống bicarbonat natri (44 meq trong ống 50 mL) vào chai dung dịch muối nhược trương có thể sử dụng khi mà pH máu bằng 7,0 hoặc thấp hơn hay bicarbonat máu dưới 9 meq/L. Một khi pH đạt tới 7,1 không được dùng thêm bicarbonat do nó làm tăng thêm tình trạng nhiễm kiềm chuyển hoá do các thể ceton được chuyển hóa. Nhiễm kiềm gây thay đổi kali làm tăng nguy cơ loạn nhịp tim. Trong giờ đầu tiên, ít nhất 1lít dung dịch 0,9% muối cần được truyền và sau đó lượng dịch cần được truyền với tốc độ 300 -500 mL/giờ, theo dõi cẩn thận kali huyết thanh. Nếu glucose máu trên 500 mg/dL, cần sử dụng dung dịch muối 0,45% sau giờ đầu tiên do lượng nước thiếu nhiều hơn lượng natri mất đi trong đái tháo đường không được kiểm soát với bài niệu thẩm thấu. Không đủ khả năng bồi phụ thể tích đủ (ít nhất 3-4l/8 giờ) làm phục hồi sự thẩm thấu bình thường là một trong những thiếu sót làm ảnh hưởng tới việc phục hồi đầy đủ. Mặt khác, bồi phụ dịch quá (hơn 5L trong 8 giờ) có thể dẫn đến hội chứng suy hô hấp hay phù não. Khi glucose máu giảm đến 250mg/dL hoặc thấp hơn, cần sử dụng dung dịch glucose 5% để duy trì glucose máu trong khoảng 200 và 300mg/dL trong khi tiếp tục điều trị Insulin để loại bỏ ceton máu. Sử dụng glucose có lợi thế kép trong phòng ngừa hạ đường huyết và xa hơn làm giảm khả năng phù não mà có thể là hậu quả do giảm nhanh đường huyết.

Trong thời gian điều trị, nhiễm toan tăng clo máu do mất đáng kể cetonacid theo nước tiểu trong pha điều trị sớm. Một phần lượng bicarbonat thiếu hụt được bồi phụ bằng ion clo truyền trong lượng lớn dung dịch muối để điều chỉnh sự mất nước. Vì thế ở phần lớn bệnh nhân khi nhiễm toan ceton biến mất trong thời gian thay thế insulin, họ có nồng độ bicarbonat thấp, giảm Clo máu với khoảng trống anion bình thường. Đây là điều kiện tương đối lành tính và tự phục hồi sau 12 - 24 giờ từ lúc ngừng truyền dung dịch muối tĩnh mạch.

4. Bồi phụ kali và phosphat

Cơ thể mất kali do đa niệu cũng như nôn có thể cao đến hàng trăm miliequivalant. Tuy nhiên, bởi vì có sự chuyển dịch từ tế bào do nhiễm toan,

kali huyết thanh thường bình thường hoặc cao hơn cho đến sau ít giờ đầu điều trị, cải thiện tình trạng nhiễm toan và kali huyết thanh trở lại vào trong tế bào. Cần truyền kali ở liều 20 -30 meq/giờ trong vòng 2 - 3 giờ sau khi bắt đầu điều trị hoặc sớm hơn nếu kali huyết thanh lúc đầu thấp một cách không thích hợp. Phải thay đổi cách bổi phụ kali nếu kali huyết thanh không đáp ứng với điều trị ban đầu và duy trì trên 5 meq/L như trong trường hợp suy thận. Điện tâm đồ có thể giúp đỡ kiểm tra bệnh nhân và phản ánh trạng thái cân bằng kali tại thời điểm đó, nhưng không thể dùng nó để thay cho các phương pháp đo cận lâm sàng chính xác.

Có thể kê đơn các thực phẩm giàu kali khi bệnh nhân đủ phục hồi để ăn uống (nước ép cà chua và nho chứa 14 meq kali trong 240 mL và một quả chuối kích thước trung bình chứa 10 meq) Xem chương 4 về thành phần kali trong thực phẩm.

Ít khi cần đến bổi phụ phosphat trong điều trị nhiễm toan ceton đái tháo đường. Tuy nhiên, nếu hạ phosphat máu nghiêm trọng dưới 0,35 mmol/L (< 1 mg/dL) xuất hiện trong thời gian điều trị bằng insulin, một lượng nhỏ phosphat có thể được bổi phụ bằng muối phosphat. Hạ phosphat máu nghiêm trọng như vậy có hại cho màng tế bào cơ vân và có thể làm phân huỷ hồng cầu. Kalĩ cần gấp nhiều lần phosphat và cần được bổi phụ riêng biệt do bổi phụ phosphat quá nhanh (trong khi đạt tới lượng kali yêu cầu) có thể làm tăng kết tủa calci huyết thanhvào mô và gây tetani.

Lợi ích điều trị rõ rệt của việc bổi phụ phosphat thường quy không được ghi nhận trong nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên. Tuy nhiên, có nêu ra những lợi thế tiềm tàng nhất định. Điều trị hạ phosphat máu giúp cho phục hồi dung tích hệ đệm của huyết tương, do đó làm thuận lợi cho việc bài xuất hydro ở thận; và nó điều chỉnh sự phân li oxy khỏi hemoglobin bị tổn thương bằng cách tạo ra 2,3 - diphosphatglycerat. Để giảm thiểu nguy cơ gây tetani do bổi phụ phosphat quá tải, sự thiếu hụt trung bình 40 -50 mmol phosphat ở người bị nhiễm toan ceton đái tháo đường cần được bổi phụ bằng truyền tĩnh mạch ở tốc độ không quá 3 mmol/giờ.

Dung dịch dự trữ do Abbott Laboratories cung cấp một hỗn hợp chứa 1,12g KH_2PO_4 và 1, 18g K_2HPO_4trong liều duy nhất 5 mL chuyển tương đương 22 mEq kali và 15 mmol phosphat (27 meq). Liều 5 mL dung dịch dự trữ này hoà vào 2 L dung dịch muối 0,45% hoặc 5% dextrose trong nước, truyền 400 mL/giờ sẽ bổi phụ phosphat với tốc độ tối ưu 3 mmol/giờ và sẽ

cung cấp 4,4 meq kali trong một giờ. Nếu phosphat huyết thanh vẫn dưới 0,35 mmol/L (1 mg/dL), truyền lặp lại phosphat kali với khoảng cách 5 giờ ở tốc độ 3 mmol/giờ sẽ là hợp lý.

5. Điều trị nhiễm khuẩn kết hợp

Chỉ định dùng kháng sinh. Viêm túi mật và viêm thận - bể thận có thể sẽ rất nặng ở những bệnh nhân này.

Tiên lượng

Tần suất tử vong do nhiễm toan ceton đái tháo đường đã giảm rõ rệt nhờ cải thiện việc điều trị đái tháo đường cho người trẻ, nhưng biến chứng nay vẫn là một nguy cơ đáng kể ở người già và bệnh nhân bị hôn mê sâu do điều trị chậm. Nhồi máu cơ tim cấp và nhồi máu ruột sau hạ huyết áp kéo dài làm xấu đi triển vọng. Một dấu hiệu tiên lượng nặng là suy thận và rối loạn chức năng thận trước đó làm xấu đi tiên lượng rõ rệt bởi vì thận đóng vai trò quyết định trong việc bù cho những bất thường lớn về pH và điện giải. Phù não được ghi nhận là ít xảy ra khi các thiếu hụt trao đổi chất trở về bình thường. Duy trì hàm lượng glucose máu 200 - 300 mg/dL trong 24 giờ đầu sau khi điều chỉnh sự tăng đường huyết nghiêm trọng làm giảm nguy cơ này.

HÔN MÊ TĂNG THẨM THẤU TĂNG ĐƯỜNG HUYẾT KHÔNG CÓ NHIỄM CETON

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tăng glucose máu > 600 mg/dL
- Nồng độ mosmol /kg huyết thanh > 310 mosm/kg
- Không nhiễm toan: pH máu trên 7,3
- Bicarbonat huyết thanh > 15 meq/L
- Khoảng trống anion bình thường (< 14 meq/L)

Nhận định chung

Dạng hay gặp thứ hai này trong hôn mê tăng đường huyết đặc trưng bởi tăng đường huyết ma không có nhiễm toan rõ rệt, với tăng thẩm thấu và mất nước. Nó xảy ra ở bệnh nhân có đái tháo đường nhẹ hoặc chưa phát

hiện được, và phần lớn bệnh nhân ở tuổi trung niên hoặc già. Chứng ngủ lịm và lú lẫn xảy ra khi nồng độ mosmol/kg vượt quá 320 - 330 mosm/kg. Thường có suy thận hoặc suy tim sung huyết kèm theo, và sự có mặt của bất kỳ bệnh nào trong đó xấu đi tiên lượng. Thường có điều kiện dẫn dắt như nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc mới phẫu thuật. Các thuốc nhất định như phenytoin, diazoxid, glucocorticoid và lợi tiểu có liên quan trong bệnh sinh của nó, cũng như có thủ thuật liên quan với tải glucose như là thẩm phân màng bụng.

Bệnh sinh

Thiếu insulin là một phần tương đối có thể làm khởi phát hội chứng bằng cách làm giảm sử dụng glucose ở gan. Khi glucose niệu nhiều chắc chắn lượng nước mất đi lớn. Nếu bệnh nhân không có khả năng duy trì lượng dịch đưa vào cơ thể thích hợp do liên quan với bệnh cấp hoặc mạn hay bị mất đi một lượng dịch lớn sẽ gây ra mất nước rõ rệt. Khi thể tích huyết tương giảm phát sinh ra suy thận và kết quả hạn chế mất đường qua thận dẫn đến nồng độ glucose máu tăng cao hơn. Tăng thẩm thấu nghiêm trọng xuất hiện gây lú lẫn tinh thần và cuối cùng là hôn mê. Vẫn chưa rõ tại sao không bị nhiễm ceton trong những điều kiện thiếu insulin này, mặc dù nồng độ hormon tăng trưởng giảm có thể là một yếu tố, cùng với nồng độ insulin tĩnh mạch cửa đủ để chống lại sự sản sinh ceton.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khởi phát có thể âm ỉ trong giai đoạn vài ngày hoặc vài tuần, với biểu hiện mệt mỏi, đa niệu và khát nhiều. Thiếu bệnh cảnh của nhiễm toan ceton có thể làm chậm sự nhận biết hội chứng này và làm chậm điều trị cho đến khi mất nước trở nên nghiêm trọng hơn trong nhiễm toan ceton. Giảm lượng dịch đưa vào cơ thể không phải hiếm gặp trong đặc điểm tiền sử bệnh, do thiếu cảm giác khát thích hợp, nôn hoặc không tự lấy được dịch ở bệnh nhân già, nằm liệt giường. Chứng ngủ lịm và lú lẫn tinh thần xuất hiện, tiến triển thành co giật và hôn mê sâu. Khám thực thể xác nhận có mất nước nghiêm trọng ở bệnh nhân ngủ lịm hoặc hôn mê không có thở kiểu Kussmaul.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có tăng đường huyết nghiêm trọng, với giá trị glucose máu dao động từ 600 đến 2400 mg/dl. Trong các trường hợp nhẹ, khi mà mất nước kém nghiêm

trọng hơn, hạ natri máu pha loãng cũng như mất natri theo nước tiểu có thể làm giảm natri huyết thanh xuống 120 -125 meq/L, nó bảo vệ ở một chừng mực nhất định khỏi tăng thẩm thấu quá mức. Tuy nhiên, khi mất nước tiến triển, natri huyết thanh có thể vượt qua 140 meq/L, làm nồng độ mosmol/kg đạt tới 330 - 440 mosm/kg. Chứng nhiễm ceton và nhiễm toan thường không có hoặc nhẹ. Nhất định có nitơ huyết trước thận, với nitơ của urê huyết thanh tăng quá 100 mg/dl là điển hình.

Điều trị

A. Dung dịch muối

Bổi phụ dung dịch là tối quan trọng trong điều trị hôn mê tăng đường huyết không có nhiễm ceton. Khởi phát của tăng thẩm thấu ở người già không bị nhiễm ceton chậm chạp hơn so với người trẻ có nồng độ ceton huyết thanh cao do ceton cung cấp tín hiệu sớm về bệnh nghiêm trọng (nôn, thở nhanh nông, mùi aceton). Kết quả là chẩn đoán và điều trị thường bị chậm lại cho đến khi thiếu hụt dịch đạt tới mức độ 6 - 10 L.

Nếu có giảm dung tích máu, cần bắt đầu điều trị bù dịch bằng dung dịch muối đẳng trương. Trong tất cả các trường hợp khác, dung dịch muối nhược trương (0,45%) có thể được lựa chọn vì dịch cơ thể của những bệnh nhân này tăng thẩm thấu rõ rệt. Có thể cần đến 4 - 6 L dịch trong 8 - 10 giờ đầu. Cần theo dõi cẩn thận những bệnh nhân này để bổi phụ natri và nước chính xác. Khi glucose máu đạt 250 mg/dL, bổi phụ dịch cần bao gồm 5% dextrose pha trong nước hay các dung dịch muối 0,45% hay 0,9%. Tốc độ truyền dextrose cần được điều chỉnh để duy trì nồng độ đường huyết 250 - 300 mg/dL để làm giảm nguy cơ phù não. Một điểm quan trọng trong bổi phụ dịch là phục hồi lượng nước tiểu đến 50 ml/giờ hoặc nhiều hơn.

B. Insulin

Bệnh nhân không bị nhiễm ceton có thể cần ít insulin để làm giảm sự tăng đường huyết hơn so với bệnh nhân hôn mê nhiễm toan ceton đái tháo đường. Trên thực tế, chỉ cần bổi phụ dịch cũng làm giảm đáng kể tăng đường huyết bằng cách điều chỉnh sự giảm dung tích máu. Việc này sau đó làm tăng cả lọc ở cầu thận và bài xuất glucose ở thận. Liều ban đầu insulin thường chỉ là 15 đơn vị dùng đường tĩnh mạch và 15 đơn vị tiêm dưới da là khá hiệu quả, và trong đa số trường hợp liều tiếp theo cần không quá 10 - 20 đơn vị tiêm dưới da 4 giờ một lần.

C. Kali

Khi không có nhiễm toan, đầu tiên có thể không có tăng kali máu nếu không có suy thận kèm theo. Vì thế nên lượng kali toàn bộ giảm ít hơn so với trong nhiễm toan ceton đái tháo đường và do đó cần bổi phụ kali ít hơn. Tuy nhiên, do kali huyết thanh ban đầu thường không tăng và do nó giảm nhanh chóng do kết quả tác dụng của insulin làm di chuyển kali vào trong tế bào, người ta khuyến cáo bắt đầu bổi phụ kali sớm hơn so với bệnh nhân nhiễm ceton, coi như không có suy thận hay thiểu niệu. Chlorid kali (10 meq/L) có thể thêm vào chai dung dịch sử dụng ban đầu nếu nồng độ kali huyết thanh của bệnh nhân không tăng lên.

D. Phosphat

Nếu xuất hiện hạ phosphat máu nghiêm trọng [phosphat huyết thanh <1mg/dL(<0,35 mmol/L)] trong thời gian điều trị bằng insulin, có thể bổi phụ phosphat cho bệnh nhân nhiễm toan ceton (ở tốc độ 3mmol/giờ).

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong nói chung của hôn mê tăng đường huyết, tăng thẩm thấu, không nhiễm ceton cao gấp hơn mười lần so với hôn mê nhiễm toan ceton đái tháo đường, chủ yếu là do nó hay xảy ra hơn ở bệnh nhân già là những người có thể có hệ tim mạch bị tổn thương hoặc bệnh nặng kèm theo và mất nước ở họ thường nhiều do việc nhận biết và điều trị bị chậm lại. (Khi bệnh nhân cùng lứa tuổi, tiên lượng của hai cấp cứu tăng đường huyết này tương đương nhau). Khi điều trị được tiến hành tức thời, tỷ lệ tử vong có thể giảm gần 50% so với những người có liên quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh kèm theo.

NHIỄM TOAN LACTIC

(Xem thêm Metformin và các Biguanid khác)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Nhiễm toan nghiêm trọng với tăng thông khí phổi.
- pH máu dưới 7,3
- Bicarbonat huyết thanh < 15 meq/L
- Khoảng trống anion > 15 meq/L

- Không có các thể ceton trong huyết thanh
- Lactat huyết thanh > 5 mmol/L

Nhận định chung

Nhiễm toan lactic đặc trưng bởi sự tích tụ acid lactic thừa trong máu. Bình thường, nguồn chủ yếu acid này là hồng cầu (tế bào này thiếu enzym oxy hóa ái khí), cơ vân, da và não. Việc chuyển ngược acid lactic thành glucose và oxy hóa nó chủ yếu do gan thực hiện nhưng cũng do cả thận là những con đường chủ yếu thải trừ chất này. Sản xuất thừa acid lactic (thiếu oxy tổ chức), giảm thải trừ (suy gan), hoặc cả hai (truy tuần hoàn) có thể gây tích tụ nó. Nhiễm toan lactic không hiếm gặp ở bất cứ bệnh nhân bị bệnh nặng nào có suy tim mất bù , suy hô hấp hay suy gan, nhiễm khuẩn huyết hoặc nhồi máu ruột hay các chi. Cùng với việc ngừng điều trị bằng phenphormin ở Mỹ, nhiễm toan lactic ở bệnh nhân đái tháo đường trở nên hiếm gặp nhưng đôi khi xảy ra ở bệnh nhân điều trị bằng metformin và vẫn cần được xét đến ở bệnh nhân nhiễm toan đái tháo đường, đặc biệt nếu bệnh nhân bị bệnh nghiêm trọng.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Đặc điểm lâm sàng của nhiễm toan lactic là tăng thông khí rõ rệt. Khi nhiễm toan lactic là thứ phát do thiếu oxy tổ chức hay truy mạch, dấu hiệu làm sàng khác nhau, biểu hiện bằng bệnh nguy kịch đang diễn ra. Tuy nhiên, trong trường hợp vô căn hay tự phát, bệnh khởi phát nhanh (thường trong ít giờ đồng hồ), huyết áp bình thường, tuần hoàn ngoại vi tốt và không có chứng xanh tím.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Bicarbonat huyết tương và PH máu rất thấp chứng tỏ có nhiễm toan chuyển hoá nghiêm trọng. Các thể ceton thường không có trong huyết tương và nước tiểu hoặc ít nhất là không đáng kể. Đầu mối thứ nhất có thể là khoảng trống anion cao (natri huyết thanh trừ đi tổng số của ion Clo và bicarbonat cần cao hơn 15). Giá trị cao chỉ ra có ngăn bất thường của các anion. Nếu điều này không thể giải thích trên lâm sàng bằng thừa ceton acid (đái thảo đường), các acid vô cơ (urê huyết) hoặc các anion do dùng thuốc quá liều (các salicylat, rượu metylic, etylen glycol), thì nhiễm toan

lactic có lẽ là chẩn đoán đúng (xem thêm chương 4). Nếu không có nitơ huyết, tăng phosphat huyết có thể là đầu mối về sự hiện diện của nhiễm toan lactic. Chẩn đoán được xác định bằng cách chứng minh ở mẫu máu được làm sạch nhanh và phân tách, nồng độ acid lactic huyết tương bằng 5 mmol/l hoặc cao hơn (giá trị cao đến 30 mmol/l đã được ghi nhận). Giá trị trong huyết tương bình thường là 1 mmol/l với tỷ lệ lactat/pyruvat bằng 10/1. Tỷ lệ này tăng lên nhiều trong nhiễm toan lactic*

Điều trị

Điều trị tấn công nguyên nhân gây nên của nhiễm toan lactic là thành phần chủ yếu trong điều trị. Điều trị bao vây nhiễm khuẩn mủ theo kinh nghiệm cần được tiến hành sau khi lấy mẫu máu nuôi cấy ở bất kỳ bệnh nhân nào mà nguyên nhân của nhiễm toan lactic không rõ ràng. Nhiều người khuyến cáo nên kiềm hoá bằng bicarbonat natri đường tĩnh mạch để giữ pH trên 7,2 trong điều trị cấp cứu nhiễm toan lactic. Khoảng 2000 meq trong 24 giờ được sử dụng. Tuy nhiên, không có bằng chứng rằng sử dụng bicarbonat làm ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong. Thẩm phân máu có thể có ích trong những trường hợp dung nạp kém lượng lớn natri.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong của nhiễm toan lactic tự phát là cao. Tiên lượng trong đa số trường hợp chính là tiên lượng của bệnh chính đã gây ra nhiễm toan lactic.

CÁC TRẠNG THÁI HẠ ĐƯỜNG HUYẾT

Hạ đường huyết tự nhiên ở người lớn có hai typ chủ yếu: lúc đói và sau bữa ăn. Hạ đường huyết lúc đói thường bán cấp hoặc mạn và thường có kèm với giảm lượng đường ở mô thần kinh như là biểu hiện chính của nó. Hạ đường huyết sau bữa ăn tương đối cấp và thường được báo trước bằng các triệu chứng hệ thần kinh tự quản bộc phát (toát mồ hôi, đánh trống ngực, lo lắng, run rẩy).

---

* Trong mẫu máu chọn lọc, cần thiết phải làm lạnh nhanh và phân tách máu để loại bỏ hồng cầu do chúng tiếp tục phân huỷ glucose ở nhiệt độ bình thường và là nguồn gốc gây sai lệch kết quả về nồng độ lactat huyết tương cao. Huyết tương đông lạnh vẫn bền vững để làm xét nghiệm tiếp theo.

Chẩn đoán phân biệt (Bảng 10 - 13)

Hạ đường huyết lúc đói có thể xảy ra trong các rối loạn nội tiết nhất định như giảm năng tuyến yên, bệnh Addison hoặc chứng phù niêm, trong các rối loạn liên quan với giảm chức năng gan như suy gan hay nghiện rượu cấp, đặc biệt ở bệnh nhân cần thẩm phân. Những điều kiện này thường rõ ràng và hạ đường huyết chỉ là bệnh cảnh thứ phát. Khi hạ đường huyết lúc đói là biểu hiện đầu tiên xuất hiện ở người lớn mà không có rối loạn nội tiết rõ ràng hoặc chuyển bệnh hóa bẩm sinh từ tuổi ấu thơ, những khả năng chẩn đoán chủ yếu bao gồm (1) chứng tăng insulin do u tế bào B tụy hoặc do sử dụng insulin (hay sulfonylurea) thiếu kiểm soát; (2) hạ đường huyết do các khối u ngoài tụy không tiết insulin.

Bảng 10 - 13. Các nguyên nhân hạ đường huyết thường gặp[1]

Hạ đường huyết lúc đói
Chứng tăng insulin
U tế bào B tụy
Sử dụng insulin hoặc sulfonylurea bí mật
Các khối u ngoài tụy
Hạ đường huyết sau bữa ăn (phản ứng)
Hạ đường huyết sớm (dinh dưỡng)
Sau cắt dạ dày
Cơ năng (tăng năng thần kinh phế - vị)
Hạ đường huyết muộn (đái tháo đường ẩm thầm)
Chậm giải phóng insulin do loạn chức năng tế bào B
Do thiếu điều hòa ngược
Vô căn
Hạ đường huyết do rượu
Hạ đường huyết do bệnh lý miễn dịch
Kháng thể kháng insulin vô căn (do giải phóng insulin mà chúng gắn vào)
Kháng thể với thụ thể insulin (do hoạt động giống chất chủ vận)
Hạ đường huyết do Pentamidin

[1] Khi không có các rối loạn nội tiết, thận hoặc gan rõ rệt trên lâm sàng và loại bỏ việc điều trị đái tháo đường bằng các thuốc hạ đường huyết

Hạ đường huyết sau bữa ăn (phản ứng) có thể phân loại thành hạ đường huyết sớm (trong vòng 2-3 giờ sau bữa ăn) hoặc muộn (3-5 giờ sau bữa ăn). Hạ đường huyết sớm, hay dinh dưỡng, xảy ra khi chuyển nhanh lượng carbohydrat ăn vào trong ruột và tiếp theo bằng hấp thu nhanh glucose và tăng tiết insulin. Điều này có thể thấy sau phẫu thuật dạ dày - ruột và có liên quan đặc biệt với hội chứng tháo nhanh sau cắt dạ dày. Trong một số trường hợp nó là cơ năng và có thể biểu hiện sự hoạt động quá tích cực của hệ thần kinh phó giao cảm. Hiếm khi nó là hậu quả do khiếm khuyết trong phản ứng điều hoà ngược như thiếu hormon tăng trưởng, glucagon, cortisol hoặc các đáp ứng của hệ thần kinh tự quản.

Hạ đường huyết liên quan với rượu là do tiêu glycogen của gan kết hợp với ức chế sản xuất glucose do rượu. Điều này hay gặp nhất ở những người nghiện rượu kém dinh dưỡng nhưng có thể xảy ra ở bất cứ ai không có khả năng ăn uống sau cơn say rượu cấp tiếp theo bằng viêm dạ dày và nôn.

Hạ đường huyết do bệnh lý miễn dịch là những trường hợp cực hiếm mà trong đó kháng thể kháng insulin hay kháng thể với thụ thể insulin xuất hiện tự phát. Trong trường hợp đầu, cơ chế có lẽ liên quan với tăng phân ly khỏi hệ tuần hoàn của insulin bị gắn. Khi tìm thấy kháng thể với thụ thể insulin, phần lớn bệnh nhân không có hạ đường huyết mà có đái tháo đường kháng insulin nghiêm trọng và chứng gai đen. Tuy nhiên, trong diễn biến bệnh ở những bệnh nhân này, các kháng thể kháng thụ thể insulin nhất định xuất hiện với hoạt động chủ vận giống tác dụng của insulin gây hạ đường huyết nghiêm trọng.

Hạ đường huyết giả tạo là hạ đường huyết tự gây ra do tự sử dụng không theo chỉ định insulin hay sulfonylurea.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO U TẾ BÀO B TỤY

Hạ đường huyết lúc đói ở người lớn khoẻ mạnh, mà dinh dưỡng tốt rất hiếm gặp và phần lớn thường do u tuyến của đảo tuỵ Langerhans. 90% các khối u như vậy là đơn độc và lành tính nhưng cũng có thể xảy ra đa u tuyến cũng như u ác tính với di căn cơ năng. Hiếm gặp tăng sinh sản tế bào B như là nguyên nhân gây hạ đường huyết và không được ghi nhận rõ ở người lớn. Các u tuyến cơ thể có mang tính gia đình và đa u tuyến có thể tìm thấy cùng với các khối u tuyến cận giáp và tuyến yên (tân tạo đa nội tiết typ 1 [multiple endocrine neoplasia typ 1 = MNE - 1]).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Là các triệu chứng và dấu hiệu của hạ đường huyết bán cấp hoặc mạn. Chúng có thể tiến triển thành tổn thương não vĩnh viễn và không phục hồi được. Chậm chẩn đoán thường đưa đến kết quả là chăm sóc tâm thần kéo dài hoặc điều trị động kinh tâm thần vận động trước khi xác định chẩn đoán chính xác. Trong các trường hợp bệnh kéo dài có thể dẫn đến béo phì như là hậu quả của việc ăn quá mức để làm hết triệu chứng.

Tam chứng Whipple là đặc trưng của hạ đường huyết không kể đến nguyên nhân. Nó bao gồm (1) tiền sử có triệu chứng hạ đường huyết, (2) đường huyết lúc đói kèm theo 40 mg/dl hoặc thấp hơn, và (3) phục hồi ngay lập tức khi sử dụng glucose. Các triệu chứng hạ đường huyết do u đảo tuy thường xuất hiện lúc sáng sớm hoặc sau khi bỏ bữa ăn. Đôi khi chúng xảy ra sau luyện tập. Chúng khởi phát điển hình bằng dấu hiệu thiếu glucose của hệ thần kinh trung ương và có thể gồm nhìn mờ hoặc nhìn đôi, đau đầu, cảm giác thờ ơ, nói lắp và yếu ớt. Nhân cách và tinh thần thay đổi nhiều từ lo lắng đến hành vi loạn tâm thần, và tổn hại thần kinh có thể dẫn đến co giật hay hôn mê. Toát mồ hôi hoặc đánh trống ngực có thể không xảy ra.

Không nhận biết hạ đường huyết rất hay có ở bệnh nhân có u đảo tuy. Họ thích nghi với hạ đường huyết mạn bằng cách tăng hiệu quả của chúng trong vận chuyển glucose qua hàng rào máu não. Do đó, các phản ứng hormon điều hoà ngược cũng như các triệu chứng thần kinh như run, toát mồ hôi và đánh trống ngực không rõ rệt trong thời gian hạ đường huyết. Tuy nhiên, sau phẫu thuật loại bỏ u đảo tuy thành công, các triệu chứng và đáp ứng hormon bình thường trong thời gian hạ đường huyết thực nghiệm do insulin cho thấy đã được phục hồi. Có thể cho rằng khi đường huyết về bình thường, hiệu quả thích nghi trong vận chuyển glucose vào não được điều chỉnh và do đó ngưỡng của đáp ứng điều hoà ngược và các triệu chứng thần kinh tự quản được phục hồi về bình thường.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

U tuyến tế bào B không giảm bài tiết khi hạ glucose máu và test chẩn đoán nguy cấp cho thấy có tăng một cách không thích hợp nồng độ insulin huyết thanh ở thời điểm có hạ đường huyết. Nồng độ insulin huyết thanh xác thực bằng 8 µU/ml hoặc cao hơn khi giá trị glucose máu dưới 40 mg/dl là

chỉ tiêu chẩn đoán của insulin không thích hợp. Cần xem xét các nguyên nhân khác gây hạ glucose máu do tăng insulin huyết , bao gồm cả hạ đường huyết giả tạo do dùng insulin hoặc sulfonylurea. Tăng nồng độ proinsulin lưu hành là đặc trưng của u tuyến tế bào B và không xảy ra trong tăng insulin giả tạo.

C. Các test chẩn đoán

1. Nhịn đói kéo dài

Dưới sự theo dõi của bệnh viện cho đến khi hạ glucose máu được ghi nhận có lẽ là phương pháp đáng tin cậy nhất trong xác định chẩn đoán, đặc biệt ở đàn ông. Đối với bệnh nhân u đảo tuy, nồng độ glucose máu thường hạ xuống dưới 40 mg/dl sau khi nhịn đói qua đêm. Ở người đàn ông bình thường, glucose máu không hạ xuống dưới 55 - 60 mg/dl trong thời gian nhịn đói 3 ngày. Ngược lại ở phụ nữ tiền mãn kinh chỉ sau 24 giờ nhịn đói, glucose huyết tương bình thường có thể hạ xuống tới mức 35 mg/dl. Sau 36 giờ nhịn đói, nồng độ glucose máu ở phụ nữ tiền mãn kinh bình thường có thể xuống tới mức mà việc đánh giá lâm sàng các test u đảo tuy trở nên rất khó khăn. Tuy nhiên trong những trường hợp này, những người phụ nữ không có triệu chứng, có lẽ là do ceton huyết phát sinh ra đủ để cung cấp năng lượng cần thiết cho não. Mặt khác, những bệnh nhân bị u đảo tuy có triệu chứng khi glucose huyết tương giảm xuống dưới mức bình thường do sự bài tiết insulin không thích hợp hạn chế sự tạo thành ceton. Hơn nữa, chứng minh nồng độ insulin không bị ức chế ($\geq$ 8 μU/ml) khi có hạ đường huyết và tăng tỷ lệ insulin với glucose (nghĩa là glucose giảm nhanh hơn so với insulin) chỉ ra chẩn đoán u đảo tuy bởi vì người phụ nữ bình thường có tỷ lệ insulin với glucose giảm trong thời gian nhịn đói. Nếu hạ đường huyết không xảy ra ở bệnh nhân nam sau thời gian 72 giờ nhịn đói và đặc biệt khi sự nhịn đói kéo dài này ngừng lại bởi giai đoạn luyện tập vừa phải thì chẩn đoán u đảo tuy là chưa chắc chắn.

2. Xác định tiền insulin (proinsulin)

Khác với người bình thường, nồng độ insulin của họ dưới 20% tổng số insulin phản ứng miễn dịch, những bệnh nhân u đảo tuy có tăng nồng độ proinsulin lên 30 -90% tổng số insulin phản ứng miễn dịch.

3. Test kích thích bằng các chất tiết của tế bào B tuy như tolbutamid glucagon hay leucin thường không cần thiết trong đa số các trường hợp nếu nồng độ insu-

ấn cơ sở được thấy là không bị ức chế và do đó tăng một cách không thích hợp trong thời gian hạ đường huyết do nhịn đói. Tuy nhiên ở một số bệnh nhân có nồng độ insulin lưu hành tương đối cố định, như thế là chưa đủ, kích thích có thể giúp ích. Cần nhớ rằng kết quả âm tính giả có thể xảy ra nếu khối u phân hoá kém và không có hạt.

Glucagon tiêm tĩnh mạch (1mg trong một phút) có thể có ích cho những bệnh nhân ở "ranh giới" tăng insulin không thích hợp lúc đói. Insulin huyết thanh tăng quá mức cơ sở là 200 μU/ml hoặc cao hơn trong 5 hay 10 phút ám chỉ mạnh mẽ có u đảo tuy, mặc dù các khối u kém phân hoá có thể không đáp ứng. Glucagon có lợi thế hơn tolbutamid trong điều chỉnh hơn là khêu gợi hạ đường huyết trong thời gian thử test kích thích và chẩn đoán cho 60 -70% bệnh nhân bị u đảo tuy.

D. Xác định vị trí các u tế bào B tụy trước phẫu thuật

Một biến đổi đầy hứa hẹn các thuỳ của tuy trong chụp động mạch chọn lọc đồng thời với lấy máu tĩnh mạch gan để định lượng insulin trong khi bơm phân tán calci chọn lọc trong động mạch của những thuỳ tuy này. Người ta tìm thấy calci có tác dụng lợi tiết chỉ với các u đảo tuy và không có tác dụng với tổ chức đảo tuy bình thường. Vì thế, sự tăng nồng độ insulin ở gan chỉ ra vị trí thuỳ của các u đảo tuy. Chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ chẩn không giúp ích trong định vị u đảo tuy trước phẫu thuật bởi vì chúng không phân biệt được các u nhỏ trong tuy. Hiện tại chụp cộng hưởng từ chuyển động với nhiều hình ảnh trong thời gian tiêm chất cản quang là phương pháp định vị trước phẫu thuật thuật tốt nhất và cần tiến hành siêu âm trong phẫu thuật như là phương pháp để xác định vị trí các u nhỏ nằm trong tuy không sờ thấy được khi làm thủ thuật mở bụng.

Thông tĩnh mạch tuy qua gan qua da với thử nghiệm insulin cũng có ích trong việc định vị các u đảo tuy nhỏ. Nó đặc biệt giúp ích khi nghi ngờ có đa u đảo tuy cũng như ở những bệnh nhân có u tuyến yên hay cận giáp cùng tồn tại. Tuy nhiên kỹ thuật này không được phổ biến do có bất tiện đáng kể và vì vậy người ta chỉ dùng nó trong những trường hợp mà phẫu thuật đầu tiên không thành công trong việc định vị khối u.

Điều trị

A. Biện pháp ngoại khoa

Tiến hành việc cắt bỏ u tế bào B tuy do bác sĩ phẫu thuật có kinh nghiệm

là cách điều trị lựa chọn. Ở những bệnh nhân có một u tuyến lành tính, 90 - 95% được điều trị khỏi thành công ngay ở lần phẫu thuật đầu tiên khi mà siêu âm trong phẫu thuật được thực hiện bởi phẫu thuật viên thành thạo. Uống 300 -400 mg Diazoxid/ngày ức chế giải phóng insulin từ đa số các khối u và có ích trong giai đoạn trước phẫu thuật để phòng ngừa các cơn hạ đường huyết. Hydrochlorothiazid 25 -50 mg một ngày để trung hoà tác dụng gây phù và tăng kali thứ phát do điều trị bằng diazoxid cũng như để tăng cường nâng đường huyết của nó. Tuy nhiên liều hiệu quả của diazoxid có tác dụng dung nạp thấp trong thời gian dài, đặc biệt do nó gây chứng rậm lông ở phụ nữ, không nên xem nó là cách mong muốn thay cho phẫu thuật. Cần theo dõi glucose máu trong toàn bộ quá trình phẫu thuật và dung dịch dextrose 10% cần được truyền với tốc độ 100ml/h hoặc nhanh hơn. Trong những trường hợp xác định chẩn đoán nhưng không xác định được u tuyến sau khi sờ nắn cẩn thận và sử dụng siêu âm trong phẫu thuật, không nên cắt bỏ thân và đuôi tuỵ bởi vì khối u không sờ thấy mà siêu âm bỏ qua hay gắn vào phần đầu dầy của tuỵ nhất, phần mà được bỏ lại sau khi cắt gần toàn bộ.Phần lớn các nhà phẫu thuật chọn cách đóng vết rạch và đặt thông tĩnh mạch cửa qua gan qua da, lấy máu tĩnh mạch tuỵ để xác định vị trí trước khi lặp lại phẫu thuật. Hiện nay ít khi cần đến cắt bỏ tuỵ toàn bộ với quan điểm hiệu quả điều trị nội khoa bằng diazoxid lâu dài ở đa số bệnh nhân bị u đảo tuỵ.

B. Ăn kiêng và điều trị nội khoa

Ở những bệnh nhân bị carcinom tế bào đảo tuỵ chức năng không phẫu thuật được và ở khoảng 5-10% trường hợp MEN-1 khi mà cắt bỏ gần toàn bộ tuỵ không chữa khỏi bệnh , việc dựa vào nuôi dưỡng thường xuyên là cần thiết. Do đa số khối u không đáp ứng với glucose, nuôi dưỡng bằng carbonhydrat 2-3 giờ một lần thường có hiệu quả trong phòng ngừa hạ đường huyết, mặc dù béo phì có thể trở thành một vấn đề. Glucagon cần có sẵn để sử dụng lúc khẩn cấp khi được chỉ định trong quá trình điều trị đái tháo đường, nhưng tác dụng có lợi của nó có thể mất đi do kích thích đồng thời sự tiết insulin từ khối u. Diazoxid, uống 300 -600 mg/ngày, có lợi cùng với điều trị bằng thuốc lợi tiểu thiazid để kiểm soát sự giữ natri. Khi bệnh nhân không có khả năng dung nạp với diazoxid do rối loạn ở dạ dày ruột, chứng rậm lông hay phù, chất chẹn kênh calci verapamil có thể có lợi trong khía cạnh ức chế của nó lên sự giải phóng insulin từ tế bào u đảo tuỵ. Octreotid, một chất tương tự octapeptid tổng hợp tác dụng kéo dài của somatostatin,

được sử dụng để ức chế sự giải phóng hormon từ nhiều khối u nội tiết, bao gồm cả u đảo tuy không phẫu thuật được. Khi hạ đường huyết dai dẳng sau cố gắng ngoại khoa cắt bỏ u đảo tuy và nếu diazoxid hay verapamil có dung nạp kém hay không hiệu quả, thử dùng 50 μg acetat octreotid tiêm dưới da 2 lần một ngày kết hợp với các bữa ăn nhỏ nhiều lần có thể kiểm soát các cơn hạ đường huyết. Streptozocin có ích trong việc làm giảm bài tiết insulin ở carcinom tế bào đảo tuy và liều hiệu quả đạt được mà không gây độc thận quá mức trong thử nghiệm sớm đặc trưng.

Tiên lượng

Khi u tiết insulin được chẩn đoán sớm và điều trị ngoại khoa, có thể phục hồi hoàn toàn mặc dù tổn thương não sau quá trình hạ đường huyết nghiêm trọng kéo dài là không thể đảo ngược. Tỉ lệ sống sót tăng rõ rệt ở những bệnh nhân bị carcinom tế bào đảo tuy được điều trị bằng streptozocin, với việc giảm khối lượng khối u cũng như giảm chứng tăng insulin.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO CÁC U NGOÀI TỤY

Những nguyên nhân gây hạ đường huyết hiếm gặp này bao gồm các u trung mô như sarcom sau màng bụng, carcinom tế bào gan, carcinom tuyến vỏ thượng thận và các u dạng biểu mô hỗn hợp. Các u thường lớn và dễ sờ nắn hay nhìn thấy khi chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ.

Chẩn đoán cận lâm sàng dựa trên hạ đường huyết lúc đói kết hợp với nồng độ insulin huyết thanh. Nồng độ này nói chung dưới 8 μU/ml. Cơ chế tác dụng hạ đường huyết của những khối u này vẫn chưa rõ. Mặc dù chúng không giải phóng ra insulin phản ứng miễn dịch, người ta giả định rằng có thể chúng sản xuất ra các chất giống insulin tương tự như somatomedin hay yếu tố tăng trưởng là những chất có thể gắn với thụ thể insulin. Một dạng IGF - II trọng lượng phân tử cao được ám chỉ là nguyên nhân hạ đường huyết ở những bệnh nhân có các u hỗn hợp.

Tiên lượng của những khối u này nói chung là kém và cần tiến hành cắt bỏ chúng khi thuận tiện. Điều trị hạ đường huyết bằng chế độ ăn là điểm chính trong điều trị nội khoa bởi vì diazoxid thường không hiệu quả.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT SAU BỮA ĂN (Hạ đường huyết phản ứng)

Hạ đường huyết do dinh dưỡng sau cắt dạ dày

Hạ đường huyết phản ứng sau cắt dạ dày là hậu quả của chứng tăng insulin do làm trống dạ dày nhanh sau khối thức ăn ăn vào. Các triệu chứng là do tăng hoạt động của adrenalin để đáp ứng với hạ đường huyết. Điều trị bao gồm cho ăn thường xuyên hơn bằng những lượng nhỏ carbonhydrat chậm tiêu hoá hơn và chất béo protein hấp thụ chậm hơn.

Hạ đường huyết chức năng do dinh dưỡng

Hội chứng này được phân loại là chức năng khi có hạ đường huyết dạng phản ứng do dinh dưỡng sớm mà không giải thích là do sau phẫu thuật. Nó thường liên quan với mệt mỏi, lo lắng, dễ kích động, yếu ớt, kém tập trung, giảm tình dục, đau đầu, đói sau bữa ăn và run kéo dài. Tuy nhiên đa số bệnh nhân với những triệu chứng này không có hạ đường huyết (Xem Hội chứng mệt mỏi mạn tính ở chương 1).

Việc sử dụng bừa bãi và hiểu không đúng mức về test dung nạp glucose dẫn đến xu hướng đáng tiếc là lạm dụng chẩn đoán hạ đường huyết chức năng. Khoảng một phần ba hay nhiều hơn số đối tượng bình thường có đường huyết hạ xuống mức thấp nhất là 40 -50 mg/dl và có triệu chứng hay không có triệu chứng trong thời gian 4 giờ làm test dung nạp glucose. Vì vậy, để tăng độ tin cậy của chẩn đoán, hạ đường huyết cần được ghi nhận trong thời gian có triệu chứng cơn tự phát trong khi hoạt động thường nhật, với cải thiện triệu chứng sau khi được nuôi dưỡng. Test dung nạp glucose nhạy cảm quá mức và thức ăn hỗn hợp không nhạy cảm tương đối trong việc phát hiện hạ đường huyết phản ứng sau bữa ăn. Gần đây người ta nhận thấy bữa sáng giàu cacbonhydrat có ích trong việc phân biệt những người bị hạ đường huyết phản ứng với nhóm chứng bình thường. Test này có kết quả là hạ đường huyết phản ứng ở 47% trong 38 đối tượng khác, khác với chỉ có 2,2% trong 43 người đối chứng. Test này được thấy là nhạy hơn nhiều so với thức ăn hỗn hợp chuẩn. Thức ăn này cũng được sử dụng cho hai nhóm trên.

Ở những bệnh nhân được ghi nhận là hạ đường huyết trên cơ sở cơ năng, việc giảm phần carbonhydrat trong chế độ ăn trong khi tăng tần số và giảm khối lượng của bữa ăn là không có hại và đôi khi còn có lợi. Thuốc bổ và an thần nhẹ cần là phần chính của điều trị còn chế độ ăn chỉ là để phụ thêm.

Hạ đường huyết muộn

(Hạ đường huyết kín đáo)

Trường hợp này đặc trưng bởi chậm trong giải phóng insulin sớm từ tế bào B tuy gây ra tăng đường huyết quá mức lúc đầu trong thời gian làm test dung nạp glucose. Để đáp ứng với sự tăng đường huyết này, giải phóng insulin quá mức gây ra hạ đường huyết muộn lúc 4 - 5 giờ sau khi tiếp nhận glucose. Những bệnh nhân này thường rất khác so với những người bị hạ đường huyết sớm. Họ thường bị béo phì và có tiền sử gia đình bị đái tháo đường.

Ở những bệnh nhân béo phì, điều trị theo hướng giảm cân để đạt tới trọng lượng lý tưởng. Giống như tất cả các bệnh nhân bị hạ đường huyết sau bữa ăn không kể đến nguyên nhân, những bệnh nhân này thường đáp ứng với nhiều bữa ăn nhỏ, cách đều, chứa nhiều protein. Họ cần được xem như bệnh nhân đái tháo đường tiềm tàng và nên đi khám sức khoẻ định kì.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT LIÊN QUAN VỚI RƯỢU

Hạ đường huyết lúc đói sau uống rượu

Trong thời gian ở trạng thái sau khi hấp thu, glucose huyết tương bình thường được duy trì bởi sự sản xuất glucose ở gan nhận được từ cả quá trình phân huỷ glycogen và quá trình tạo mới glucose. Khi bị đói kéo dài, dự trữ glycogen biến mất trong vòng 18 -24 giờ và sản xuất glucose ở gan phụ thuộc hoàn toàn vào sự tạo mới glucose. Trong những trường hợp này nồng độ cồn thấp ở mức 45 mg/dl có thể gây hạ đường huyết cực nhiều bằng cách phong toả quá trình tạo mới glucose. Bệnh thần kinh do thiếu glucose ở bệnh nhân mà hơi thở có mùi rượu có thể bị nhầm là say rượu. Việc phòng ngừa bao gồm ăn thức ăn thích hợp trong thời gian uống rượu. Điều trị bao gồm sử dụng glucose để bổ sung dự trữ glycogen cho đến khi quá trình tạo mới glucose được phục hồi.

Hạ đường huyết phản ứng sau uống rượu

Khi các đồ uống nhẹ chứa đường được sử dụng như là hỗn hợp để pha loãng rượu (gin và tonic, rum và cola), chúng có vẻ gây tiết insulin nhiều hơn so với đồ uống nhẹ uống một mình và xu hướng hạ đường huyết muộn

dao động quá mức xảy ra sau 3 - 4 giờ. Phòng ngừa bao gồm việc tránh sử dụng hỗn hợp chứa đường khi uống rượu và đảm bảo ăn thức ăn bổ sung để cung cấp sự hấp thu glucose kéo dài.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT GIẢ TẠO

Hạ đường huyết giả tạo có thể khó ghi nhận. Nghi ngờ hạ đường huyết do tự gây ra được củng cố khi bệnh nhân liên quan với sức khoẻ nghề nghiệp hoặc có insulin hay thuốc sulfonylurea ở gần do người nhà bị đái tháo đường sử dụng. Tam chứng hạ đường huyết, insulin phản ứng miễn dịch cao và ức chế phản ứng miễn dịch của peptid C huyết tương là đặc trưng của bệnh do sử dụng insulin ngoại sinh. Xác định kháng thể của insulin lưu hành củng cố chẩn đoán này trong những trường hợp nghi ngờ. Khi nghi ngờ sulfonylurea là nguyên nhân gây hạ đường huyết giả tạo, có thể cần đến test hoá học với huyết tương để phát hiện sự có mặt của những thuốc này để phân biệt với những kết quả cận lâm sàng với những trường hợp u đảo tuy.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO BỆNH LÝ MIỄN DỊCH

Nguyên nhân gây hạ đường huyết hiếm gặp này được ghi nhận trong những báo cáo riêng biệt, có thể xảy ra trong hai rối loạn khác nhau: một liên quan với kháng thể kháng insulin lưu hành và rối loạn còn lại liên quan với kháng thể thụ thể của insulin mà trong đó kháng thể có khả năng chủ vận. Rối loạn sau này cực kỳ hiếm gặp, được ghi nhận không quá 5 trường hợp. Tuy nhiên sự phát sinh kháng thể kháng insulin được ghi nhận ở hơn 200 bệnh nhân, đa số họ được điều trị nhiễm độc do tuyến giáp bằng methimazol. Ở các nước phương Tây đã ghi nhận 23 trường hợp và bao gồm cả bệnh nhân có hội chứng giống lupus hoặc có các paraprotein huyết. Hạ đường huyết xảy ra 3 -4 giờ sau bữa ăn tiếp theo sau pha tăng đường huyết sau bữa ăn ban đầu do các kháng thể ngăn cản sự di chuyển của insulin từ huyết tương tới tổ chức đích của nó. Muộn hơn sau khi phần lớn thức ăn được hấp thu, nồng độ insulin cao một cách không thích hợp phân ly khỏi phần kháng thể gắn vào nó, gây ra hạ đường huyết.

HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO PENTAMIDIN

Cùng với sự tăng thịnh hành nhiễm trùng phổi do Pneumocystis carinii ở các bệnh nhân bị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải, pentamidin dùng đường tĩnh mạch hoặc ở dạng khí dung được sử dụng ngày càng nhiều và gây ra ở 10 -20% bệnh nhân hạ đường huyết triệu chứng. Điều này rõ ràng là do phân huỷ tế bào B tuỵ và gây ra tăng insulin huyết cấp và hạ đường huyết, tiếp theo sau là giảm insulin và tăng đường huyết và sự tăng này đôi khi dai dẳng. Cần dùng glucose đường tĩnh mạch trong thời gian sử dụng pentamidin và trong giai đoạn tiếp ngay sau đó để phòng ngừa và làm mất các triệu chứng hạ đường huyết. Tiếp theo liệu trình điều trị đầy đủ bằng pentamidin, cần theo dõi glucose máu lúc đói hay glycohemoglobin sau đó để đánh giá phạm vi phục hồi tế bào B tuỵ hoặc di chứng tổn thương.

Các bất thường về lipid 11

BS. Robert B.Baron
BS. Lê Bích Thủy

Các bất thường về lipid là quan trọng đối với bác sĩ lâm sàng chính là vì mối liên hệ của chúng với bệnh xơ vữa mạch máu, nhất là bệnh tim do mạch vành. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy giảm mức cholesterol cao trong máu làm giảm tỉ lệ bệnh tim do mạch vành và điều này đã tạo ra động lực cho các chiến dịch toàn quốc làm giảm nồng độ cholesterol huyết thanh. Đối với các bệnh nhân có bệnh tim mạch đã biết (phòng ngừa cấp 2), giảm cholesterol có các lợi ích rõ ràng bao gồm cả việc làm giảm tỷ lệ tử vong toàn phần ở cả nam và nữ và ở cả trên bệnh nhân tuổi trung niên lẫn bệnh nhân cao tuổi. Tuy nhiên trong số bệnh nhân không bị bệnh tim mạch (phòng ngừa cấp 1), dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên sẽ ít có tính kết luận. Một thử nghiệm như vậy từ Scotland đã chỉ cho thấy tác dụng có lợi đối với tỷ lệ chết do bệnh tim và tỷ lệ chết do tất cả các nguyên nhân ở nam giới tuổi trung niên. Các tác dụng của việc hạ thấp cholesterol lên tỷ lệ chết toàn bộ ở nữ giới, nam giới trẻ tuổi và ở người già vẫn chưa được nghiên cứu một cách có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, các công thức điều trị đã được thiết kế để hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng lựa chọn bệnh nhân để điều trị hạ thấp cholesterol dựa trên các nồng độ lipid và nguy cơ chung phát triển bệnh tim mạch của họ

LIPID VÀ LIPOPROTEIN

Hai loại lipid chính trong máu là cholesterol và triglycerid. Chúng được mang trong các phân tử lipoprotein và các túi hình cầu cũng chứa cả các protein được biết đến như là các apoprotein. Cholesterol là thành phần cơ bản của tất cả màng tế bào động vật và hình thành nên trụ cột của các hormon steroid và các acid mật; triglycerid quan trọng đối với sự chuyển đổi năng lượng từ thức ăn vào trong các tế bào. Tại sao lipid lại bị lắng đọng trong các thành mạch của các động mạch cỡ lớn và cỡ trung bình - một sự kiện với các hậu quả tiềm tàng đe doạ tính mạng - thì vẫn còn chưa rõ.

Các lipoprotein được phân loại dựa theo tỷ trọng của chúng. Tỷ trọng được xác định bởi số lượng các triglycerid (làm cho tỷ lệ của chúng thấp hơn) và các apoprotein (có tác dụng gây lắng đọng). Các hạt tỷ trọng thấp nhất được biết đến như là các vi thể nhũ trấp (chylomicron), bình thường được tìm thấy trong máu chỉ sau khi ăn thức ăn có chứa mỡ. Các vi thể nhũ trấp nổi lên như một lớp kem khi huyết thanh ở trong trạng thái không đói. Các lipoprotein khác lơ lửng trong huyết thanh và phải được tách bằng phương pháp li tâm. Dòng các hạt tỉ trọng cao nhất chứa chủ yếu các apoprotein và cholesterol được gọi là các lipoprotein tỷ trọng cao (high-density lipoprotein - HDL). Các lipoprotein tỷ trọng thấp (low - density lipoprotein - LDL) có tỷ trọng thấp hơn chút ít. Nhiều nhất là các lipoprotein có tỷ trọng rất thấp (very - low - density lipoprotein - VLDL), chứa chủ yếu là các triglycerid. Trong huyết thanh đói, hầu hết cholesterol được mang trong các hạt LDL và do đó được xem như là cholesterol LDL; hầu hết triglycerid được thấy trong các hạt VLDL. Các apoprotein đặc hiệu được đi kèm với mỗi nhóm lipoprotein

Các chylomicron được hình thành ở ruột, di chuyển qua tĩnh mạch cửa vào trong gan và qua ống ngực vào trong tuần hoàn. Bình thường chúng được chuyển hoá hoàn toàn, chuyển đổi năng lượng từ thức ăn vào trong các tế bào cơ và tế bào mỡ. Gan sản xuất ra các hạt VLDL từ các kho mỡ và carbohydrat của nó. Các hạt VLDL chuyển triglycerid đến các tế bào; sau khi mất đi vừa đủ, rốt cuộc chúng trở thành các hạt LDL cung cấp cholesterol theo các nhu cầu của tế bào. Gan nhặt các hạt LDL thừa và cholesterol mà chúng có khi đó được bài tiết vào trong mật. Các hạt HDL được hình thành trong gan, ruột và dường như làm thuận lợi cho sự chuyển đổi các apoprotein trong số các lipoprotein. Chúng cũng góp phần đảo nghịch sự chuyển cholesterol, hoặc bằng cách chuyển đổi cholesterol sang các lipoprotein khác hoặc trực tiếp chuyển đến gan.

CÁC LIPOPROTEIN VÀ BỆNH SINH CỦA BỆNH XƠ VỮA

Các mảng xơ vữa được tìm thấy trong các thành động mạch của bệnh nhân bị xơ vữa động mạch có chứa các lượng lớn cholesterol, cung cấp một đầu mối rằng cholesterol huyết thanh có thể là một yếu tố quan trọng trong sự phát triển của các mảng xơ vữa. Các nghiên cứu dịch tễ học đã xác định rõ ràng rằng nồng độ cholesterol LDL càng cao thì nguy cơ bệnh tim do xơ

vừa càng lớn và ngược lại, nồng độ cholesterol HDL càng cao, nguy cơ bệnh tim do mạch vành càng thấp. Điều này là có thực ở cả nam và nữ, ở các dân tộc và chủng tộc khác và ở tất cả các lứa tuổi trưởng thành. Bởi hầu hết các cholesterol huyết thanh là cholesterol LDL, nên nồng độ cholesterol toàn phần cao cũng đi kèm với một nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành tăng cao. Những nam giới tuổi trung niên có nồng độ cholesterol cao gấp 5 lần so với mức bình thường của độ tuổi (khoảng trên 230 mg/dl) thì nguy cơ chết do mạch vành trước tuổi 65 là khoảng 11%; còn những nam giới có nồng độ cholesterol thấp hơn 5 lần so với mức bình thường (khoảng dưới 170 mg/dl) thì nguy cơ chỉ còn 3%. Chết vì bệnh tim do mạch vành trước tuổi 65 ít gặp hơn ở phụ nữ, với các nguy cơ tương đương thì khoảng 1/3 nguy cơ của nam giới . Theo như con số xấp xỉ tổng quát ở nam giới thì cứ tăng cholesterol 10 mg/dl (hay cholesterol LDL) thì nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành tăng khoảng 10%; HDL cứ tăng khoảng 5 mg/dl thì nguy cơ sẽ giảm khoảng 10%. Ảnh hưởng của cholesterol HDL ở phụ nữ lớn hơn, trái lại các tác dụng của cholesterol toàn phần và LDL lại nhỏ hơn. Tất cả các mối quan hệ này có khuynh hướng giảm theo tuổi.

Cơ chế chính xác mà nhờ đó các hạt LDL gây hình thành các mảng xơ vữa hay các cách mà nhờ đó bảo vệ chống lại sự hình thành của chúng vẫn còn chưa biết rõ. Mô hình đơn giản của LDL mang choleterol vào trong các thành của động mạch, với HDL dọn dẹp nó, hay được sử dụng như là một ký ức hơn là sự hiện diện của cái được biết. Nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng các hạt LDL bị oxy hoá (một tiến trình xảy ra tự nhiên) có thể là tác nhân đặc biệt gây bệnh xơ vữa. Các receptor trên bề mặt của các đại thực bào trong các mảng xơ vữa kết gắn và tích luỹ LDL đã bị oxy hoá. Sự hình thành các kháng thể LDL đã bị oxy hoá cũng có thể đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành các mảng xơ vữa. Do đó, vai trò của các chất chống oxy hoá, chẳng hạn như vitamin C, E và betacaroten trong ngừa và điều trị bệnh xơ vữa ngày càng được chú ý. Bản thân kích thước các phân tử LDL cũng có thể ảnh hưởng đến sự tạo thành vữa mạch của nó. Ở cùng nồng độ LDL những người có số lượng lớn các hạt nhỏ dường như có nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành cao hơn.

Mối liên hệ của cholesterol VLDL với sự tạo vữa mạch là ít chắc chắn hơn. Có lẽ số lượng hoặc kích thước hoặc phân typ các hạt VLDL trong huyết thanh là quan trọng chứ không phải là số lượng toàn phần trong huyết thanh. Hơn nữa, nồng độ HDL và VLDL có mối tương quan đảo nghịch.

Bệnh nhân có nồng độ VLDL cao dường như có nồng độ HDL thấp và do đó có một nguy cơ tăng đối với bệnh tim do mạch vành chỉ vì mỗi lý do này.

Một vài rối loạn về gen sẽ đem đến sự hiểu biết thấu đáo trong sinh bệnh học các bệnh có liên quan đến lipid. Rối loạn quan trọng nhất nhưng may mắn ít gặp ở cá thể có đồng hợp tử (khoảng 1/1.000.000) là một tình trạng mà trong đó các receptor bề mặt tế bào dành cho phân tử LDL không có hoặc bị thiếu hụt. Rối loạn này cũng được biết đến như là chứng tăng cholesterol huyết có tính gia đình. Rối loạn này sẽ làm giảm khả năng chuyển hoá các hạt LDL dẫn đến nồng độ LDL cao và xơ vữa sớm. Người bệnh có hai gen bất thường (đồng hợp tử) có nồng độ LDL rất cao, có thể gấp 8 lần bình thường và có thể có biểu hiện xơ vữa mạch ngay khi còn nhỏ. Các cá thể đồng hợp tử này có thể phải đôi hỏi phải cấy ghép gan để chỉnh lại các bất thường nặng về lipid. Người bệnh chỉ có một gen khiếm khuyết (dị hợp tử) có nồng độ LDL gấp đôi so với bình thường; người có rối loạn này thường có biểu hiện bệnh tim do mạch vành ở độ tuổi 30 hoặc 40.

Tình trạng ít gặp khác được đặc trưng bởi một bất thường về enzym, đó là lipoprotein lipase, một enzym có tác dụng làm cho các mô ngoại biên (các tế bào cơ và mỡ chẳng hạn) có thể nhặt triglycerid từ các vi thể nhũ trấp và các hạt VLDL.Người bệnh có rối loạn này (là một trong các nguyên nhân gây tăng cholesterol máu gia đình) có nồng độ triglycerid tăng đáng kể và thường biểu hiện bằng các đợt viêm tuy và có gan lách to từ khi còn nhỏ.

Một vài bất thường về gen khác trong chuyển hoá lipid thường được gọi tên theo sự bất thường xuất hiện khi điện di huyết thanh (ví dụ rối loạn betalipoprotein huyết) hoặc từ các kết hợp đặc biệt của các bất thường lipid mà xuất hiện trong các gia đình (ví dụ tăng lipid máu phối hợp với yếu tố gia đình). Các thể bệnh này rất quan trọng đối với bác sĩ lâm sàng bởi vì chúng nhấn mạnh tính cần thiết phải sàng lọc các thành viên trong gia đình người bệnh có các rối loạn lipid nặng. Một số bệnh nhân này có các bất thường trong quá trình sản xuất các apoprotein khác nhau, chẳng hạn như tăng cao nồng độ apoprotein B và các lipoprotein liên kết của nó, LDL và VLDL, hoặc giảm sự sản xuất apoprotein A II và hạt liên kết HDL của nó.

CÁC PHÂN ĐOẠN LIPID VÀ NGUY CƠ MẮC BỆNH MẠCH VÀNH

Trong huyết thanh lúc đói, cholesterol chủ yếu được vận chuyển trên 3 lipoprotein khác nhau là các phân tử VLDL, LDL và HDL. Cholesterol toàn phần bằng tổng số của 3 thành phần trên.

Cholesterol toàn phần = Cholesterol HDL + Cholesterol VLDL + Cholesterol LDL.

Hầu hết các xét nghiệm cận lâm sàng là để xác định cholesterol toàn phần, triglycerid toàn phần, và số lượng cholesterol tìm thấy ở phân đoạn HDL dễ bị kết tủa trong huyết thanh. Phần lớn triglycerid được tìm thấy trong các hạt VLDL. Các hạt VLDL có chứa triglycerid có trọng lượng gấp khoảng 5 lần cholesterol. Do đó, số lượng các cholesterol tìm thấy trong phân đoạn VLDL có thể ước tính được bằng cách chia triglycerid cho 5 .

$$\text{Cholesterol VLDL} = \frac{\text{Triglycerid}}{5}$$

Đo nồng độ triglycerid được sử dụng như là một đại diện cho số lượng của VLDL, do đó công thức này chỉ có giá trị ở các mẫu đói. Hơn nữa, nó chỉ có hiệu lực khi nồng độ triglycerid nhỏ hơn 400-500mg/dl.Ở các nồng độ triglycerid cao hơn (như trong trường hợp khi huyết thanh xuất hiện tăng lipid huyết), có thể xác định nồng độ cholesterol LDL và VLDL sau khi làm siêu li tâm.

Cholesterol toàn phần ổn định ở mức vừa phải trên mọi thời gian; tuy nhiên số lượng HDL và nhất là triglycerid lại có thể biến thiên đáng kể bởi sai số phân tích trong phòng thí nghiệm và cũng bởi sự biến thiên sinh học của nồng độ lipid trên một người bệnh. Do đó nên luôn luôn xác định LDL bằng giá trị trung bình của ít nhất hai thông số xác định; nếu hai thông số được ước tính này chênh nhau hơn 10%, thì nên phải có một ước lượng lipid thứ ba.

$$\text{Cholesterol LDL} = \text{Cholesterol toàn phần} - \text{cholesterol HDL} - \frac{\text{triglycerid}}{5}$$

Khi sử dụng các đơn vị SI (mà đo lường lipid bằng các phân tử hơn là bằng trọng lượng) công thức sẽ trở thành:

$$\text{Cholesterol LDL} = \text{cholesterol toàn phần (mmol/l)} - \text{cholesterol HDL (mmol/l)} - \frac{\text{triglycerid (mmol/l)}}{2{,}2}$$

Hiểu về các mối liên hệ của các phân đoạn lipid khác nhau sẽ làm cho sự hiểu biết về các nguy cơ mạch vành có liên quan đến lipid trên một người bệnh được tinh tế và chính xác về mặt lâm sàng hơn là chỉ đơn thuần biết về nồng độ cholesterol toàn phần. Hai người có cùng lượng cholesterol toàn

phần là 275 mg/dl có thể có các số lượng các lipid rất khác nhau. Một người có thể có cholesterol HDL là 110 mg/dl, triglycerid là 150 mg/dl, cholesterol LDL theo ước tính là 135 mg/dl; còn người kia lại có cholesterol HDL là 25 mg/dl, triglycerid là 200 mg/dl và cholesterol LDL là 210 mg/dl. Với tất cả các yếu tố nguy cơ khác đều bằng nhau thì bệnh nhân thứ hai sẽ có nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành cao hơn gấp 10 lần bệnh nhân đầu. Bởi vì nồng độ cholesterol HDL cao hay gặp ở phụ nữ nên nhiều phụ nữ có nồng độ cholesterol toàn phần cao vẫn có các thành phần lipid đầy khả quan. Do đó, sự đánh giá các phân đoạn lipid là cần thiết trước điều trị tăng cholesterol máu ở mỗi cá thể khác nhau và nó là một việc làm ban đầu.

Một số tác giả sử dụng tỷ lệ cholesterol toàn phần /cholesterol HDL như là một chỉ thị của nguy cơ mắc bệnh mạch vành có liên quan đến lipid: tỷ lệ này càng thấp thì càng tốt (sử dụng ví dụ ở đoạn trên, bệnh nhân thứ nhất có tỷ lệ là 275/210 = 2,5, trong khi đó bệnh nhân thứ hai có tỷ lệ ít khả quan hơn rất nhiều là 275/25 =11). Trong khi phương pháp định lượng tổng tiện lợi về mặt trực giác thì đánh giá bằng tỷ lệ lại có thể che đậy đi thông tin quan trọng tiềm tàng nào đó (cholesterol toàn phần là 300 mg/dl và HDL là 60 mg/dl cho tỷ lệ bằng với tỷ lệ cholesterol toàn phần là 150 mg/dl và HDL là 30 mg/dl). Hơn nữa các sai sót trong định lượng cholesterol HDL hay gặp trong bất kỳ phòng thi nghiệm nào và do đó tỷ lệ cholesterol toàn phần/ cholesterol HDL lại làm khuếch đại tầm quan trọng của chúng.

Không có giới hạn "bình thường" cho lipid huyết thanh. Các giá trị của cholesterol ở người châu Âu cao hơn người châu Á khoảng 20% và gần 5% trong số người trưởng thành ở châu Âu có cholesterol vượt quá 300 mg/dl. Khoảng 10% người trưởng thành có nồng độ cholesterol HDL cao hơn 200 mg/dl. Nhìn chung nồng độ cholesterol toàn phần và LDL tăng theo tuổi.

Giảm nồng độ cholesterol gặp trên bệnh nhân bị bệnh cấp tính. Do đó việc định lượng nồng độ lipid ở một người bệnh hay bệnh nhân đã nhập viện là rất ít khi thoả đáng ngoại trừ nồng độ triglycerid huyết thanh đáng kể trên bệnh nhân bị viêm tuỵ. Nồng độ cholesterol (thậm trí ngay cả khi được diễn đạt như một con số phần trăm khớp với tuổi chẳng hạn như 20%) không giữ được hằng định theo thời gian nhất là từ tuổi thơ qua lứa tuổi vị thành niên và đến tuổi trưởng thành. Do đó, trẻ em và người trưởng thành trẻ tuổi có nồng độ cholesterol tương đối cao có thể có nồng độ thấp hơn ở giai đoạn sau của cuộc đời, ngược lại người có nồng độ cholesterol thấp có thể trong giai đoạn sau của cuộc đời lại có nồng độ cao hơn.

TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ CỦA VIỆC LÀM GIẢM CHOLESTEROL

Hầu hết các nghiên cứu về tác dụng của việc làm giảm cholesterol đã phân biệt giữa phòng ngừa cấp 1 (điều trị cholesterol máu cao ở những người không mắc bệnh tim do mạch vành) với tác dụng phòng ngừa cấp 2 (điều trị bệnh nhân có biểu hiện bệnh tim do mạch vành). Sự khác biệt là ở chỗ các thử nghiệm phòng ngừa cấp 1 ở các đối tượng khoẻ mạnh có tỷ lệ bệnh mạch vành tương đối thấp nhưng lại có các nguyên nhân mắc bệnh và tử vong khác là phổ biến. Các thử nghiệm phòng ngừa cấp 2, với bệnh nhân có tỷ lệ mắc bệnh mạch vành theo sau khá cao nhưng các nguyên nhân mắc bệnh khác lại tương đối không đáng kể.

Một vài thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng việc làm giảm nồng độ cholesterol ở nam trung niên khoẻ mạnh không mắc bệnh tim do mạch vành (phòng ngừa cấp 1) sẽ làm giảm nguy cơ của họ và sự giảm nguy cơ là cân xứng với sự giảm cholesterol LDL và sự tăng cholesterol HDL. Số lượng bệnh nhân trong các nhóm điều trị có ý nghĩa thống kê và các mức độ giảm tỷ lệ nhồi máu cơ tim, giảm các trường hợp đau thắt ngực mới, giảm nhu cầu phải tiến hành phương pháp thông động mạch vành là có ý nghĩa quan trọng về mặt lâm sàng. Một nghiên cứu ở miền Tây của Scotland đã cho thấy rằng nam trung niên được điều trị bằng pravastatin có tỷ lệ mắc nhồi máu cơ tim giảm 31% so với nhóm dùng thuốc vờ. Tuy nhiên, với hầu hết các can thiệp phòng ngừa cấp 1, số lượng các bệnh nhân khoẻ mạnh cần được điều trị để phòng ngừa một sự kiện đơn lẻ phải lớn; chẳng hạn đối với việc hạ thấp cholesterol thì cần phải điều trị hơn 600 bệnh nhân trong vài năm để ngăn ngừa tử vong chỉ do mạch vành hoặc 5 - 6 biến cố mạch vành khác không đe doạ tính mạng.

Các nghiên cứu phòng ngừa cấp 1 chỉ ra ảnh hưởng ít hằng định của việc làm giảm cholesterol lên tỷ lệ tử vong toàn bộ. Mặc dù nghiên cứu ở miền Tây Scotland cho thấy tỷ lệ chết toàn bộ giảm 22% và dường như có ý nghĩa thống kê ($p = 0,051$), song các kết quả tổng hợp của các nghiên cứu phòng ngừa cấp 1 trước đó lại chỉ ra một sự tăng nhỏ trong tỷ lệ chết toàn bộ (không có ý nghĩa thống kê).

Trên các bệnh nhân đã có sẵn bệnh tim do mạch vành, các lợi ích thực của việc hạ thấp cholesterol là rõ ràng hơn, với sự giảm mức độ tiến triển xơ vữa mạch vành, các biến cố mạch vành sau đó ít hơn, tỷ lệ chết do mạch vành thấp hơn và giảm tỷ lệ chết do tất cả các nguyên nhân khác. Một thử nghiệm lâm sàng từ Scandinavia sử dụng simvastatin đã cho thấy tỷ lệ tử

vong toàn bộ giảm 30% (và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch vành giảm 42%) ở nhóm điều trị gồm nam và nữ có bệnh tim do mạch vành đã được phát hiện. Các ngoại trừ quan trọng trong số các điều trị có sẵn hiện hành là các dẫn xuất của các acid fibric (clofibrat và gemfibrozil), đã không được chỉ ra là có các ích lợi trong phòng ngừa cấp 2 của bệnh tim do mạch vành . Các nghiên cứu cũng đã cho thấy việc làm giảm tích cực cholesterol đem lại sự thoái lui các mảng xơ vữa ở một số bệnh nhân, làm giảm sự tiến triển của các mảng xơ vữa ở các mảng ghép tĩnh mạch hiển và có thể làm chậm hoặc đảo ngược quá trình xơ vữa động mạch cảnh. Một hậu phân tích gần đây chỉ ra rằng tác dụng làm chậm hoặc đảo ngược này sẽ làm giảm đáng kể các trường hợp đột quỵ.

Sự chênh lệch rõ ràng trong kết quả giữa các nghiên cứu phòng ngừa cấp 1 và cấp 2 sẽ làm nổi bật một vài điểm quan trọng. (1) Các lợi ích và tác dụng đối nghịch của việc hạ thấp cholesterol dường như đặc hiệu với mỗi loại thuốc; bác sĩ lâm sàng không thể cho rằng các tác dụng sẽ khái quát hoá các nhóm thuốc khác. (2) Các lợi ích thực thu được từ việc hạ thấp cholesterol tuỳ thuộc vào bệnh lý nền của bệnh tim do mạch vành và của bệnh khác. Trên những bệnh nhân với biểu hiện xơ vữa mạch, tỷ lệ mắc và tỷ lệ chết đi kèm với tim do mạch vành là có thể hữu hiệu hơn ngay cả khi chúng không có tác dụng - hoặc thậm trí còn có tác dụng có hại nhẹ - trên các bệnh khác. (3) Chúng ta không biết hết các tác dụng của việc hạ thấp cholesterol ở phụ nữ và trên nam giới nhiều tuổi hơn cũng như trên nam giới trẻ tuổi.

CÁC BỆNH LÝ THỨ PHÁT ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHUYỂN HOÁ LIPID

Một vài yếu tố bao gồm cả thuốc có thể ảnh hưởng đến các lipid huyết thanh (bảng 11-1). Các yếu tố này quan trọng vì hai lý do: (1) nồng độ lipid bất thường (hoặc các biến đổi về nồng độ) có thể là dấu hiệu hiện diện của một số bệnh lý ảnh hưởng đến chuyển hoá lipid, và (2) sự hiệu chỉnh bệnh lý nền có thể tránh được sự cần thiết phải điều trị một số rối loạn lipid rõ ràng. Đái tháo đường và sử dụng rượu là hai tình trạng đặc biệt hay đi kèm với nồng độ triglycerid cao mà nồng độ này sẽ giảm khi có các cải thiện trong việc kiểm soát đường huyết hoặc giảm mức độ sử dụng rượu. Do đó, các nguyên nhân thứ phát của tăng lipid máu phải được xem xét trên từng người bệnh có rối loạn lipid trước khi bắt đầu điều trị hạ thấp lipid. Trong hầu hết các trường hợp, không cần thiết phải xét nghiệm đặc hiệu: bệnh sử và khám thực thể là đủ. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng việc tiến hành sàng lọc nhược năng tuyến giáp trên các bệnh nhân có tăng lipid máu lại có hiệu quả kinh tế.

CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Hầu hết các bệnh nhân với nồng độ cholesterol cao sẽ không có các triệu chứng hoặc các dấu hiệu đặc hiệu. Phần lớn bệnh nhân có bất thường lipid được phát hiện bằng xét nghiệm, xét nghiệm này hoặc giống như phần công công việc thực hiện cho cho một bệnh nhân mắc bệnh tim mạch hoặc giống như là một phần của một chiến dịch phòng ngừa bệnh, hoặc trong là phần xét nghiệm hoá học thông thường. Khi nồng độ các vi thể nhũ trấp hoặc các hạt VLDL rất cao sẽ dẫn đến hình thành bệnh **u vàng phát ban** (có các sẩn đỏ, hay gặp nhất ở mông). Khi nồng độ LDL cao sẽ dẫn đến **u vàng gân** ở các gân nào đó (gân Achilles, gân xương bánh chè, gân mu bàn tay). Các u vàng này thường chỉ ra một trong số các tình trạng nền có tăng lipid di truyền. **Tăng lipid huyết võng mạc** (các mạch máu có màu kem ở đáy mắt) gặp trong trường hợp có nồng độ triglycerid máu tăng cao quá mức.

Bảng 11-1. Các nguyên nhân thứ phát của các bất thường lipid

Nguyên nhân	Bất thường lipid đi kèm
Béo phì	Tăng triglycerid, giảm cholesterol HDL
Phong cách sống ngồi yên một chỗ	Cholesterol HDL giảm
Đái tháo đường	Tăng triglycerrid, tăng cholesterol toàn phần
Uống rượu	Tăng triglycerid, tăng cholesterol toàn phần
Nhược giáp	Tăng cholesterol toàn phần
Cường giáp	Giảm cholesterol toàn phần
Hội chứng thận hư	Tăng cholesterol toàn phần
Suy thận mạn tính	Tăng cholesterol toàn phần, tăng triglycerid
Bệnh gan (xơ gan)	Giảm cholesterol toàn phần
Bệnh gan tắc nghẽn	Tăng cholesterol toàn phần
Bệnh ác tính	Giảm cholesterol toàn phần
Bệnh Cushing (hoặc sử dụng steroid)	Tăng cholesterol toàn phần
Dùng các thuốc tránh thai uống	Tăng triglycerid, tăng cholesterol toàn phần
Dùng các thuốc bài niệu(1)	Tăng cholesterol toàn phần, tăng triglycerid
Các thuốc chẹn beta (2)	Tăng cholesterol toàn phần, giảm HDL

(1) Chỉ có các tác dụng ngắn

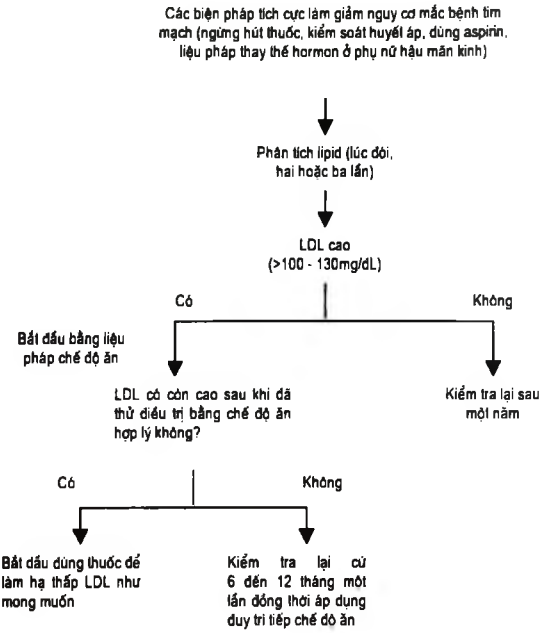
(2) Các thuốc chẹn beta với hoạt động bên trong, tác dụng giống thần kinh giao cảm, chẳng hạn như pindolol và acebutolol, không ảnh hưởng đến các nồng độ lipid.

SÀNG LỌC CHOLESTEROL MÁU CAO

Tất cả các bệnh nhân có bệnh tim mạch - dù là có biểu hiện (ví dụ: đau thắt ngực, tập tễnh cách hồi) hoặc không triệu chứng (sóng Q, tiếng ở động mạch đùi) đều nên phải sàng lọc để phát hiện tăng lipid (hình 11-1); ngoại lệ duy nhất sẽ là những bệnh nhân mà ở họ việc hạ thấp lipid không được chỉ định hoặc không phải là mong muốn thoả đáng do các nguyên nhân khác. Nhóm các bệnh nhân đã có biểu hiện xơ vữa mạch sẽ có nguy cơ cao nhất phải chịu đựng các biểu hiện thêm trong tương lai gần và do đó họ thu được nhiều lợi ích nhất khi giảm lipid máu. Các biện pháp giảm nguy cơ thêm đối với bệnh xơ vữa mạch đã được thảo luận trong trong chương 9, tập I; giảm lipid sẽ chỉ ra một phương diện của một chương trình làm giảm sự tiến triển và các ảnh hưởng của bệnh.

Thêm vào ở người bệnh tim mạch là tỷ lệ hiện mắc cao các bất thường nền của lipid, do đó xét nghiệm lipid đầy đủ (cholesterol toàn phần, cholesterol HDL và triglycerid) sau một đêm nhịn đói phải được làm và xem như là một test sàng lọc. Khi nồng độ cholesterol LDL cao, phải định lượng nhắc lại ít nhất là một lần nữa. Các điều trị đặc hiệu đối với tăng nồng độ cholesterol được thảo luận ở dưới. Mục đích của điều trị là để hạ thấp xuống dưới 100 mg/dl. Nếu mục đích của điều trị không đạt được thì bác sĩ lâm sàng cũng nên ghi nhận rằng bất cứ sự giảm LDL nào cũng đều tốt hơn là không giảm. Thậm trí việc điều trị cholesterol LDL chỉ tăng nhẹ cũng sẽ có ích về mặt lâm sàng. Nghiên cứu về cholesterol và biến cố tái phát đã cho thấy rằng ngay cả ở những người mà với nồng độ cholesterol LDL "bình thường" (<175 mg/dl) thì cũng đã có một sự giảm có ý nghĩa thống kê tỷ lệ mắc tim do mạch vành nguy hiểm đến tính mạng và giảm nhồi máu cơ tim tái phát khi nồng độ LDL giảm dưới 100 mg/dl và mức độ giảm đó là 24%.

Chiến dịch sàng lọc và điều trị tốt nhất cho những người bệnh còn lại không có bệnh tim mạch do xơ vữa vẫn còn chưa rõ ràng. Một và công thức đã được phát triển để hướng dẫn bác sĩ lâm sàng đưa ra các quyết định điều trị. Tuy nhiên, bác sĩ lâm sàng phải cụ thể hoá các quyết định xử trí cho từng người bệnh để xác định lợi ích, nguy cơ tiêm tàng, giá thành và các ưu tiên của người bệnh đối với điều trị hạ thấp cholesterol.



Hình 11-1. Công thức hướng dẫn việc sàng lọc và xử trí những bệnh nhân có bệnh tim mạch đã biết. Các điểm mấu chốt và các mục đích của điều trị được thảo luận trong các phần của bài.

Mặc dù chương trình giáo dục quốc gia về cholesterol khuyên nên sàng lọc tất cả người trưởng thành tuổi 20 hoặc lớn hơn để phát hiện tăng cholesterol máu, song các trường đại học y ở Mỹ và các đơn vị tác chiến đặc biệt cung cấp dịch vụ phòng ngừa của liên bang lại hướng dẫn là nên bắt đầu sàng lọc ở tuổi 35 với nam giới và tuổi 45 với nữ giới nếu như không có tiền sử gia đình hoặc các dấu hiệu thực thể hướng đến một rối loạn di truyền.

Chiến dịch này tập trung vào việc sàng lọc cholesterol ở những người mà có nguy cơ cận kề nhất với bệnh động mạch vành và nó làm tăng tính hiệu quả về chi phí của việc sàng lọc.

Những người không có bệnh tim mạch có thể được xếp hạng theo các yếu tố nguy cơ như đã được xác định bởi Chương trình giáo dục quốc gia về cholesterol (hình 11-2). Những người có hai hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được xem như có nguy cơ gần với bệnh động mạch vành và những người có ít hơn hai yếu tố nguy cơ sẽ có nguy cơ thấp. Các yếu tố nguy cơ bao gồm tuổi và giới (nam ở tuổi 45 hoặc cao hơn, nữ ở tuổi 55 hoặc cao hơn); hoặc tiền sử gia đình mắc bệnh tim do mạch vành sớm (nhồi máu cơ tim hoặc tử vong đột ngột do tim trước tuổi 55 ở người anh hoặc em trai hoặc trước tuổi 65 ở người chị hoặc em gái); tăng huyết áp (dù đã được điều trị hay chưa được điều trị); hiện tại đang hút thuốc (10 điếu hoặc nhiều hơn trong một ngày); đái tháo đường (đã được điều trị hoặc chưa điều trị); và cholesterol HDL thấp (< 35 mg/dl). Vì cholesterol HDL có tác dụng bảo vệ chống lại bệnh tim do mạch vành, nên yếu tố nguy cơ được giảm đi khi nồng độ HDL lớn hơn 60 mg/dl. Các công thức mới hơn đã được đề xuất nhằm cải thiện hơn nữa sự phân loại nguy cơ. Nhấn mạnh tầm quan trọng hơn nữa về tuổi tác có thể cải thiện sự phân biệt giữa những người trưởng thành có nguy cơ cao và thấp.

Một vài chiến dịch nhằm có được sự đánh giá ban đầu về cholesterol đã được đề xuất, bao gồm (1) chỉ định lượng cholesterol toàn phần, (2) định lượng cholesterol toàn phần và cholesterol HDL, hoặc (3) chỉ định lượng cholesterol HDL và cholesterol LDL. Mỗi một chiến dịch đều có thể chấp nhận được chừng nào mà tất cả các quyết định điều trị đều dựa vào các nồng độ LDL và HDL. Chiến dịch chỉ định lượng cholesterol toàn phần là ít tốn kém nhất và thoả đáng với những người có nguy cơ thấp; những người có cholesterol toàn phần trên 200 mg/dl thì nên được đánh giá lại bằng định lượng cholesterol LDL và HDL lúc đói. Định lượng cholesterol toàn phần và cholesterol HDL sẽ cho phép đặc trưng hoá cao hơn đặc điểm của các yếu tố nguy cơ. Nhưng nếu cholesterol toàn phần trên 200 mg/dl thì vẫn đòi hỏi phải có sự đánh giá lại. Định lượng cholesterol LDL và HDL ban đầu ít khi có thể đưa đến thông tin và phân loại nhầm cho người bệnh và nó là chiến dịch được nhiều bác sĩ lâm sàng ưa thích.

Các quyết định điều trị được dựa trên cholesterol LDL và yếu tố nguy cơ của người bệnh (bao gồm cả nồng độ cholesterol HDL). Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ gần (hai hoặc nhiều yếu tố nguy cơ) được lựa chọn để điều trị

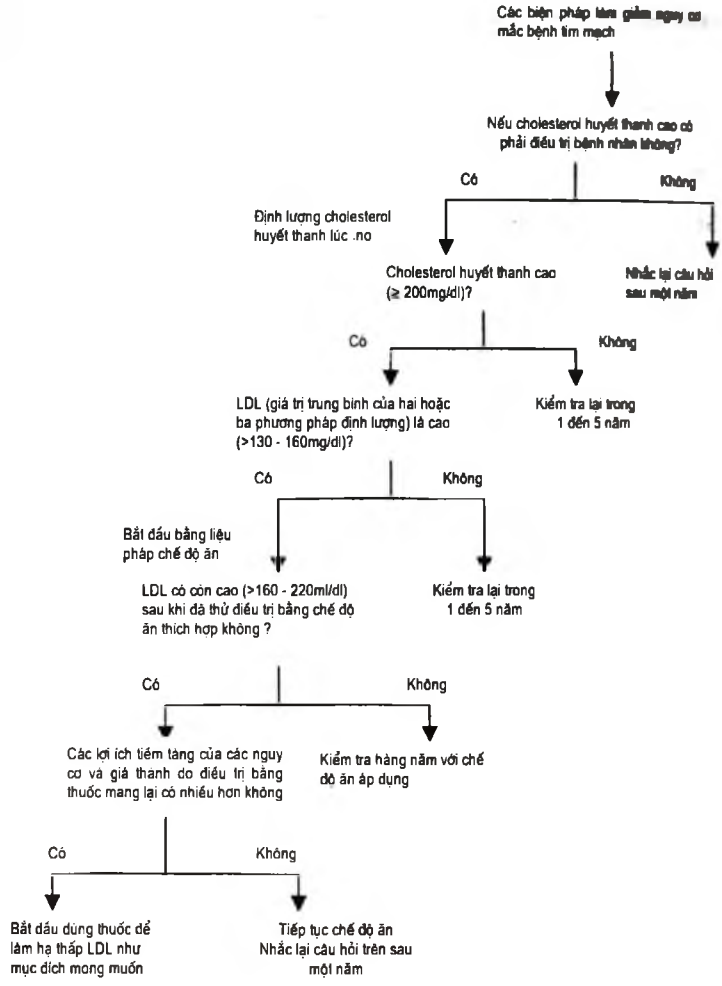
bằng chế độ ăn nếu cholesterol LDL lớn hơn 130 mg/dl và điều trị bằng thuốc khi LDL lớn hơn 160 mg/dl. Các cá thể có nguy cơ thấp sẽ được lựa chọn để điều trị bằng chế độ ăn nếu cholesterol LDL lớn hơn 160 mg/dl và điều trị bằng thuốc khi LDL lớn hơn 190 mg/dl. Các cá thể trẻ tuổi (nam dưới 35 tuổi và nữ dưới 45 tuổi) chỉ điều trị bằng thuốc khi cholesterol LDL lớn hơn hoặc bằng 220 mg/dl.

Sàng lọc ở nữ giới

Các hướng dẫn sàng lọc và điều trị trước đây, dựa chủ yếu vào nồng độ cholesterol LDL, được thiết kế cho cả bệnh nhân nam và nữ. Song các nghiên cứu quan sát cho thấy rằng cholesterol HDL thấp là một yếu tố nguy cơ đối với bệnh tim do mạch vành quan trọng hơn cả cholesterol LDL cao. Tuy nhiên, hậu phân tích các thử nghiệm lâm sàng bao gồm phụ nữ bị bệnh tim mạch đã biết, chỉ ra rằng các thuốc mà chủ yếu làm hạ thấp cholesterol LDL sẽ ngăn ngừa nhồi máu cơ tim tái phát ở phụ nữ. Ở đây không có đủ bằng chứng thử nghiệm lâm sàng để khẳng định tác dụng tương tự của điều trị hạ thấp LDL trên phụ nữ không có bằng chứng của bệnh tim do mạch vành. Mặc dù hầu hết các chuyên gia đều khuyên nên áp dụng các chỉ dẫn phòng ngừa cấp 1 giống nhau cho cả phụ nữ cũng như đối với nam giới, song các bác sĩ lâm sàng phải ý thức được tính không chắc chắn trong phạm vi này.

Sàng lọc ở bệnh nhân cao tuổi

Hậu phân tích các chứng cớ quan sát liên quan đến cholesterol và bệnh tim do mạch vành ở người cao tuổi cho thấy rằng cholesterol không còn là yếu tố nguy cơ nữa đối với bệnh tim do mạch vành ở người trên 75 tuổi. Các thử nghiệm lâm sàng rất hiếm khi nhằm vào nhóm này. Mặc dù chương trình giáo dục quốc gia về cholesterol đã khuyên tiếp tục điều trị ở người cao tuổi song nhiều bác sĩ lâm sàng lại thích ngừng sàng lọc và điều trị bệnh nhân 75 tuổi hoặc hơn mà không có bệnh tim do mạch vành. Với bệnh nhân từ 75 tuổi trở lên mà có bệnh tim do mạch vành thì việc điều trị hạ thấp LDL có thể tiếp tục như đã được khuyên đối với người bệnh trẻ tuổi hơn bị bệnh này. Các quyết định tiếp tục điều trị sẽ dựa trên tình trạng chức năng toàn bộ, triển vọng sống, các bệnh cùng mắc đồng thời và sự ưu tiên của người bệnh và phải thiết lập được trong bối cảnh có các mục đích điều trị toàn bộ và có các quyết định cuối đời của người bệnh.



Hình 11-2. Công thức sàng lọc và xử trí những bệnh nhân không mắc bệnh tim mạch. Các điểm cốt lõi, các mục đích và các biến thiên của điều trị được thảo luận trong bài

ĐIỀU TRỊ TĂNG CHOLESTEROL LDL

Việc giảm cholesterol LDL chỉ là một phần của chương trình làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Các phương pháp khác - bao gồm ngừng hút thuốc, kiểm soát tăng huyết áp, dùng aspirin và điều trị thay thế hormon ở phụ nữ hậu mãn kinh - cũng là các phương pháp quan trọng chủ chốt. Phương pháp chưa được nghiên cứu tốt lắm song tiềm ẩn một giá trị lớn đó là làm tăng nồng độ cholesterol HDL. Một vài "các thói quen sức khoẻ" cũng có một số lợi ích. Ngừng hút thuốc chẳng hạn, sẽ làm giảm ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ gây bệnh tim mạch khác (chẳng hạn như nồng độ cholesterol tăng cao); nó cũng có thể làm tăng nồng độ cholesterol HDL. Luyện tập (và giảm cân) có thể làm giảm nồng độ cholesterol LDL và tăng nồng độ cholesterol HDL. Uống rượu vừa phải (280 - 560 mg một ngày) cũng làm tăng nồng độ HDL và dường như có một tác dụng có lợi đối với tỷ lệ mắc bệnh tim do mạch vành. Chính vì bác sĩ lâm sàng không muốn khuyên bệnh nhân sử dụng rượu, nên việc sử dụng một cách vừa phải đã không được khuyến khích.

Điều trị bằng chế độ ăn

Hầu hết các công thức điều trị đều giới thiệu phương pháp điều trị bằng chế độ ăn như là bước điều trị ban đầu cho tất cả các bệnh nhân có cholesterol cao trong máu. Thật đáng tiếc, các nghiên cứu về người trưởng thành không nhập viện đã báo cáo rằng lợi ích thu được từ các điều trị như thế chỉ làm hạ thấp cholesterol ở mức vừa phải, cholesterol LDL giảm trong phạm vi điển hình là 5 - 10%. Các kết quả từ nghiên cứu có thời gian theo dõi dài hơn cho thấy rằng sự tác động lâu dài của điều trị bằng chế độ ăn thậm trí là không đáng kể. Tuy nhiên, tác dụng của liệu pháp chế độ ăn khác nhau đáng kể giữa các cá thể. Mặc dù hầu hết các bệnh nhân có ảnh hưởng vừa phải với thay đổi về chế độ ăn, song một số bệnh nhân lại có sự giảm đáng kể cholesterol LDL và giảm tới 25 - 30% - trong khi những bệnh nhân khác lại có sự tăng quan trọng về mặt lâm sàng. Do đó, các kết quả của liệu pháp chế độ ăn phải được theo dõi kỹ lưỡng chừng khoảng 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Các chế độ ăn làm giảm cholesterol cũng có thể có ảnh hưởng biến thiên trên các phân đoạn lipid. Ví dụ, các chế độ ăn có chất béo toàn phần rất thấp hoặc có chất béo bão hoà rất thấp có thể làm hạ thấp cholesterol HDL nhiều bằng cholesterol LDL. Các biến đổi do các chế độ ăn này gây ra sẽ ảnh hưởng như thế nào đến nguy cơ mắc bệnh mạch vành thì vẫn còn chưa rõ ràng.

Một vài tiếp cận dinh dưỡng đối với liệu pháp chế độ ăn đã có sẵn ở trong bảng 11-2. Hầu hết người Mỹ hiện nay ăn một chế độ mà chất béo chiếm 35 - 40% calo. Xấp xỉ 15% là chất béo bão hoà. Lượng cholesterol trong chế độ ăn trung bình là 400 mg/ngày. Một chế độ ăn chuẩn làm hạ thấp cholesterol "bước 1" đã khuyên rằng nên giảm lượng chất béo toàn phần xuống còn 30% và chất béo bão hoà còn 10% calo. Lượng cholesterol trong chế độ ăn cần hạn chế xuống 300 mg/ngày. Chế độ ăn "bước 2" đòi hỏi phải hạn chế hơn nữa chất béo bão hoà xuống còn 7% calo và cholesterol có trong chế độ ăn còn 200 mg/ngày. Các chế độ này thay thế chất béo, nhất là chất béo bão hoà, bằng carbohydrat. Trong hầu hết các trường hợp, sự tiếp cận này cũng sẽ dẫn đến kết quả là lượng calo toàn phần thu được ít hơn lượng cần phải tiêu thụ và do đó sẽ thúc đẩy sự giảm cân trên các bệnh nhân thừa cân. Các kế hoạch cho chế độ ăn khác, bao gồm chế độ ăn Dean Ornish, chế độ ăn Pritikin và hầu hết các chế độ ăn chay đều hạn chế chất béo thậm chí còn hơn nữa. Tuy nhiên, các chế độ ăn có thành phần chất béo thấp, carbohydrat cao sẽ dẫn đến giảm cả cholesterol HDL.

Bảng 11.2. Thành phần dinh dưỡng đa lượng của ba chế độ ăn làm giảm lipid

	Lượng ăn được khuyến cáo		
Chất dinh dưỡng	**Chế độ ăn bước 1**	**Chế độ ăn bước 2**	**Chế độ ăn Địa Trung Hải**
Chất béo toàn phần	< 30% lượng calo	< 30% lượng calo	<40% lượng calo
Chất béo bão hoà	< 10% calo	< 7% calo	< 10% calo
Chất béo đa chưa bão hoà	< 10% calo	< 10% calo	< 10% calo
Chất béo đơn chưa bão hoà	< 10% calo	< 10% calo	< 20% calo
Carbohydrat	50-60% calo	50-60% calo	40-50% calo
Protein	10-20% calo	10 - 20% calo	10-20% calo
Cholesterol	< 300mg/ngày	< 200mg/ngày	< 300mg/ngày
Tổng cộng calo	Theo cân nặng mong muốn	Theo cân nặng mong muốn	Theo cân nặng mong muốn

Một chế độ ăn thay thế khác có tên là "chế độ ăn của người Địa Trung Hải" vẫn duy trì chất béo toàn phần xấp xỉ 35 - 40% calo nhưng thay thế chất béo bão hoà bằng chất béo đơn chưa bão hoà tìm thấy trong dầu oliu,

lạc, lê Tàu và trong dầu của chúng. Chế độ ăn này cũng có hiệu quả tương đương trong việc làm giảm cholesterol LDL nhưng lại ít làm giảm cholesterol HDL như các chế độ trên. Bởi vì lượng chất béo trong chế độ ăn này là đáng kể nên nó ít dẫn đến giảm cân. Do đó, cách tiếp cận truyền thống với thành phần chất béo thấp vẫn được ưa dùng cho những người bệnh thừa cân mà có các rối loạn lipid. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân gầy thì có thể xem xét áp dụng chế độ ăn Địa Trung Hải.

Các thay đổi chế độ ăn khác có thể cũng dẫn đến các biến đổi có lợi đối với lipid máu. Xơ hoà tan, chẳng hạn như ở bột nghiền cây mã đề bọ chét hoặc cám yến mạch, có thể làm giảm 5 - 10% cholesterol LDL. Tỏi, protein đậu tương, vitamin C và các sterol thực vật cũng đều có thể làm giảm cholesterol LDL. Gần đây người ta quan tâm nhiều đến sự oxy hoá cholesterol LDL như là một sự kiện quan trọng ban đầu trong sinh bệnh học xơ vữa mạch do đó chế độ ăn cũng còn phải giàu các vitamin chống oxy hoá và chủ yếu có ở trong các loại hoa quả và rau (xem chương 12).

Điều trị bằng thuốc (bảng 11-3)

Tất cả các bệnh nhân có nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành mà nguy cơ đó được xem xét là đủ cao để phải điều trị bằng thuốc chống cholesterol LDL tăng cao sẽ được cho dùng aspirin dự phòng với liều 81 - 325 mg/ngày trừ khi người bệnh có các chống chỉ định chẳng hạn như nhạy cảm với aspirin, chảy máu nội tạng hoặc bệnh loét tiêu hoá đang tiến triển. Dữ liệu gần đây cho thấy rằng tác dụng của aspirin đối với việc làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim do mạch vành tương đương với tác dụng hạ thấp cholesterol. Các yếu tố nguy cơ khác đối với bệnh tim do mạch vành chẳng hạn như tăng huyết áp và hút thuốc cũng phải được kiểm soát.

Phụ nữ sau mãn kinh khi điều trị bằng liệu pháp thay thê estrogen đường uống sẽ kết hợp với giảm nồng độ LDL và tăng nồng độ HDL. Các tác dụng của lipid này dường như chịu trách nhiệm cho khoảng một nửa lợi ích có thể có của các estrogen sau mãn kinh trong việc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim do mạch vành. Các tác dụng của lipid này ước tính chiếm xấp xỉ một nửa con số giảm tỷ lệ mắc bệnh tim do mạch vành gặp ở trong các nghiên cứu quan sát phụ nữ dùng estrogen. Bởi vì phụ nữ dùng estrogen khác với phụ nữ không dùng nó trên nhiều phương diện, do đó, phải kết luận một cách thận trọng các nghiên cứu quan sát. Một vài các thử nghiệm ngẫu nhiên được thiết kế để đánh giá đầy đủ các ảnh hưởng của hormon trên bệnh tim gần đây đang được thực thi. Estrogen cũng có thể là một chất chống oxy hoá và có tác dụng có lợi trên lipid.

Nếu như quyết định điều trị bệnh nhân bằng thuốc hạ thấp LDL được đặt ra thì các bác sĩ lâm sàng phải lựa chọn thuốc thích hợp dựa trên tính an toàn, hiệu quả, giá thành và các tác dụng của nó trên nồng độ lipid (bảng 11-3 và 11-4) và thiết lập mục đích điều trị. Các lời khuyên gần đây không bao gồm việc điều trị bằng thuốc cho bệnh nhân có nồng độ HDL thấp mà nồng độ LDL cũng không cao. Cũng như tất cả các điều trị dành cho các bệnh mạn tính, mục đích điều trị được tiếp cận tốt nhất là từ từ và chắc chắn, theo dõi kỹ lưỡng các tác dụng phụ và khuyến khích sự tuân thủ tiếp tục các biện pháp không dùng thuốc. Các kết hợp thuốc có thể là cần thiết. Ngay khi đạt tới mục đích, phải theo dõi định kỳ các nồng độ của lipid (cứ 6 - 12 tháng một lần), cùng với sự cân nhắc giảm định kỳ liều thuốc dùng. Tất cả các thuốc làm hạ lipid ngoại trừ niacin (nhìn chung là có sẵn với giá một vài đôla một tháng) đều đắt và đều có thể phải cần dùng trong nhiều thập kỷ. Do đó, tính hiệu quả về mặt giá thành nhìn chung là thấp, nhất là đối với phòng ngừa cấp 1. Việc cân nhắc giữa các nguy cơ và các lợi ích của bất kỳ một điều trị nào đều rất cần thiết, nhất là khi điều đó có thể phải kéo dài cả đời.

Bảng 11-3. Các tác dụng của các thuốc làm giảm lipid

Thuốc	Các tác dụng làm giảm lipid			Liều hàng ngày ban đầu	Liều hàng ngày tối đa	Giá thành cho 30 ngày điều trị với liều tối đa*
	LDL	HDL	Triglycarid			
Atorvastatin	-25 - 40%	+5 - 10%	↓↓	10 mg một lần	80 mg một lần	84.6$ (20mg một lần)
Cerivastatin	-30%	+5 - 10%	↓	0,3 mg một lần	0,3mg một lần	39.6$ (0,3mg1 một lần)
Cholestyramin	-15 - 25%	+ 5%	±	4g hai lần	24g chia nhỏ	89.32$ (8gchia liều)
Colestipol	-15 - 25%	+5%	±	5g hai lần	30g chia nhỏ	82.22$ (10g chia liều
Các estrogen (liên hợp)	-15 - 20%	+15 - 20%	↑	0,625 mg một lần	0,625 mg một lần	13,53$ (0,625mg một lần)
Fluvastatin	-20 - 30%	+5 - 10%	↓	20 mg một lần	40mg một lần	36.60$ (20mg một lần
Gemfibrozil	-10 - 15%	+15 - 20%	↓↓	600 mg một lần	1200mg chia nhỏ	59.56$ (600mg hai lần)
Lovastatin	-25 - 40%	+5 - 10%	↓	10 mg một lần	80mg chia nhỏ	67.50$ (20mg một lần)
Niacin	-15 - 25%	+25 - 35%	↓↓	100 mg một lần	3 - 4,5g chia nhỏ	5,28$ (1,5g hai lần)
Pravastatin	-25 - 40%	+5 - 10%	↓	20 mg một lần	40mg một lần	56.80$ (20mg một lần)
Simvastatin	-25 - 40%	+5 - 10%	↓	5 mg một lần	40mg một lần	60.80$ (10mg một lần)

* Giá cho 30 ngày điều trị dựa trên giá bán buôn cho liều hàng ngày được liệt kê ở trên ± có sự biến thiên (thuốc gốc nếu có thể). Trích: Drug Topics Red Brok, tháng 3, 1998; Vol. 17, No3.

Bảng 11-4. Lựa chọn các thuốc làm giảm lipid[1]

Phòng ngừa cấp 1	
Phụ nữ tiền mãn kinh (ít gặp)	Các statin, niacin, các hạt nhựa
Nam giới (35 - 74 tuổi)	Các statin, niacin, các hạt nhựa
Phụ nữ hậu mãn kinh	Các statin, estrogen, niacin
Phòng ngừa cấp 2	
Nam giới	Các statin, niacin, các kết hợp thuốc
Nữ giới	Các statin, estrogen, niacin, các kết hợp thuốc

[1]Xem trong bài để biết những chỉ định và xem bảng 11-3 để biết liều.

A. Niacin (acid nicotinic)

Niacin là thuốc hạ thấp lipid đầu tiên và kết hợp với giảm tỷ chết toàn phần. Sự theo dõi lâu dài một thử nghiệm phòng ngừa cấp 2 cho các nam trung niên bị nhồi máu cơ tim trước đó cho thấy rằng tỷ lệ chết trong nhóm được điều trị trước đó bằng niacin là 52% so với 58% trong nhóm placebo. Tác dụng đầy triển vọng đối với tỷ lệ chết này không được quan sát thấy trong chính thử nghiệm, mặc dù ở đây có giảm về tỷ lệ mắc bệnh tim mạch vành.

Niacin làm giảm sự sản xuất các hạt VLDL, với sự giảm thứ phát nồng độ LDL và tăng nồng độ cholesterol HDL. Tác dụng trung bình của liệu pháp Niacin với liều lượng đầy đủ 3 - 4,5 mg/ngày là làm giảm 15 - 20% cholesterol LDL và tăng 25 - 35% cholesterol HDL. Để đạt được tác dụng trên LDL đòi hỏi các liều niacin phải đầy đủ, nhưng tác dụng trên HDL được quan sát thấy cả ở liều thấp hơn ví dụ 1 g/ngày. Niacin cũng sẽ làm giảm các triglycerid xuống còn một nửa và cũng sẽ hạ thấp nồng độ lipoprotein (a) (Lp[a]). Do đó, tác dụng của nó trên lipid máu gần như là tối ưu. Đáng tiếc là sự không dung nạp niacin lại phổ biến; chỉ 50 - 60% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng dung nạp được các liều đầy đủ. Niacin gây ra chứng đỏ bừng mặt qua trung gian prostaglandin mà bệnh nhân có thể mô tả như là một cơn bốc

hoá hoặc ngứa. Vấn đề này có thể giảm được bằng cách điều trị trước bằng aspirin (81 - 325 mg /ngày) hoặc các thuốc chống viêm không steroid. Chứng đỏ bừng mặt cũng có thể làm giảm được bằng cách điều trị ban đầu bằng một liều rất nhỏ niacin, ví dụ như 50 - 100 mg uống vào bữa ăn tối. Có thể tăng gấp đôi liều mỗi tuần cho đến khi cơ thể dung nạp được với liều 1,5 g/ngày. Sau đó kiểm tra lipid máu, chỉnh liều và tăng lên cho đến khi đạt được liều từ 3 - 4,5 g/ngày. Chỉ có niacin giải phóng nhanh là được khuyên dùng cho điều trị làm biến đổi lipid. Các chế phẩm giải phóng chậm đắt hơn và có ít tác dụng làm tăng cholesterol HDL hơn. Cả niacin giải phóng nhanh và chậm khi điều trị đều đi kèm với viêm gan, song các trường hợp nặng nhất lại được báo cáo với các chế phẩm giải phóng chậm. Liệu rằng việc theo dõi giám sát thường qui các enzym gan có giúp cho việc phát hiện sớm và do đó làm giảm mức độ nặng của tác dụng phụ này hay không vẫn chưa được hiểu biết rõ ràng. Niacin cũng có thể làm trầm trọng thêm bệnh gout, bệnh loét tiêu hoá và cũng có thể làm xấu đi chứng tăng đường huyết ở các bệnh nhân đái tháo đường.

B. Các nhựa gắn acid mật (cholestyramin, colestipol)

Điều trị bằng các tác nhân này đã được chỉ cho thấy là giảm tỷ lệ mắc các hậu quả của mạch vành (như nhồi máu cơ tim) ở nam giới trung niên khoảng 20%, tác dụng trên tỷ lệ chết toàn phần lại không đáng kể. Các nhựa này tác động bằng cách kết gắn các acid mật ở ruột. Sự giảm hợp lực tuần hoàn ở gan sẽ làm cho gan tăng hoạt động sản xuất ra các acid mật của nó, tăng việc sử dụng cholesterol gan để thực hiện điều này. Do đó, hoạt động của receptor LDL của gan tăng lên, nồng độ LDL huyết tương giảm. Nồng độ triglycerid có khuynh hướng tăng nhẹ ở một số bệnh nhân được điều trị bằng các nhựa gắn acid mật; ở các bệnh nhân có nồng độ triglycerid tăng phải sử dụng loại nhựa này một cách thận trọng và có lẽ ở những bệnh nhân có nồng độ triglycerid trên khoảng 500 mg/dl thì không nên sử dụng. Bác sĩ lâm sàng có thể mong đợi sự giảm đi của nồng độ cholesterol LDL trong khoảng 15 - 25% , song nồng độ HDL nếu có tăng thì cũng không đáng kể.

Liều thường dùng của cholestyramin là 12 - 36g nhựa mỗi ngày được chia thành các liều nhỏ uống cùng với các bữa ăn, hoà vào với nước hoặc để dễ uống hơn thì hoà với nước hoa quả. Liều 4g được đóng gói trước đắt hơn thuốc dưới dạng khối; hình thức các thanh kẹo thậm chí còn đắt hơn. Các liều colestipol cao hơn 20%, mỗi gói nhỏ có chứa 5g nhựa.

Các loại thuốc này thường gây ra các triệu chứng dạ dày ruột, chẳng hạn như táo bón và trướng hơi. Chúng có thể can thiệp vào sự hấp thu các vitamin tan trong mỡ (do đó làm phức tạp hơn việc xử lý các bệnh nhân đang dùng warfarin) và có thể kết gắn với các thuốc khác trong ruột. Việc sử dụng đồng thời cây mã đề bọ chét có thể cải thiện được các tác dụng phụ đối với dạ dày ruột.

C. Các chất ức chế men HMG - CoA reductase (lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin)

Các thuốc này tác động bằng cách ức chế enzym hạn chế tỷ lệ hình thành cholesterol. Chúng đã được chỉ ra là có tác dụng phụ làm giảm bệnh tim mạch vành và tỷ lệ chết toàn phần trong các bối cảnh phòng ngừa cấp 2 cũng như ở nam trung niên không mắc bệnh tim mạch vành. Một hậu phân tích gần đây cũng cho thấy có sự giảm đáng kể các nguy cơ bị đột quỵ. Sự tổng hợp cholesterol trong gan giảm, đồng thời có một sự tăng bù các receptor LDL của gan (vì thế mà gan có thể lấy nhiều hơn lượng cholesterol mà nó cần từ máu), và sự giảm nồng độ cholesterol LDL trong vòng tuần hoàn lên tới 35%. Nồng độ HDL cũng tăng ở mức độ vừa phải và nồng độ triglycerid cũng giảm.

Liều sử dụng các thuốc này như sau: lovastatin, 10-80 mg/ngày; pravastatin, 10-40 mg/ngày; simvastatin 5-10 mg/ngày; fluvastatin 20-40 mg/ngày; atorvastatin 10-80 mg/ngày và cerivastatin 0,3 mg/ngày. Các thuốc này thường được uống một lần mỗi ngày vào buổi tối (hầu hết sự tổng hợp cholesterol diễn ra trong đêm); khi dùng liều cao nhất trong giới hạn liều cho phép, có thể uống 2 lần/ngày. Các tác dụng phụ bao gồm cả viêm cơ, tỷ lệ mắc có thể cao hơn ở những người bệnh dùng đồng thời các fibrat hoặc niacin. Các nhà sản xuất khuyến cáo việc theo dõi gan và các enzym cơ khi dùng các thuốc này. Một vài thuốc (đáng chú ý là erythromycin, cyclosporin, và các thuốc chống nấm azole) làm giảm chuyển hoá của các thuốc này.

D. Các dẫn xuất của acid fibric (gemfibrozil, clofibrat)

Trong một thử nghiệm lâm sàng lớn nhất mà có sử dụng clofibrat cho thấy số tử vong nhất là do ung thư ở nhóm điều trị nhiều hơn đáng kể so với nhóm chứng. Do đó mặc dù vẫn có sẵn, song clofibrat ít khi được sử dụng. Gemfibrozil làm giảm tỷ lệ mắc bệnh tim mạch vành ở nam trung niên có tăng cholesterol máu nhưng chưa mắc bệnh mạch vành trong nghiên cứu tim mạch của Helsinki. Tác dụng này chỉ được quan sát ở những người bệnh

cũng có nồng độ cholesterol HDL thấp hơn và nồng độ triglycerid cao. Tuy nhiên trong số bệnh nhân nam bị nhồi máu cơ tim trước đó, gemfibrozil đã làm tăng tỷ lệ chết toàn bộ cũng như tăng tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch vành. Các bác sĩ lâm sàng cũng phải nhận biết được khuynh hướng gia tăng số lượng tử vong do ung thư ở các cá thể đã được điều trị bằng gemfibrozil trong nghiên cứu tim mạch của Helsinki.

Các fibrat sẽ làm giảm sự tổng hợp và làm tăng sự phá vỡ các hạt VLDL cùng với các tác dụng thứ phát lên nồng độ LDL và HDL. Chúng làm giảm khoảng 10-15% nồng độ LDL và làm tăng khoảng 15-20% nồng độ HDL. Liều thường dùng của gemfibrozil là 600 mg uống một lần hoặc hai lần trong một ngày. Các tác dụng phụ bao gồm sỏi mật, viêm gan và viêm cơ. Tỷ lệ mắc viêm gan và viêm cơ có thể cao hơn ở những bệnh nhân dùng đồng thời các thuốc làm giảm lipid khác. Do clofibrat gây tăng tỷ lệ chết do ung thư một cách có ý nghĩa thống kê, vì thế không nên sử dụng nó.

E. Probucol

Các tác dụng của probucol lên bệnh tim mạch vành và tính an toàn lâu dài của nó vẫn còn chưa được biết. Nó làm giảm sự lắng đọng của LDL trong các u vàng ở người (và trong các mảng xơ vữa ở thỏ). Cơ chế hoạt động của probucol vẫn chưa rõ ràng. Nó làm giảm rõ rệt số lượng LDL đã bị oxy hoá (nó đã được sử dụng ban đầu như là một chất chống oxy hoá công nghiệp). Probucol làm giảm 10 -15% nồng độ LDL nhưng có ảnh hưởng đối nghịch quan trọng, tiềm tàng là làm giảm HDL tới 10%. Do đó, nếu probucol được sử dụng thì nên dành cho những người bệnh có rối loạn về gen rõ mà các điều trị khác đã thất bại.

Lựa chọn thuốc ban đầu

Hiện nay không có các chỉ dẫn tuyệt đối cho việc lựa chọn các thuốc làm biến đổi lipid có sẵn ở các bệnh nhân riêng biệt. Tuy nhiên, kết quả của các thử nghiệm lâm sàng có thể cung cấp một số chỉ dẫn (bảng 11 - 4). Đối với nam giới mắc bệnh tim mạch vành đã xác định mà cần một thuốc giảm lipid, thì chất ức chế HMG - CoA reductase được ưa dùng. Với nữ giới có bệnh tim mạch vành đã rõ, nên xem xét liệu pháp thay thế hormon và nếu mục đích làm giảm LDL không đạt được thì phải kê một thuốc ức chế HMG - CoA reductase. Mặc dù niacin cũng có tác dụng có lợi đối với cả nam và nữ có bệnh tim mạch vành, song chỉ có ít bằng chứng từ các thử nghiệm lâm sàng chứng minh được các tác dụng mong muốn của nó đối với bệnh tim mạch vành và tỷ lệ gây tử vong do tất cả các nguyên nhân gây ra.

Với người bệnh không có bệnh tim mạch vành đã xác định rõ, lựa chọn dùng thuốc (và bằng chứng của tác dụng có lợi) vẫn chưa rõ ràng lắm. Với nam giới tuổi 45 - 64, chất ức chế HMG - CoA reductase được ưa dùng. Với nam giới tuổi 35 - 44 và nam giới tuổi 65 - 75, niacin và chất ức chế HMG - CoA reductase có thể được cân nhắc ngang nhau. Với phụ nữ sau mãn kinh cho tới tuổi 75, nên xem xét liệu pháp thay thế hormon, và theo sau bằng một chất ức chế HMG - CoA reductase hoặc niacin. Phụ nữ tiền mãn kinh rất ít khi cần biện pháp biến đổi lipid. Các loại nhựa là thuốc duy nhất làm giảm lipid được xem như là an toàn ở phụ nữ. Nếu như mang thai không phải là một mối bận tâm, có thể tính đến việc dùng niacin hoặc một chất ức chế HMG - COA reductase.

Có thể phối hợp các thuốc làm giảm lipid. Các kết hợp này có thể hiệu quả hơn về mặt giá thành so với các liều cao khi dùng một loại thuốc đơn lẻ (thường là một chất ức chế HMG - CoA reductase) và có thể có tác dụng có lợi trên lipid. Ví dụ: dùng niacin liều thấp (0,5 - 1 g/ngày) kết hợp với một chất ức chế HMG - CoA reductase sẽ làm tăng đáng kể cholesterol HDL. Tuy nhiên, các kết hợp thuốc có thể làm tăng nguy cơ có các biến chứng nặng của điều trị. Sự kết hợp giữa gemfibrozil và một chất ức chế HMG - CoA reductase sẽ làm tăng nguy cơ bị viêm cơ hơn so với khi chỉ dùng một trong hai thuốc đó.

TRIGLYCERID MÁU CAO

Người bệnh với nồng độ triglycerid huyết thanh rất cao dễ có nguy cơ bị bệnh viêm tuỵ. Sinh bệnh học của bệnh vẫn chưa chắc chắn bởi vì một số bệnh nhân có nồng độ triglycerid rất cao nhưng không bao giờ phát triển viêm tuỵ. Hầu hết các bệnh nhân có các bất thường bẩm sinh về chuyển hoá triglycerid sẽ có biểu hiện bệnh khi còn nhỏ; tăng triglycerid máu do viêm tuỵ mà biểu hiện lần đầu khi đã trưởng thành thường là do rối loạn mắc phải trong chuyển hoá lipid.

Mặc dù không có các nồng độ triglycerid nào được xác định là luôn luôn gây viêm tuỵ, song hầu hết các bác sĩ lâm sàng đều cảm thấy không ổn khi nồng độ của chúng lớn hơn 1000 mg/dl. Nguy cơ viêm tuỵ có thể còn liên quan nhiều hơn đến nồng độ triglycerid sau khi tiêu thụ một bữa ăn có nhiều chất béo. Bởi vì sự tăng triglycerid sau bữa ăn là không thể tránh

khỏi được nếu ăn các thức ăn có chứa chất béo, do đó ở những người dễ bị bệnh viêm tuỵ phải duy trì tốt các nồng độ triglycerid lúc đói ở dưới mức này.

Điều trị cơ bản với chứng tăng triglycerid là chế độ ăn, tránh dùng rượu và thức ăn béo, hạn chế calo. Sự kiểm soát các nguyên nhân thứ phát gây tăng nồng độ triglycerid (xem bảng 11-1) cũng có thể hữu ích. Ở những bệnh nhân có tăng kéo dài trong giới hạn viêm tuỵ dù đã tuân thủ chế độ ăn đầy đủ và ở họ đã có một giai đoạn viêm tuỵ trước đó phải chỉ định dùng một hiếu thuốc hạ thấp triglycerid (ví dụ niacin với hiệu như đã mô tả ở trên).

Liệu rằng các bệnh nhân có tăng các triglycerid (> 250 mg/dl) và không có các bất thường lipoprotein khác có tăng nguy cơ mắc bệnh xơ vữa mạch hay không vẫn còn chưa biết. Một số các bệnh nhân này có thể thuộc các gia đình có rối loạn di truyền được biết đến như là **chứng tăng triglycerid huyết kết hợp với yếu tố gia đình**. Rối loạn này được đặc trưng bởi một loạt các bất thường lipid ở các thành viên khác nhau trong gia đình. Một số có nồng độ cholesterol tăng cao, một số có nồng độ triglycerid tăng cao và một số thì cả hai đều tăng cao. Hiện nay dường như người ta thấy rằng có sự tiếp nối hay gặp là biểu hiện bất thường ở một trong các apoprotein (B-100) đi kèm với LDL và do đó điều này có thể là một yếu tố nguy cơ mắc bệnh mạch vành. Tuy nhiên tác dụng của việc điều trị nồng độ triglycerid cao riêng lẻ trên nguy cơ mắc bệnh tim mạch vành ở những bệnh nhân này vẫn chưa rõ.

Các chỉ định hiện nay cho điều trị triglycerid máu cao để phòng ngừa bệnh tim mạch vành vẫn còn gây tranh cãi. Ở các bệnh nhân có bệnh tim mạch vành đã rõ, việc điều trị tăng đơn lẻ triglycerid đến 400 mg/dl hoặc nhiều hơn bằng một chất ức chế HMG-CoA reductase là hoàn toàn hợp lý. Hầu hết các bệnh nhân này sẽ có cholesterol LDL tăng cao (≥ 130 mg/dl) và sẽ thu được lợi ích từ điều trị bằng thuốc dù cho việc ước tính nồng độ cholesterol là không thể được cho tới khi triglycerid xuống dưới 400 mg/dl. Ở các bệnh nhân không có bệnh tim mạch vành đã xác định thì chiến lược tối ưu vẫn còn chưa rõ. Với các nồng độ triglycerid lớn hơn 400 mg/dl thì có thể dùng cách tiếp cận không bằng thuốc để điều trị ban đầu bao gồm giảm cân, chế độ ăn ít chất béo, tránh dùng nhiều rượu và luyện tập đều đặn. Nếu nồng độ triglycerid huyết thanh vẫn lớn hơn 400 mg/dl (nhưng < 1000 mg/dl) có thể định lượng trực tiếp cholesterol LDL bằng phương pháp siêu li tâm. Các kết luận điều trị khi đó có thể dựa vào nồng độ cholesterol LDL.

Dinh dưỡng 12

BS. Robert B. Baron
BS. Nguyễn Hải Yến

NHU CẦU DINH DƯỠNG

Cơ thể con người cần khoảng 40 chất dinh dưỡng. Các chất dinh dưỡng là cần thiết nếu cơ thể không thể tự tổng hợp được và nếu thiếu hụt sẽ gây ra những bất thường có thể nhận ra và sẽ mất đi khi thiếu hụt được điều chỉnh. Các chất dinh dưỡng gồm các acid amin cần thiết, các vitamin tan trong nước, các vitamin tan trong dầu, các chất khoáng và các acid béo cần thiết. Cơ thể cũng cần đầy đủ năng lượng, một lượng nhỏ carbonhydrat có thể chuyển hoá, carbonhydrat không thể tiêu hoá (chất xơ), bổ sung nitơ, và nước.

Hầu hết các chất dinh dưỡng là có hại khi tiêu thụ quá mức, vì vậy cần phải xác định giới hạn mức đưa vào có thể chấp nhận được.

Nhu cầu dinh dưỡng thường biểu thị bằng lượng các chất dinh dưỡng trung bình hàng ngày cần tiêu thụ ở một nhóm dân số. Ở Mỹ, hầu hết sự ước lượng về nhu cầu dinh dưỡng được sử dụng rộng rãi là lượng khuyên dùng hàng ngày (recommended dietary allowances- RDAs) do tiểu ban thực phẩm và dinh dưỡng của Viện hàn lâm khoa học quốc gia đưa ra. RDAs đã thiết lập được nhu cầu năng lượng và protein; các vitamin tan trong nước: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B_6, acid folic, vitamin B_{12}, và vitamin C; các vitamin tan trong dầu: A, D và K; các chất khoáng: calci, phospho, magnesi, sắt, kẽm, iod, và selen (bảng 12- 1).

RDAs vượt quá nhu cầu chính xác của hầu hết các cá thể trong dân số bởi vì chúng đạt được trên 2 độ lệch chuẩn (2 sd) so với nhu cầu ước tính trung bình. Vì vậy, chế độ ăn dưới RDA của chất dinh dưỡng đặc hiệu chưa hẳn đã là không đủ cho từng người, nó chỉ làm tăng nguy cơ thiếu hụt chất dinh dưỡng. Với hầu hết các tình huống lâm sàng, 2/3 của RDA được coi là đủ dinh dưỡng.

RDAs với năng lượng được giải quyết theo cách khác. Bởi vì nhu cầu năng lượng thay đổi rất lớn giữa các cá thể nên Ủy ban RDAs ước tính có bốn nhu cầu năng lượng trung bình cho dân số hơn là nhu cầu khuyên dùng

cho từng cá thể. Khoảng một nửa dân số sẽ cần nhiều năng lượng hơn RDA và một nửa sẽ cần ít hơn.

Nhu cầu dinh dưỡng không chỉ thay đổi ở từng cá thể mà còn thay đổi từng ngày và từng đối tượng. Chúng cũng khác nhau theo tuổi, giới, kích thước cơ thể, trong quá trình mang thai và cho con bú. RDAs khác nhau được xác định cho những nhóm tuổi và giới khác nhau. Nhu cầu dinh dưỡng cũng thay đổi tuỳ theo bệnh cảnh lâm sàng như đẻ non, lão hoá, các rối loạn chuyển hoá, nhiễm trùng, bệnh mạn tính, dùng thuốc, khí hậu và hoạt động thể chất, ăn uống hàng ngày. RDAs không áp dụng cho những tình huống này, chúng chỉ dành cho người khoẻ mạnh.

NĂNG LƯỢNG

Cơ thể cần năng lượng để duy trì hoạt động thể chất và chức năng bình thường, tăng trưởng, và sửa chữa mô bị tổn thương. Năng lượng được tạo ra qua quá trình oxy hoá protein, chất béo, carbonhydrat, và alcohol từ chế độ ăn. Oxy hoá 1 g protein và carbonhydrat tạo ra 4 Kcal, 1g chất béo tạo ra 9 Kcal, và 1g rượu (cồn) tạo ra 7 Kcal.

Ở người trưởng thành khoẻ mạnh, tiêu phí năng lượng chủ yếu được xác định bằng 3 yếu tố: tiêu phí năng lượng cơ sở (basal energy expenditure - BEE), tác động nhiệt của thức ăn (thermic effect of food- TEF) và hoạt động thể chất.

BEE là năng lượng cần để duy trì các hoạt động sinh lý cơ bản. Năng lượng này được đo trong khi đối tượng ở trong phòng ấm, không ăn trong 12 giờ. Ở người khoẻ mạnh, BEE (Kcal/giờ) có thể được xác định bằng phương trình Harris- Benedict, phương trình này sẽ dự đoán một cách chính xác BEE ước tính ở mức 90% = 10% của người khoẻ mạnh (xem nhu cầu dinh dưỡng ở dưới). Trong thực tiễn lâm sàng, bệnh nhân hiếm khi gặp phải những tiêu chuẩn hà khắc cho đánh giá cơ sở. Tiêu phí năng lượng được đo ở những người không ăn trong 2 giờ là tiêu phí ngừng chuyển hoá (resting metabolic expenditure- RME) và hơn BEE khoảng 10%.

TEF là lượng năng lượng đã dùng trong và sau khi ăn. TEF trung bình khoảng 10% của BEE.

Hoạt động thể chất có tác động chủ yếu trên sự tiêu phí năng lượng. Tiêu phí năng lượng trung bình /giờ ở người trưởng thành với những hoạt động đặc trưng được chỉ ra trong bảng 12-2.

Nhu cầu năng lượng hàng ngày khuyến cáo cho người khoẻ mạnh được đưa ra ở bảng 12- 3.

Bảng 12-1. Những khẩu phần ăn được khuyến cáo hàng ngày cho người trưởng thành (đã sửa đổi 1989)[1]

Nhóm người	Tuổi (năm) tình trạng	Cân nặng (kg) lb	Chiều cao (cm) (in)	Protein (g)	Các vitamin tan trong dầu				Vitamin tan trong nước							Các chất khoáng						
					Vit A (mg RE)	Vit D (mg)	Vit E (mg-α-TE)	Vit K (mg)	Vit C (mg)	Thiamin (mg)	Riboflavin (mg)	Niacin (mg NE)	Vit B_6 (mg)	Folat (µg)	Vit B_{12} (µg)	Calci (mg)	Phos-pho (mg)	Mag-nesi	Sắt (mg)	Kẽm (mg)	Iod (µg)	Selen (µg)
Nam giới	15-18	66-145	176-69	59	1 000	10	10	65	60	1,5	1,8	2,0	2,0	200	2,0	1 200	1 200	400	12	15	150	50
	19-24	72-160	177-70	58	1 000	10	10	70	60	1,5	1,7	19	2,0	200	2,0	1 200	1 200	350	10	15	150	70
	25-50	79-174	176-70	63	1 000	5	10	80	60	1,5	1,7	19	2,0	200	2,0	800	800	350	10	15	150	70
	51 +	77-170	173-68	63	1 000	5	10	80	60	1,2	1,4	15	2,0	200	2,0	800	800	350	10	15	150	70
Nữ giới	15-18	55-120	163-64	44	800	10	8	55	60	1,1	1,3	15	1,5	180	2,0	1 200	1 200	300	15	12	150	50
	19-24	58-128	164-65	46	800	10	8	60	60	1,1	1,3	15	1,6	180	2,0	1 200	1 200	280	15	12	150	55
	25-50	63-138	163-64	50	800	5	8	65	60	1,1	1,3	15	1,6	180	2,0	800	800	280	15	12	150	55
	51 +	65-143	160-63	50	800	5	8	65	60	1,0	1,2	13	1,6	180	2,0	800	800	280	10	12	150	55
Có thai				60	800	10	10	65	70	1,5	1,6	17	2,2	400	2,2	1 200	1 200	320	30	15	175	65
Cho con bú	Sáu tháng đầu			65	1300	10	12	65	95	1,6	1,8	20	2,1	280	2,6	1 200	1 200	355	15	19	200	75
	Sáu tháng sau			62	120p0	10	11	65	90	1,6	1,7	20	2,1	260	2,6	1 200	1 200	340	15	16	200	75

[1] Từ Hội đồng nghiên cứu quốc gia : Recommended Dietary Allowances, 10th ed. Viện hàn lâm khoa học quốc gia, 1989.

PROTEIN

Protein cần để tăng trưởng và duy trì cấu trúc, chức năng của cơ thể. Mặc dù nhu cầu dinh dưỡng thường tính bằng số gam protein nhưng nhu cầu thực sự là 9 acid amin cần thiết cùng với nitơ bổ sung cho quá trình tổng hợp protein. Các acid amin cần thiết là leucin, isoleucin, lysin, methionin, phenylalanin, threonin, tryptophan, valin và histidin.

Lượng protein đầy đủ phải được đưa vào mỗi ngày để thay thế cho các acid amin cần thiết bị mất qua sự luân chuyển protein. Với chế độ ăn không có protein, một nam giới trung niên mất 3,8 g nitơ mỗi ngày, tương đương với 24 g protein. Cần chú ý đến sự khác nhau trong chất lượng và sử dụng protein, và sự thay đổi ở mỗi người, RDA cho protein là 56 g/ngày với nam giới và 45 g ngày với nữ giới.

Nhu cầu protein và năng lượng có liên quan chặt chẽ với nhau. Chế độ ăn không cung cấp đủ năng lượng sẽ cần bổ sung protein để duy trì cân bằng nitơ.

Bảng 12 - 2. Lượng năng lượng (kcal) tiêu thụ mỗi giờ ở người trưởng thành với cân nặng chọn lựa ở các mức hoạt động khác nhau

Hoạt động	54 kg (120 lb)	64 kg (140 lb)	73 kg (160 lb)	82kg (180 lb)	91kg (200 lb)	100kg (220 lb)
Ngủ, nằm	50	58	69	78	88	98
Rất nhẹ ngồi	73	83	103	115	127	138
Nhẹ đi bộ 3 mua sắm, đứng việc nhà	143	166	200	225	250	280
Trung bình đạp xe đạp khiêu vũ, trượt tuyết, chơi tennis	226	262	307	345	382	430
Nặng leo núi, bơi, chơi bóng đá hoặc bóng rổ	440	512	598	670	746	840

Chú ý: Tốc độ tiêu thụ calo phụ hoạt động cho nam giới 70 kg hoặc phụ nữ 58 kg. Khi ngủ, 0,9 - 1,2 lực hoạt động rất nhẹ 1,5- 2,5 lực hoạt động nhẹ 2- 4,9 lực hoạt động trung bình 5- 7,4 lực hoạt động nặng 6- 12

Số liệu từ: Recommended dietary allowances. 9th ed. National Academy of Sciences - National Research Council. 1980. Theo tài liệu của Mc Ardle WD, Katch FI, Katch VL: Exercise Physiology: Energy, Nutrition and Human Performance. Lea and Febiger. 1981

Bảng 12- 3. Cân nặng, chiều cao trung bình và năng lượng đưa vào (REE) khuyến cáo cho người trưởng thành không có thai[1]

Nhóm người	Tuổi (năm)	Cân nặng		Chiều cao		REE (Kcal /ngày)	Năng lượng trung bình [2] (Kcal)		
		(kg)	(lb)	(cm)	(in)		Các bội số của REE	Mỗi kg	Mỗi ngày [3]
Nam giới	19-24	72	160	177	70	1780	1,67	40	2900
	25-50	79	174	176	70	1800	1,60	37	2900
	51+	77	170	173	68	1530	1,50	30	2300
Nữ giới	19-24	58	128	164	65	1350	1,60	38	2200
	25-50	63	138	163	64	1380	1,55	36	2200
	51+	65	143	160	63	1280	1,50	30	1900

[1] Trich có sửa đổi từ National Research Council: *Recommended dietary allowances*, 10th ed. National Academy of Science, 1989.

[2] Trong giới hạn hoạt động từ nhẹ đến trung bình, hệ số của sự thay đổi là ± 20 %.

[3] Con số được làm tròn.

CARBONHYDRAT

Khi lượng protein và năng lượng được cung cấp đầy đủ trong chế độ ăn, sẽ không có nhu cầu đặc biệt với carbonhydrat của chế độ ăn. Một lượng nhỏ carbonhydrat- xấp xỉ 100g/ngày- là cần thiết để ngăn ngừa sự tích tụ ceton. Tuy nhiên, trong thực tiễn hầu hết năng lượng của chế độ ăn nên do carbonhydrat cung cấp. Ở Mỹ, chế độ ăn trung bình chứa 45% calo là từ carbonhydrat. Những khuyến cáo hiện nay là gia tăng lượng carbonhydrat đưa vào tới 55- 60% tổng lượng calo trong chế độ ăn.

Các carbonhydrat trong chế độ ăn bao gồm các đường đơn, các carbonhydrat phức hợp (tinh bột) và các carbonhydrat không tiêu hoá được (chất xơ). Mặc dù đường đơn và các carbonhydrat phức hợp cung cấp lượng calo ngang nhau nhưng hầu hết các carbonhydrat của chế độ ăn nên có nguồn gốc từ tinh bột. Các loại đường, đặc biệt là sucrose- có lượng calo cao nhưng không có các chất dinh dưỡng cần thiết khác. Tiêu thụ sucrose cũng được cho là

yếu tố quan trọng trong sự phát triển của sâu răng. Các carbonhydrat phức hợp khi chưa tinh chế sẽ cung cấp năng lượng carbonhydrat và các vitamin, chất khoáng và chất xơ.

Chất xơ trong chế độ ăn là phần thực phẩm thực vật mà ruột của người không thể tiêu hoá được. Chất xơ làm tăng khối lượng phân và dễ bài tiết ra ngoài. Chế độ ăn có nhiều chất xơ đi kèm với tỷ lệ mới mắc các bệnh tiêu hoá và tim mạch thấp. Những chất xơ khó tan như những loại có ở cám lúa mì sẽ có tác dụng lớn nhất trên hoạt động của đại tràng. Các chất xơ có thể hoà tan như những chất xơ có trong cây họ đậu, yến mạch, và hoa quả sẽ làm hạ mức đường trong máu ở những bệnh nhân đái tháo đường và làm giảm cholesterol trong máu.

CHẤT BÉO

Chất béo trong chế độ ăn là nguồn năng lượng thực phẩm cao nhất. Giống như năng lượng từ carbonhydrat của chế độ ăn, năng lượng có nguồn gốc từ chất béo có thể giúp tổng hợp protein. Chất béo trong chế độ ăn cũng cung cấp acid béo cần thiết là acid linoleic. Ngoài nhu cầu số lượng đủ acid linoleic, thì không có yêu cầu đặc biệt nào về chất béo trong chế độ ăn từ chế độ ăn cung cấp đầy đủ dinh dưỡng có thể oxy hoá thành năng lượng. Mặc dù chế độ ăn trung bình của người Mỹ chứa từ 35- 40% calo từ chất béo thì hầu hết những khuyến cáo hiện tại là nên giới hạn. Chất béo trong chế độ ăn xuống 30% hoặc ít hơn tổng lượng calo. Chế độ ăn có chứa 5- 10% lượng calo từ chất béo là an toàn và dung nạp tốt.

Các chất béo trong chế độ ăn chủ yếu gồm các acid béo và cholesterol. Các acid béo hoặc không có liên kết đôi (bão hoà), một liên kết đôi (đơn chưa bão hoà) hoặc hơn 2 liên kết đôi (đa chưa bão hoà). Những lời khuyên hiện nay là giảm tổng lượng chất béo và thay thế các chất béo bão hoà bằng các acid béo đơn chưa bão hoà và các carbonhydrat phức hợp. Các acid béo bão hoà dẫn đến tăng cholesterol huyết thanh, trong khi các acid đa và đơn chưa bão hoà làm giảm cholesterol huyết thanh. Các acid béo bão hòa ở dạng rắn trong nhiệt độ phòng nhìn chung có nguồn gốc từ thực phẩm động vật; các acid béo chưa bão hoà ở dạng lỏng trong nhiệt độ phòng và nhìn chung có nguồn gốc từ thực phẩm động vật.

Acid béo đa chưa bão hoà **acid linoleic** là chất dinh dưỡng cần thiết, cần cho cơ thể tổng hợp acid arachidonic là tiền chất chủ yếu của các prostaglandin. Thiếu hụt acid linoleic dẫn đến viêm da, rụng tóc, và chậm liền vết thương. Với người có nhu cầu năng lượng trung bình, khoảng 5 g acid linoleic mỗi ngày- chiếm 1- 2% tổng lượng calo- là đủ để ngăn ngừa sự thiếu hụt acid béo cần thiết.

Cholesterol là thành phần chính của màng tế bào. Nó được cơ thể tổng hợp và không phải là chất dinh dưỡng cần thiết. Chế độ ăn có chứa lượng lớn cholesterol đặc biệt ức chế tổng hợp cholesterol nội sinh nhưng sẽ dẫn đến tăng nồng độ cholesterol huyết thanh vì ức chế tổng hợp các receptor của lipoprotein tỷ trọng thấp. Chế độ ăn trung bình của người Mỹ chứa khoảng 450 mg cholesterol/ngày, nhưng chỉ nên dùng khoảng 300 mg hoặc ít hơn.

CÁC VITAMIN

Các vitamin là nhóm không thuần nhất của các phân tử hữu cơ cần cho cơ thể để thực hiện các hoạt động chuyển hoá thiết yếu khác nhau. Chúng được chia thành hai nhóm là **các vitamin tan trong nước** như: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B_6 (pyridoxin), vitamin B_{12} (cobalamin), folat, acid pantothenic, biotin, vitamin C (acid ascorbic); và **các vitamin tan trong dầu** như A, D, E và K. Những rối loạn chuyển hóa vitamin được đưa ra ở dưới.

CÁC CHẤT KHOÁNG

Cơ thể cũng cần nhiều chất khoáng vô cơ, thường được chia thành các **chất khoáng** như: calci, magnesi, và phospho; **các chất điện giải** như natri, kali và chlorid; và **các yếu tố vi lượng** như sắt, kẽm, đồng, mangan, molybden, fluorid, iod, cobalt, crôm và selen. Những đặc tính quan trọng của các chất khoáng chủ yếu và điện giải được tóm tắt trong bảng 12- 4.

Bảng 12- 4. Các chất khoáng đa lượng cần thiết: Tóm tắt các đặc tính chính [1]

Các yếu tố	Chức năng	Bệnh hoặc hội chứng do thiếu hụt	Bệnh hoặc hội chứng do ngộ độc [2]
Calci	Cấu tạo xương, răng; điều hoà hoạt động thần kinh cơ	Trẻ em : còi xương Người lớn : nhuyễn xương có thể góp phần gây loãng xương	Xảy ra khi hấp thu quá mức do sử dụng quá liều vitamin D hoặc tăng calci huyết do cường cận giáp hoặc các nguyên nhân khác
Phospho	Cấu tạo xương, răng, ATP các chất trung gian của chuyển hoá phosphoryl hoá. Các acid nucleic	Trẻ em : còi xương Người lớn : nhuyễn xương	Tỷ lệ Ca^{2+}*P thấp kích thích cường cận giáp thứ phát có thể dẫn đến mất xương
Natri	Cation chính trong dịch ngoại bào. Điều hoà thể tích huyết tương, cân bằng acid - base, hoạt động thần kinh và cơ, Na^+ - K^+ ATPase	Không rõ trên chế độ ăn bình thường; thứ phát do chấn thương hoặc bệnh	Tăng huyết áp (ở người dễ nhậy cảm)
Kali	Cation chính trong dịch nội bào, hoạt động thần kinh cơ Na^+ - K^+ ATPase	Xảy ra thứ phát do bệnh, chấn thương, hoặc liệu pháp lợi niệu; yếu cơ, liệt, lú lẫn	Ngưng tim, loét ruột non
Chlorid	Cân bằng dịch và điện giải; dịch vị	Trẻ nhỏ được nuôi dưỡng bằng chế độ không có muối. Thứ phát do nôn, liệu pháp lợi niệu, bệnh thận	Ngưng tim, loét ruột non
Magnesi	Cấu tạo xương, răng; đồng yếu tố enzym (kinase)	Thứ phát do suy dinh dưỡng hoặc ỉa chảy, nghiện rượu	Giảm phản xạ gân sâu và hô hấp

[1] Được phép trích của Murray RK và cộng sự: *Harper's Biochemistry* 21st[ed]. Appleton Lange. 1988.

[2] Đưa chất khoáng vào quá mức gây các triệu chứng ngộ độc. Trừ các triệu chứng đặc hiệu, các triệu chứng gồm nôn, ỉa chảy và kích thích không đặc hiệu.

SỰ TƯƠNG TÁC GIỮA CHẤT DINH DƯỠNG VÀ THUỐC

Nhiễm thuốc ảnh hưởng đến nhu cầu dinh dưỡng. Nhiễm thuốc gây ra thiếu hụt dinh dưỡng do làm giảm sự ngon miệng, giảm hấp thu ở ruột non và làm thay đổi trong chuyển hóa hoặc bài tiết các chất dinh dưỡng. Ảnh hưởng của thuốc đối với quá trình hấp thu và chuyển hóa chất dinh dưỡng được tóm tắt trong bảng 12- 5.

NHỮNG LỜI KHUYÊN VỀ ĂN UỐNG

Trước năm 1980, sự nhấn mạnh trong chế độ ăn là đảm bảo đạt được RDA bằng chế độ ăn chứa nhiều loại thức ăn. Phương tiện quan trọng nhất được sử dụng cho mục đích này là *bốn nhóm thực phẩm* do Bộ nông nghiệp Mỹ ban hành. Theo cách thức này, thì hai khẩu phần ăn mỗi ngày từ nhóm sữa và thịt, bốn khẩu phần ăn mỗi ngày là từ nhóm hoa quả, rau, và nhóm ngũ cốc sẽ thỏa mãn nhu cầu dinh dưỡng tối thiểu với hầu hết mọi người. Tuy nhiên, cách này sẽ không đảm bảo rằng thực phẩm được lựa chọn sẽ có chất lượng cao. Những ảnh hưởng của quá trình chế biến thực phẩm trên tỷ trọng dinh dưỡng của thực phẩm, sự cân bằng của các chất dinh dưỡng đa lượng và đặc tính của chúng (carbonhydrat đơn ngược với carbonhydrat phức hợp; chất béo bão hòa ngược với chất béo chưa bão hòa) cũng bị bỏ quên.

Trong hai thập kỷ trước, nhiều tác giả đã đưa ra những lời khuyên về ăn uống nhằm vào những khía cạnh này. Mặc dù sự chú ý đã được hướng về sự khác biệt giữa những báo cáo này, nhưng hầu hết đã đồng ý với nguyên lý cơ bản là ăn thức ăn đa dạng; tăng tiêu thụ thực phẩm có chứa các carbonhydrat phức hợp; giảm tiêu thụ đường, chất béo (đặc biệt là chất béo bão hòa), cholesterol, muối và rượu; và duy trì cân nặng lý tưởng.

Hướng dẫn giáo dục dinh dưỡng mới "tháp hướng dẫn thực phẩm" (hình 12- 1) đã được Bộ nông nghiệp Mỹ đưa ra gần đây. Tháp dinh dưỡng đã nhấn mạnh tới sự tiêu thụ bánh mì, ngũ cốc, gạo và chất bột (6- 11 khẩu phần); các loại rau (3 - 5 khẩu phần) và hoa quả (2- 4 khẩu phần), ít nhấn mạnh đến sữa, sữa chua và fomat (2- 3 khẩu phần) và thịt, gia cầm, cá, đậu khô, trứng và quả hạch (2 hoặc 3 khẩu phần); và khuyên nên dùng hạn chế mỡ, dầu ăn, và các đồ ngọt.

Bảng 12- 5. Ảnh hưởng của thuốc trên sự hấp thu và chuyển hóa chất dinh dưỡng

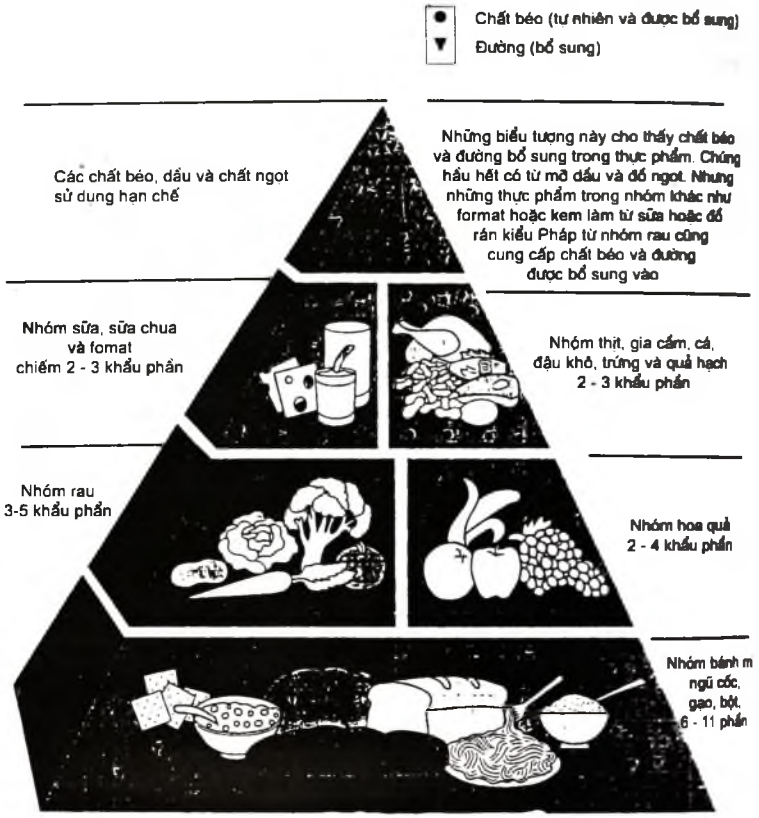
Thuốc	Ảnh hưởng
Các thuốc giảm đau và chống viêm	
Các salicylat	Giảm acid ascorbic trong huyết thanh; tăng đào thải acid ascorbic, kali và các amino acid qua nước tiểu.
Sulfasalazin	Giảm hấp thu folat và đối kháng bổ sung folat.
Các thuốc trung hoà acid	
Nhôm	Giảm hấp thu phosphat và vitamin A.
Chẹn H_2	Giảm hấp thu sắt và vitamin B_{12}.
Octreotid acetat	Giảm và tăng đường huyết; giảm hấp thu chất béo và caroten.
Các thuốc chống động kinh.	
Phenobarbital	Giảm folat huyết thanh; tăng hoán chuyển vitamin D và K, và có thể gây thiếu hụt.
Phenytoin	Giảm folat huyết thanh, tăng hoán chuyển vitamin D và K, và có thể gây thiếu hụt
Primidon	Giảm folat, vitamin B_6, B_{12} trong huyết thanh; giảm hấp thu calci; tăng hoán chuyển vitamin D, K và có thể gây thiếu hụt.
Các thuốc diệt vi sinh vật	
Neomycin	Gắn với acid mật và làm giảm hấp thu chất béo, caroten, vitamin A, D, K và B_{12}; kali, natri, calci, nitơ.
Amphotericin B	Giảm magnesi và kali trong huyết thanh.
Aminosalicylic acid	Tăng hấp thu folat, vitamin B_{12}, sắt.
Chloramphenicol	Tăng nhu cầu vitamin B_2, B_6, B_{12}; tăng sắt huyết thanh, cholesterol và chất béo
Penicillin	Giảm kali huyết; thải kali qua thận.
Tetracyclin	Calci, sắt, magnesi ức chế hấp thu của thuốc; giảm tổng hợp vitamin K.
Cycloserin	Có thể giảm hấp thu calci, magnesi; có thể giảm folat và vitamin B_6, B_{12} trong huyết thanh; giảm tổng hợp protein.
Isoniazid	Đối kháng vitamin B_6; có thể gây thiếu hụt.
Các sulfonamid	Giảm hấp thu folat; giảm folat, sắt trong huyết thanh.
Nitrofurantoin	Giảm folat huyết thanh
Pyrimethamin	Giảm B_{12} và folat trong huyết thanh.

Các thuốc chống phân bào	
Methotrexat	Giảm hoạt hóa folat.
Colchicin	Giảm hấp thu vitamin B_{12}, caroten, chất béo, natri, kali, cholesterol, lactose và nitơ.
Các thuốc tẩy	
Phenolphtalein	Suy dinh dưỡng; giảm kali huyết; thiếu hụt vitamin D, calci
Dầu khoáng	Suy dinh dưỡng; giảm hấp thu vitamin A, D, K.
Các thuốc lợi niệu	Một số loại gây giảm kali huyết, giảm magnesi huyết, có thể tăng bài tiết qua nước tiểu các vitamin B_1, B_6, calci, magnesi, kali.
Các thuốc giảm cholesterol huyết	
Cholestyramin	Gắn acid mật, giảm hấp thu chất béo, caroten; các vitamin A, D, K, B_{12}; folat, sắt.
Clofibrat	Giảm hấp thu caroten, vitamin B_{12}, sắt, glucose.
Các thuốc hạ áp	
Hydralazin	Thiếu hụt vitamin B_6.
Captopril	Có thể gây giảm natri huyết, tăng kali huyết; giảm vị giác.
Các thuốc tránh thai đường uống	Thiếu hụt vitamin B_6, folat; có thể gây tăng nhu cầu các chất dinh dưỡng khác.

CÁCH TÍNH MỘT KHẨU PHẦN NHƯ THẾ NÀO?

Lượng thức ăn tính như một khẩu phần được đưa ra ở tên dưới. Nếu bạn cần ăn phần lớn hơn thì tính hơn một khẩu phần. Ví dụ, suất ăn tối bằng mỳ ý có thể tính là 2- 3 khẩu phần tinh bột.

Đảm bảo rằng ăn tối thiểu số lượng khẩu phần ít nhất từ 5 nhóm thực phẩm chính được liệt kê ở dưới. Bạn cần chúng để cung cấp các vitamin, các khoáng chất, các carbonhydrat và protein. Cố gắng ăn với sự lựa chọn mỡ thấp nhất từ các nhóm thực phẩm. Không có khẩu phần ăn đặc hiệu cho nhóm chất béo, dầu, và đồ ngọt vì thông điệp là sử dụng một cách hạn chế.



Nhìn vào các loại thực phẩm của tháp dinh dưỡng

Tháp hướng dẫn thực phẩm nhấn mạnh các thực phẩm từ 5 nhóm thực phẩm chính được chỉ ra trong ba phần dưới của tháp. Mỗi một nhóm thực phẩm này cung cấp một số (nhưng không phải là tất cả) các chất dinh dưỡng bạn cần. Những thực phẩm trong một nhóm không thể thay thế cho những thực phẩm trong nhóm khác. Không một nhóm nào trong những nhóm thực phẩm chính này là quan trọng hơn nhóm kia, để khỏe mạnh bạn cần dùng tất cả.

Hình 12-1. Tháp hướng dẫn thực phẩm.
Hướng dẫn để lựa chọn thức ăn hàng ngày

CÁC NHÓM THỰC PHẨM

Sữa, sữa chua và format

1 cốc sữa	1 1/2 aoxơ	2 aoxơ
hoặc sữa chua	format tự nhiên	format chế biến

Thịt, gia cầm, cá, đậu khô, trứng và hạnh nhân

2- 3 aoxơ thịt nạc,	1/2 cốc đậu khô đã nấu,	
thịt gia cầm hoặc cá	1 quả trứng, hoặc 2 thìa bơ dầu lạc	
đã được nấu.	sẽ được tính như 1 aoxơ thịt nạc.	

Rau

1 cốc lá rau sống	1/2 cốc rau khác, đã nấu,	3/4 cốc nước ép rau.
	hoặc rau sống đã thái.	

Quả

1 quả táo, chuối,	1/2 cốc quả thái,	3/4 cốc nước ép quả.
cam vừa phải.	nấu, hoặc đóng hộp.	

Bánh mì, ngũ cốc, gạo và tinh bột

1 lát bánh mì

1 aoxơ ngũ cốc chuẩn bị sẵn để ăn.

1/2 ngũ cốc đã nấu, cơm hoặc tinh bột.

BẠN CẦN BAO NHIÊU KHẨU PHẦN ĂN MỖI NGÀY

	Nhiều phụ nữ, người nhiều tuổi	Trẻ em, thiếu nữ, phụ nữ hoạt động, hầu hết nam giới	Thiếu niên trai, nam giới hoạt động
Mức năng lượng [1]	Khoảng 1600	Khoảng 2000	Khoảng 2800
Khẩu phần nhóm bánh mì	6	9	11
Khẩu phần nhóm rau	3	4	5
Khẩu phần nhóm quả	2	3	4
Khẩu phần nhóm sữa	2-3[2]	2-3[2]	2-3[2]
Khẩu phần nhóm thịt	2, cho tổng số 5 aoxơ	2, cho tổng số 6 aoxơ	3, cho tổng số 7 aoxơ
Chất béo toàn phần (g)	53	73	93

[1] Đây là mức năng lượng nếu bạn chọn những thực phẩm nạc, ít chất béo từ 5 nhóm thực phẩm chính và sử dụng những thực phẩm nhóm mỡ, dầu, ngọt một cách hạn chế.

[2] Phụ nữ có thai hoặc cho con bú, thiếu niên, và người trưởng thành trẻ tới 24 tuổi cần 3 khẩu phần.

1 Aoxơ = 28,35g (chú thích BT)

ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG

Không một thử nghiệm sinh hóa hoặc kỹ thuật lâm sàng đơn lẻ nào đủ chính xác để được xem xét như là thử nghiệm đáng tin cậy cho tình trạng suy dinh dưỡng. Các kỹ thuật đánh giá tình trạng dinh dưỡng sử dụng kết hợp các phương pháp, bao gồm đánh giá chế độ ăn, phương pháp nhân trắc học, khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng.

TIỀN SỬ CHẾ ĐỘ ĂN

Bệnh nhân được khai thác tiền sử và khám thực thể cần được hỏi những câu hỏi giúp xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao cần đánh giá sâu hơn về suy dinh dưỡng. Điều đặc biệt quan trọng là sự cân đối và đa dạng của các bữa ăn; bệnh nhân đi cửa hàng và mua đồ ăn chế biến sẵn; những thay đổi gần đây về sự ngon miệng, lượng thức ăn ăn vào hoặc cân nặng cơ thể; sử dụng chế độ ăn đặc biệt hoặc chế độ ăn bổ sung; sử dụng rượu, thuốc hoặc dược phẩm; sự ưa thích và dị ứng thức ăn; và các bệnh ảnh hưởng tới lượng thức ăn ăn vào, mất đi hoặc nhu cầu về dinh dưỡng. Những bệnh nhân nhiều tuổi và thanh niên, phụ nữ có thai hoặc cho con bú, nghèo hoặc bị cô lập về mặt xã hội sẽ có nguy cơ đặc biệt về các vấn đề dinh dưỡng.

Có thể dùng các phương pháp khác nhau để xác định số lượng thức ăn ăn vào. **Nhớ lại chế độ ăn 24 giờ** sẽ cho cách ước lượng sơ bộ về các chất dinh dưỡng đưa vào. Bệnh nhân được đề nghị mô tả chế độ ăn của họ trong cả ngày hôm trước, bao gồm cả bữa phụ, đồ uống và rượu. Những vấn đề xảy ra khi dùng phương pháp này là sự ghi lại không chính xác, sự khó khăn trong cách ước lượng khẩu phần ăn, và vấn đề khái quát hóa từ lượng thức ăn đưa vào chỉ trong một ngày. Có thể thu được thông tin chính xác hơn bằng cách đề nghị bệnh nhân **ghi lại đầy đủ chế độ ăn trong 3- 5 ngày**. Sau đó phân tích thành phần dinh dưỡng với sự trợ giúp của sách vở hoặc phần mềm máy tính chuẩn. Mặc dù ít có khả năng là không có căn cứ do sự nhầm lẫn của trí nhớ thì sự bỏ sót vẫn thường gặp cũng như khó khăn thường lệ trong việc ước tính khẩu phần ăn.

KHÁM LÂM SÀNG

Nên khám thực thể tập trung vào mặt dinh dưỡng trên từng bệnh nhân có nguy cơ về các vấn đề dinh dưỡng. Khám nhấn mạnh vào sự mỏi cơ, dự trữ mỡ, kích thước cơ thể, và các dấu hiệu của sự thiếu hụt vi chất (bảng 12- 6).

Đánh giá cân nặng là đặc biệt hữu ích. Trọng lượng cơ thể trong mối liên quan với chiều cao được đánh giá bằng **cân nặng tương đối** [cân nặng hiện tại/ cân nặng lý tưởng (bảng 12- 7) x 100] hoặc bằng **chỉ số khối cơ thể** [trọng lượng (tính bằng kg)/ bình phương chiều cao (tính bằng mét vuông)]. Tuy nhiên, ở bệnh nhân trưởng thành thì sự thay đổi gần đây về trọng lượng cơ thể mà thường là chỉ số về dinh dưỡng tốt hơn là cân nặng tương đối thấp hoặc chỉ số khối cơ thể thấp. Những thay đổi về trọng lượng cơ thể được biểu thị tốt nhất bằng phần trăm cân nặng mất đi/ đơn vị thời gian. Mất 10% hoặc hơn của cân nặng thông thường trong 1- 2 tháng nhìn chung được tiên đoán là kết quả tồi trên lâm sàng.

Ước lượng thành phần cơ thể- đặc biệt là dự trữ mỡ và cơ xương có thể được tiến hành với quan sát bằng mắt hoặc một cách định lượng hơn là dùng **các số đo nhân trắc học** mà phổ biến nhất là nếp gấp da cơ tam đầu và chu vi của cơ cánh tay giữa. Vì những khác biệt giữa các cá thể và kỹ thuật trong phương pháp này mà nó được sử dụng một cách hạn chế trên lâm sàng.

Có nhiều phương pháp tinh vi hơn để đánh giá thành phần cơ thể. Hầu hết là ít có vai trò trong chăm sóc bệnh nhân. Những kỹ thuật này bao gồm phân tích trở kháng sinh học, dẫn suất điện cơ thể toàn phần, hấp thu lưỡng năng lượng tia X (đo mật độ xương), cân ở dưới nước, nước và kali có thể toàn phần và phân tích sự hoạt hóa neutron, và MRI.

CÁC XÉT NGHIỆM

Albumin huyết thanh là xét nghiệm quan trọng nhất để chẩn đoán suy dinh dưỡng protein- năng lượng. Hầu hết bệnh nhân thiếu protein nặng sẽ có mức albumin huyết thanh thấp. Nhiều tình trạng không phải do dinh dưỡng cũng có thể làm giảm albumin huyết thanh, nhất là bệnh gan và bệnh toàn thân nặng. Các protein huyết thanh khác với thời gian bán huỷ ngắn (transferrin, transthyretin...) có thể phản ánh những thay đổi nhất thời trong tình trạng dinh dưỡng nhưng bị những thiếu hụt tương tự.

Các xét nghiệm về số lượng và chất lượng của miễn dịch tế bào cũng bất thường ở nhiều bệnh nhân suy dinh dưỡng protein- năng lượng. Các phương pháp xác định **số lượng lympho bào toàn phần** và **phản ứng quá mẫn muộn** với các kháng nguyên thử trên da thông thường là không đặc hiệu; những bất thường có thể do các yếu tố khác ngoài dinh dưỡng.

Mặc dù giá trị chẩn đoán là chưa chắc chắn nhưng những xét nghiệm này được sử dụng để tiên lượng. Những bệnh nhân có các tham số đánh giá dinh dưỡng bất thường thì sẽ có các kết quả xấu tăng rõ trên lâm sàng.

Mặc dù áp dụng tiền sử tập trung về mặt dinh dưỡng, khám thực thể, các xét nghiệm thì vẫn thường khó chẩn đoán xác định suy dinh dưỡng. Theo dõi chế độ ăn trong quá trình nằm viện là có ích. **Lượng calo** ước tính năng lượng và protein đưa vào dùng để so sánh với nhu cầu của cơ thể.

Bảng 12- 6. Các dấu hiệu lâm sàng có thể do thiếu hụt dinh dưỡng

Dấu hiệu lâm sàng	Thiếu hụt dinh dưỡng	Dấu hiệu lâm sàng	Thiếu hụt dinh dưỡng
Tóc		**Cổ:**	
Mất sắc tố theo đường ngang	Protein, đồng	Bướu giáp	Iod
Dễ nhổ	Protein		
Thưa	Protein, kẽm, biotin		
Da		Ngực	
Khô, có vảy	Kẽm, vitamin A, các acid béo cần thiết	Chuỗi tràng hạt	Vitamin D
Viêm da bong vảy phấn	Protein, niacin, riboflavin		
Dày sừng nang lông	Vitamin A và C	**Tim**	
Đốm xuất huyết quanh nang lông	Vitamin C	Suy tim cung lượng cao	Thiamin
		Giảm cung lượng	Protein - năng lượng
Đốm và ban xuất huyết	Vitamin C và K	**Bụng**	
Tăng sắc tố, bong vảy	Niacin	Gan, lách to	Protein - năng lượng
Tăng tiết bã nhờn mũi - môi	Niacin, riboflavin,	Trướng bụng	Protein - năng lượng
Xanh xao	Vitamin B_{12}, đồng, sắt	Ỉa chảy	Niacin, folat, vitamin B_{12}
Bệnh da vàng bìu âm hộ	folat	**Các chi**	
Mất lớp mỡ dưới da	Riboflavin	Nhậy cảm đau, đau cơ	Thiamin, vitamin C
	Calo	Mỏi cơ	Protein - năng lượng
		Phù	Protein, thiamin
Móng		Nhậy cảm đau ở xương	Vitamin D, C, calci và phospho
Khum	Sắt		
Đường khía nằm ngang, móng cứng	Protein - năng lượng	**Thần kinh**	
		Giảm phản xạ	Thiamin
Đầu		Giảm cảm giác tư thế và rung	Vitamin B_{12}, thiamin
Mỏi cơ vùng thái dương	Protein - năng lương	Dị cảm	Vitamin B_{12}, thiamin, niacin
Tuyến mang tai to ra	Protein		
Mắt		Bia chuyện, rối loạn định hướng	Thiamin
Quáng gà	Vitamin A, kẽm	Sa sút trí tuệ	Niacin
Tưới máu giác mạc	Riboflavin	Liệt mắt	Thiamin, phospho
Khô, vệt Bitot và nhuyễn giác mạc	Vitamin A		
Viêm kết mạc	Riboflavin	Co giật	Calci, magnesi
Miệng			
Viêm lưỡi (đỏ, chảy máu)	Nicain, pyridoxin, riboflavin, vitamin B_{12}, folat	**Các biểu hiện khác**	
		Chậm liền vết thương	Kẽm, protein - năng lượng vitamin C
Chảy máu lợi	Vitamin C, riboflavin		
Viêm môi	Riboflavin		
Viêm góc miệng	Riboflavin, sắt		
Teo gai lưỡi	Niacin, sắt, riboflavin, folat, vitamin B_{12}		
Giảm vị giác	Kẽm, vitamin A		
Nứt lưỡi	Niacin		

Bảng 12- 7. Trọng lượng có thể chấp nhận (tính bằng pao không kể giầy và quần áo) cho nam và nữ giới, 1996 [1]

Chiều cao	Cân nặng	
5' 0"	97- 128	Chú ý
5' 1"	101- 132	Ký hiệu ' là viết tắt của foot.
5'2"	104- 137	[1] foot = 12 inch= 12 x 2,54 cm.
5'3"	107- 141	Ký hiệu " là viết tắt của inch
5'4"	111- 146	1 inch = 2,54 cm.
5'5"	114- 150	Ví dụ: 5'1"= 5 foot 1 inch
5'6"	118- 155	= 5 x 12 x 2,54 + 2,54 = 152,4 cm.
5'7"	121- 160	Đơn vị cân nặng là pao
5'8"	125- 164	1 pao = 0, 454 kg.
5'9"	129- 169	
5' 10"	132- 174	
5'11"	136- 179	
6'0"	140- 184	
6' 1"	144- 189	
6'2"	148- 195	
6'3"	152- 200	
6'4"	156 - 205	
6'5"	160- 211	
6'6"	164- 216	

[1]Bộ Y tế và nhân lực Mỹ, 1996

CÁC RỐI LOẠN DINH DƯỠNG

SUY DINH DƯỠNG PROTEIN NĂNG LƯỢNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử giảm protein hoặc năng lượng đưa vào, tăng mất các chất dinh dưỡng, hoặc tăng nhu cầu dinh dưỡng.
- Những biểu hiện thay đổi từ sụt cân và không tăng trưởng đến các hội chứng rõ rệt, thể phù (Kwashiorkor) và teo đét (Marasmus).
- Trong những trường hợp nặng, tất cả các hệ thống cơ quan đều thực sự bị ảnh hưởng.

Nhận định chung

Suy dinh dưỡng protein- năng lượng xảy ra như là hậu quả của sự thiếu hụt tương đối hoặc tuyệt đối năng lượng và protein. Bệnh có thể là nguyên phát do ăn không đủ hoặc thứ phát do hậu quả của các bệnh khác. Với hầu hết các quốc gia đang phát triển, suy dinh dưỡng protein- năng lượng vẫn là vấn đề sức khỏe nổi cộm nhất. Suy dinh dưỡng protein - năng lượng được mô tả dưới hai hội chứng đặc trưng là **Kwashiorkor** do thiếu hụt protein khi có đủ năng lượng, điển hình gặp ở trẻ nhỏ cai sữa lúc em của nó ra đời ở vùng mà thực phẩm chứa protein bị thiếu rất nhiều và **marasmus** do sự thiếu hụt cả protein và năng lượng, thường gặp nhất ở những nơi không đủ số lượng thực phẩm.

Ở các nước công nghiệp, suy dinh dưỡng protein- năng lượng thường gặp nhất là thứ phát do các bệnh khác. Có tới 20% tất cả bệnh nhân nhập viện bị suy dinh dưỡng protein- năng lượng. Ở những bệnh nhân này, suy dinh dưỡng có thể do: hoặc giảm năng lượng và protein đưa vào, và tăng mất dinh dưỡng hoặc tăng nhu cầu dinh dưỡng do bệnh cơ bản. Ví dụ giảm ăn uống qua đường miệng có thể do hàm răng yếu hoặc bệnh ở dạ dày ruột. Mất các chất dinh dưỡng do kém hấp thu và ỉa chảy cũng như glucose niệu. Nhu cầu tăng lên do sốt, phẫu thuật, bướu tân tạo và bỏng. Chỉ có một vài bệnh nhân là cần nhập viện cấp mà không có một số yếu tố nguy cơ này.

Sinh bệnh học

Suy dinh dưỡng protein- năng lượng dẫn đến những thay đổi sinh bệnh học ảnh hưởng tới mọi hệ thống cơ quan. Hậu quả rõ rệt nhất là sụt cân, giảm tích lũy mỡ và khối cơ xương. Mất 5- 10% trọng lượng thường được thích nghi mà không mất hoạt động sinh lý, mất 35- 40% trọng lượng thường dẫn đến tử vong. Mất protein từ cơ xương và cơ quan nội tạng thường tương ứng với sụt cân. Đa số protein bị mất từ gan, đường tiêu hóa, thận và tim.

Khi suy dinh dưỡng protein- năng lượng tiến triển thì sự rối loạn hoạt động cơ quan cũng xuất hiện. Tổng hợp các protein huyết thanh ở gan giảm, và có giảm cả mức protein trong máu. Cung lượng tim và khả năng co bóp giảm xuống, ECG cho thấy có giảm điện thế và chuyển trục sang phải. Mổ tử thi bệnh nhân chết do suy dinh dưỡng nặng cho thấy có teo sợi cơ và phù mô kẽ của tim.

Phổi bị ảnh hưởng chủ yếu là do yếu và teo các cơ hô hấp. Dung tích sống và thể tích khí lưu thông (tidal) giảm, sự làm sạch của nhung mao cũng bất

thường. Đường tiêu hóa bị ảnh hưởng nghiêm trọng nhất do teo niêm mạc và mất nhung mao của ruột non, dẫn đến giảm sự hấp thu. Thiếu hụt disaccharidase ở ruột non và thiểu năng tụy nhẹ cũng góp phần làm giảm hấp thu.

Những thay đổi trong hoạt động miễn dịch là một trong những thay đổi quan trọng nhất gặp ở bệnh nhân suy dinh dưỡng protein- năng lượng. Số lượng và chức năng tế bào lympho T giảm. Những thay đổi trong chức năng tế bào B là đa dạng hơn. Giảm hoạt động bổ thể, hoạt động của tế bào hạt, và sự ngăn cản về mặt giải phẫu với nhiễm trùng được ghi nhận và vết thương khó liền.

Biểu hiện lâm sàng

Những biểu hiện lâm sàng của suy dinh dưỡng protein- năng lượng thay đổi từ giảm nhẹ tăng trưởng và sụt cân đến nhiều hội chứng lâm sàng riêng biệt. Trẻ em ở các nước đang phát triển biểu hiện bằng thể Marasmus và Kwashiorkor. Ở thể suy dinh dưỡng protein- năng lượng thứ phát gặp ở các quốc gia công nghiệp hóa thì biểu hiện lâm sàng bị ảnh hưởng bởi mức độ thiếu hụt protein và năng lượng, những bệnh cơ bản dẫn đến thiếu hụt và tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân trước khi bị bệnh.

Ở những trường hợp suy dinh dưỡng protein năng lượng thứ phát nhẹ, sụt cân có thể là biểu hiện duy nhất. Ở những trường hợp nặng hơn, thì những biểu hiện gồm giảm dự trữ mỡ ở mặt và chân tay, giảm khối cơ xương mà rõ nhất ở cơ gian cốt và cơ vùng thái dương. Da thường khô và tóc thưa. Nếu có giảm albumin huyết thanh thì có thể có phù phụ thuộc hoặc phù toàn thân.

Những biểu hiện lâm sàng của suy dinh dưỡng protein- năng lượng có thể xảy ra trong hai hoàn cảnh khác. Những bệnh nhân béo phì rõ thường có biểu hiện dinh dưỡng quá mức do sự tích tụ mỡ quá nhiều. Tuy nhiên, sụt cân nhanh, đặc biệt là do bệnh tật, thường dẫn đến giảm protein của xương và nội tạng và có thể dẫn đến những bất thường sinh bệnh học đã mô tả ở trên, mặc dù hình vẽ bên ngoài là béo phì. Ở những bệnh nhân này, sụt cân và giảm các protein huyết thanh có thể là những manh mối duy nhất của sụt giảm protein. Những bệnh nhân bị bệnh cấp tính, đặc biệt là những bệnh nhân có tăng chuyển hóa và không thể ăn được, có thể phát triển thiếu hụt protein nội tạng nhanh chóng mà không có biểu hiện sụt cân rõ rệt hoặc các dấu hiệu khác của thiếu dinh dưỡng. Ở những bệnh nhân này thì các dấu hiệu của tăng chuyển hóa và giảm mức protein huyết thanh sẽ là gợi ý chẩn đoán.

Điều trị

Điều trị suy dinh dưỡng protein năng lượng nghiêm trọng là một quá trình từ từ và cần được chăm sóc tích cực. Lúc đầu nên điều trị trực tiếp các bất thường về dịch, điện giải và tình trạng nhiễm trùng. Mối quan tâm đặc biệt là giảm kali, magnesi, và calci cùng với mất cân bằng acid- base. Giai đoạn 2 của điều trị là trực tiếp bổ sung protein, năng lượng và các chất dinh dưỡng. Nên bắt đầu điều trị bằng lượng vừa phải protein, và năng lượng (calo) được tính theo trọng lượng thực sự của bệnh nhân. Những bệnh nhân trưởng thành được cho dùng 1g protein và 30 kcal/kg. Dùng cùng với các vitamin và chất khoáng là bắt buộc. Có thể cung cấp dinh dưỡng theo đường tiêu hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa mặc dù dinh dưỡng theo tiêu hóa có thể được ưa dùng hơn. Lúc đầu không dùng chất béo và lactose đường tiêu hóa. Những bệnh nhân suy dinh dưỡng protein- năng lượng nhẹ hơn có thể được dùng năng lượng và protein đồng thời với điều chỉnh những bất thường về dịch và điện giải. Những lượng protein và năng lượng tương tự được khuyến cáo điều trị ban đầu.

Những bệnh nhân được điều suy dinh dưỡng protein- năng lượng cần được theo dõi chặt chẽ. Cả protein và năng lượng đều được tăng lên khi đã dung nạp, người lớn tới 1,5g protein/kg/ngày và 40 kcal năng lượng/kg/ngày.

Những bệnh nhân tái dinh dưỡng quá nhanh sẽ xuất hiện vô số di chứng bất lợi trên lâm sàng. Trong quá trình tái dinh dưỡng, kali, magnesi, phospho và glucose trong máu đi vào trong tế bào và có thể dẫn đến giảm các chất này trong huyết thanh. Dùng nước và natri cùng với carbonhydrat sẽ gây quá tải cho tim với giảm hoạt động của tim dẫn đến suy tim sung huyết. Tái dinh dưỡng đường tiêu hóa dẫn đến giảm hấp thu và ỉa chảy do những bất thường ở đường tiêu hóa.

Phù do tái dinh dưỡng là tình trạng lành tính được phân biệt với suy tim sung huyết. Những thay đổi trong tái hấp thu natri ở thận, tính toàn vẹn của da và mạch máu kém sẽ dẫn đến phù phụ thuộc mà không có các dấu hiệu khác của suy tim. Điều trị bao gồm đánh giá lại, nâng cao vị trí phù và hạn chế vừa phải lượng natri. Các thuốc lợi niệu thường không có hiệu quả, có thể làm trầm trọng hơn sự thiếu hụt điện giải, và được khuyên không nên dùng.

Việc ngăn ngừa và phát hiện sớm suy dinh dưỡng protein- năng lượng cho những bệnh nhân nằm viện đòi hỏi những người chăm sóc phải nhận biết được khả năng có thể xảy ra. Những bệnh nhân có nguy cơ cần được đánh giá chính thức tình trạng dinh dưỡng và theo dõi sát chế độ ăn, trọng lượng cơ thể và những nhu cầu dinh dưỡng trong thời gian nằm viện.

BÉO PHÌ

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Quá nhiều mô mỡ, dẫn đến trọng lượng có thể vượt quá 20% hoặc hơn trọng lượng mong muốn (lý tưởng).
- Béo phì nửa người trên (bụng và sườn) gây hậu quả cho sức khoẻ lớn hơn béo phì nửa người dưới (mông và đùi).
- Đi kèm với nhiều rối loạn chuyển hóa và cấu trúc.

Nhận định chung

Béo phì là một trong những rối loạn phổ biến nhất trong thực tiễn y học và hầu hết đều gây thất vọng và khó xử trí. Khi điều trị diễn biến không đáng kể và vẫn còn những thay đổi lớn xảy ra trong sự hiểu biết của chúng ta về nguyên nhân và các biến chứng của béo phì đối với sức khỏe.

Định nghĩa và đánh giá

Béo phì được định nghĩa như là tình trạng có quá nhiều mô mỡ. Sự xác định chính xác mô mỡ cần những kỹ thuật tinh vi nhưng lại chưa phổ biến trong thực tiễn lâm sàng. Khám thực thể thường là đủ để phát hiện tình trạng quá nhiều mô mỡ. Hai phương pháp thường được sử dụng để định lượng là trọng lượng tương đối (relative weight- RW) và chỉ số khối cơ thể (body mass index - BMI).

Trọng lượng tương đối (RW) được tính bằng trọng lượng cơ thể chia cho trọng lượng lý tưởng và nhân với 100. Trọng lượng lý tưởng được định nghĩa là giá trị ở giữa khuyến cáo cho từng chiều cao trong bảng cân nặng do chính phủ Mỹ ban hành (bảng 12- 7). Vẫn còn những tranh luận về bảng nào là phản ánh tốt nhất mối liên quan giữa trọng lượng cơ thể và sức khỏe. Những bảng ban hành năm 1990 cho phép tăng đáng kể cân nặng cho chiều cao so với các bảng trước đó. Dữ liệu từ cuộc nghiên cứu sức khỏe của y tá cũng gợi ý rằng những bảng cân nặng trước đây chính xác hơn.

Bởi vì RW không phân biệt giữa quá nhiều mỡ hay quá nhiều cơ nên **chỉ số khối cơ thể** (BMI) có thể được sử dụng để phản ánh chính xác hơn sự hiện hữu của quá nhiều mô mỡ. BMI được tính bằng cách lấy trọng lượng cơ thể tính bằng kilogam chia cho bình phương chiều cao tính bằng mét vuông. BMI bình thường là 20- 25 kg/m^2.

Viện sức khỏe quốc gia hiện nay định nghĩa béo phì khi trọng lượng tương đối vượt trên 120% (BMI > 27 kg/m^2). Béo phì nhẹ là RW từ 120- 140% (BMI 27- 30 kg/m^2); béo phì trung bình là RW từ 140- 200% (BMI 30- 40 kg/m^2) và béo phì nặng hoặc béo phì bệnh là RW trên 200% (BMI > 40kg/m^2). Tuy nhiên bên cạnh cân nặng, những yếu tố khác cũng quan trọng. Béo phì nửa người trên (quá nhiều mỡ quanh vùng eo và sườn) có hại cho sức khoẻ hơn là béo phì nửa người dưới (mỡ tập trung ở đùi và mông). Những bệnh nhân béo phì có tỷ lệ eo/mông cao (>1 ở nam giới và 0,85 ở nữ giới) thì cũng sẽ có nguy cơ cao hơn bị đái tháo đường, đột quỵ, bệnh mạch vành và chết sớm hơn những bệnh nhân béo phì cùng mức có tỷ lệ eo/ mông thấp hơn. Sự phân biệt sâu hơn nữa về vị trí quá thừa mỡ gợi ý rằng mỡ nội tạng ở trong ổ bụng là nguy hại hơn đối với sức khoẻ so với mỡ ở dưới da quanh bụng.

Khoảng 40% người Mỹ có RW trên 120%. Người da đen, đặc biệt là phụ nữ da đen, dễ béo phì hơn người da trắng và nghèo dễ bị béo phì hơn giàu bất kể chủng tộc nào.

Những hậu quả của béo phì với sức khỏe

Béo phì đi kèm với tăng rõ rệt cả tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong. Rất nhiều bệnh hay gặp hơn ở người béo phì. Quan trọng và phổ biến nhất là tăng huyết áp, đái tháo đường typ II, tăng lipid huyết, bệnh mạch vành, bệnh khớp thoái hóa, và những vấn đề về mặt tâm lý, những ung thư đại tràng, trực tràng và tuyến tiền liệt ở nam giới và tử cung, đường mật, vú, buồng trứng ở nữ giới); các rối loạn nghẽn mạch do huyết khối; các bệnh đường tiêu hóa (sỏi mật, viêm thực quản trào ngược) và các rối loạn da cũng hay gặp hơn ở người béo phì. Những nguy cơ sản khoa và phẫu thuật cũng cao hơn. Những bệnh nhân béo phì cũng có nguy cơ cao hơn bị giảm hoạt động phổi, những bất thường về nội tiết, protein niệu và tăng nồng độ hemoglobin.

Ở những người trẻ và trung niên thì tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân và tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch tăng tương đương với mức độ béo phì. Tuy nhiên, nguy cơ tương đối liên quan với béo phì giảm theo tuổi và ở những người trên 75 tuổi thì cân nặng không còn là yếu tố nguy cơ.

Bệnh nguyên

Cho tới gần đây, béo phì vẫn được coi là hậu quả trực tiếp của lối sống tĩnh tại cùng với ăn quá nhiều năng lượng kéo dài. Mặc dù những yếu tố này không còn nghi ngờ là nguyên nhân chính ở một số trường hợp thì bằng chứng hiện nay lại là ảnh hưởng mạnh mẽ của di truyền trên sự phát triển

của béo phì. Trẻ em được nhận làm con nuôi cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa BMI của chúng và BMI của cha mẹ chúng về mặt sinh học. Không có mối liên quan nào như vậy được phát hiện giữa trẻ em và cha mẹ nuôi của chúng. Hai nghiên cứu cũng chứng minh những ảnh hưởng đánh kể về mặt di truyền học trên BMI với một chút ảnh hưởng từ môi trường thơ ấu. Khoảng 50- 75% béo phì có thể được giải thích bằng những ảnh hưởng di truyền.

Hiện nay, những phát hiện về di truyền của một số typ béo phì đã được thiết lập. Một số động vật có gen mà khi bị vô dụng bằng đột biến sẽ gây béo phì. Gen bình thường sản xuất một loại protein là leptin có tác dụng kiểm soát sự thèm ăn. Khi thiếu hụt leptin, chuột sẽ tăng trưởng chủ yếu là mỡ, khi bổ sung leptin thì chuột lại giảm cân. Mặc dù những đột biến trong gen này là hiếm nhưng giả thuyết cho rằng những liều bổ sung leptin có thể có hiệu quả trong việc làm giảm béo phì ở người . Receptor ái lực cao với leptin đã được xác định ở vùng dưới đồi của chuột khi có yếu tố bão hòa với leptin là peptid- 1 giống glucagon (GLP- 1). Sự đột biến trong gen ở người với receptor β_3 trong mô mỡ liên quan với sự tiêu mỡ và sinh nhiệt, làm tăng rõ rệt nguy cơ béo phì.

Những quan sát này gợi ý rằng những yếu tố di truyền có thể dẫn đến những thay đổi trong cả việc đưa năng lượng vào và tiêu hao năng lượng. Nghiên cứu sâu hơn có thể cho phép phân loại những bệnh nhân béo phì thành các nhóm tùy theo những đặc điểm bệnh nguyên khác nhau. Trong bất kỳ trường hợp nào, với nhiều bệnh nhân thì bản thân họ không gây ra tình trạng của họ.

Đánh giá y học bệnh nhân béo phì

Cần khai thác thông tin trước đây về tuổi khởi phát béo phì, những thay đổi cân nặng gần đây, tiền sử gia đình của béo phì, tiền sử nghề nghiệp, thói quen ăn uống và tập luyện, hút thuốc và uống rượu, sự sụt cân trước đây,và các yếu tố tâm lý. Đặc biệt chú ý tới việc sử dụng các thuốc nhuận tràng, các thuốc lợi niệu, các hormon, các chế phẩm bổ sung dinh dưỡng và các dược phẩm mua bán không cần đơn.

Khám thực thể nên đánh giá mức độ và sự phân bố của mô mỡ, tình trạng dinh dưỡng chung và các dấu hiệu của những nguyên nhân gây béo phì thứ phát.

Dưới 1% bệnh nhân béo phì có nguyên nhân gây béo phì thứ phát có thể xác định được. Nhược giáp và hội chứng Cushing là những vi dụ quan trọng thường có thể chẩn đoán được bằng khám thực thể ở những bệnh nhân tăng

cân gần đây không giải thích được. Những bệnh nhân này cần được đánh giá sâu hơn về mặt nội tiết học, bao gồm xác định TSH huyết thanh và thử nghiệm ức chế bằng dexamethason (xem chương 9).

Tất cả những bệnh nhân béo phì cần được đánh giá những hậu quả y học của béo phì. Nên đo mức glucose, cholesterol và các triglycerid lúc đói.

Điều trị

Áp dụng những kỹ thuật thông thường, chỉ 20% bệnh nhân sẽ giảm 20lb và duy trì mức giảm trong vòng 2 năm; 5% số bệnh nhân sẽ duy trì giảm 40lb. Tiếp tục mối liên hệ giữa bệnh nhân và thầy thuốc là yếu tố quan trọng cho sự thành công của điều trị hơn là những nét đặc hiệu của bất kỳ chế độ điều trị nào. Lựa chọn bệnh nhân kỹ lưỡng sẽ cải thiện được tỷ lệ thành công và giảm sự thất bại của cả bệnh nhân và người điều trị. Chỉ những bệnh nhân đủ sốt sắng mới nên tham gia vào các chương trình điều trị. Những nỗ lực đặc hiệu để xác định bệnh nhân linh hoạt như yêu cầu ghi lại chế độ ăn 3 ngày, thường được sử dụng.

Hầu hết các chương trình đều thành công nhờ áp dụng cách tiếp cận đa nguyên tắc để làm giảm cân với chế độ ăn giảm năng lượng, thay đổi hành vi đến thay đổi thói quen ăn uống, luyện tập thể lực, và sự giúp đỡ của xã hội. Phải nhấn mạnh vào việc duy trì sự giảm cân.

Những hướng dẫn về chế độ ăn hợp nhất những nguyên tắc giống như khi áp dụng cho người khỏe mạnh không bị béo phì, như chế độ ăn ít chất béo, nhiều carbonhydrat phức hợp, nhiều chất xơ. Có thể đạt được điều này bằng việc tập trung vào nhiều loại thực phẩm chưa chế biến. Chú ý đặc biệt thường nhằm vào việc hạn chế các thực phẩm cung cấp những lượng lớn calo mà không có các chất dinh dưỡng khác như chất béo, sucrose, và rượu. Không có ưu điểm đặc biệt nào với chế độ ăn hạn chế các carbonhydrat, ủng hộ việc dùng những lượng lớn protein hoặc chất béo, hoặc khuyên ăn các loại thực phẩm cùng một lúc.

Những thay đổi lâu dài trong thói quen ăn uống là cần thiết để duy trì sự sụt cân. Mặc dù những chương trình **điều chỉnh thói quen** là sẵn có để bệnh nhân tham khảo, những thầy thuốc chăm sóc bệnh nhân béo phì có thể hướng dẫn nhiều kỹ thuật hành vi có ích. Kỹ thuật quan trọng nhất là chú trọng vào việc lập kế hoạch và duy trì kế hoạch. Bệnh nhân có thể được hướng dẫn để lên thực đơn và chế độ luyện tập cùng với ghi lại thói quen thực sự của họ. Ghi chép không chỉ giúp thay đổi thói quen mà nó còn có thể giúp người hướng dẫn đưa ra những gợi ý đặc biệt để giải quyết vấn đề.

Bệnh nhân có thể được hướng dẫn để nhận ra cách ăn uống thích hợp (cảm xúc, trạng thái...) và cách để tránh hoặc kiểm soát chúng. Những mối liên hệ về mặt tài chính được hoàn lại hoặc các hệ thống khen thưởng cũng có ích cho nhiều bệnh nhân.

Việc tập luyện cũng cho thấy vô số ưu điểm đối với những bệnh nhân cố gắng giảm cân và duy trì sự giảm đó. Thể dục thể hình (aerobic) trực tiếp làm tăng tiêu hao năng lượng hàng ngày và đặc biệt có ích để duy trì cân nặng trong thời gian dài. Tập luyện cũng sẽ giữ được cơ thể mảnh mai và đặc biệt ngăn ngừa sự sụt giảm trong tiêu hao năng lượng cơ bản gặp ở trạng thái nửa đói (semistarvation).

Sự giúp đỡ của xã hội là thiết yếu cho sự thành công của chương trình giảm cân. Việc tiếp tục liên hệ chặt chẽ với bác sỹ điều trị, người trong gia đình và nhóm người cùng cảnh ngộ là những cách có giá trị đối với người béo phì để củng cố sự thay đổi hành vi và ngăn ngừa sự cô lập về mặt xã hội.

Những bệnh nhân béo phì nghiêm trọng có thể cần những chế độ điều trị tích cực hơn. **Chế độ ăn với lượng calo rất thấp** (≤ 800 kcal/ngày) sẽ làm giảm cân nhanh và cải thiện rõ rệt các biến chứng chuyển hóa liên quan tới béo phì. Có tác dụng phụ như mệt mỏi, hạ huyết áp thể đường, kém chịu lạnh, các rối loạn dịch và điện giải là tương ứng với mức độ giảm calo và cần sự theo dõi đều đặn của thầy thuốc. Những biến chứng ít gặp khác gồm: bệnh gout, bệnh túi mật, và rối loạn nhịp tim. Bệnh nhân thường duy trì chương trình này trong vòng 4- 6 tháng và trung bình giảm 2- 4lb/tuần. Duy trì cân nặng dài hạn là khó đoán trước và cần phải đồng thời thay đổi hành vi và sự tập luyện. Chế độ ăn hạn chế tới 800 kcal có hiệu quả như những chương trình năng lượng thấp hơn và dung nạp tốt hơn.

Các dược phẩm để điều trị béo phì có sẵn cả dưới dạng mua bán không cần đơn và theo đơn. Các thuốc được phân thành nhóm catecholamin hoặc serotonin. Các thuốc thuộc nhóm catecholamin bao gồm các amphetamin (với nguy cơ bị lạm dụng cao); các thuốc làm giảm sự thèm ăn không có amphetamin nhóm IV như phentermin, diethylpropion, và mazindol; các chế phẩm phenylpropanolamin bán không cần đơn. Tháng 9 năm 1997 đã có lệnh thu hồi fenfluramin trên thị trường và dexfenfluramin, khiến thuốc làm giảm sự ngon miệng nhóm tiết serotonin không còn được sử dụng nữa. Các thuốc chống trầm cảm SSRI như fluoxetin và sertralin cũng có hoạt tính tiết serotonin nhưng không được FDA cho phép dùng làm thuốc làm giảm cân.

Một vài thuốc bổ sung hiện đang được đánh giá để đưa ra. Sibutramin phong bế quá trình bắt giữ cả serotorin và norepinephrin. Những lo lắng nảy sinh là không có tác dụng làm giảm huyết áp ở những bệnh nhân sụt cân khi dùng thuốc này. Orlistat làm giảm hấp thu mỡ do gắn với và ức chế lipase ở ruột. Cơ chế ngoại vi này có thể làm thay đổi sự thu hút với các chế phẩm đã dùng trước đó. Các tác dụng phụ bao gồm trướng bụng, chuột rút và ỉa chảy.

Hiện còn đang tranh luận là về độ an toàn của thuốc. Những bất thường nghiêm trọng ở tim liên quan với các thuốc ức chế sự thèm ăn. Cho tới tháng 9 năm 1997 thì các thuốc ức chế sự thèm ăn vẫn được sử dụng rộng rãi. Sự ủng hộ tích cực cho các thuốc này dựa trên nghiên cứu về liệu pháp kết hợp phentermin và fenfluramin, đã đưa ra dexfenfluramin tháng 4 năm 1996, nó đã được sự ủng hộ của các chuyên gia và của thị trường.

Những nghiên cứu về các thuốc được phê chuẩn đã chỉ rõ ràng sự giảm cân vừa phải trong các nghiên cứu ngắn hạn. Nghiên cứu sử dụng mazindol và fenfluramin cho thấy sự giảm cân trong thời gian ngắn nhưng sẽ tăng trở lại sau khi ngừng thuốc.

Mối quan tâm về các tác dụng phụ của thuốc đã cản trở sự ủng hộ với các thuốc làm giảm thèm ăn. Có tăng nguy cơ tương đối của tăng áp phổi nguyên phát ở những bệnh nhân dùng thuốc gây chán ăn, chủ yếu là fenfluramin và dexfenfluramin, và hay gặp khi dùng liệu pháp dài ngày hơn. Tăng áp phổi gây tử vong liên quan với sử dụng trong thời gian ngắn fenfluramin và phentermin đã thức tỉnh thêm những mối lo lắng. Có ý nghĩa nhất là bệnh van tim ở những bệnh nhân đang dùng phen- fen và dexfenfluramin dẫn tới loại bỏ những loại thuốc này trên thị trường. Siêu âm tim cho thấy hình thái van tim bất thường và hở van tim ở những bệnh nhân bị bệnh tim carcinoid hoặc bệnh van tim do ergotamin. Những thông báo gồm cả phụ nữ đã dùng đơn độc dexfenfluramin. Những dấu hiệu này cũng gặp ở trên 1/3 phụ nữ không triệu chứng.

Do fenfluramin và dexfenfluramin bị rút khỏi thị trường, mà sự lựa chọn dùng các thuốc trong chế độ kiểm soát cân nặng bị giới hạn nghiêm ngặt. Phentermin và các thuốc nhóm catecholamin khác vẫn có nhưng chỉ được phép dùng trong thời gian ngắn. Số lượng bệnh nhân (và cả thầy thuốc) quan tâm tới cách tiếp cận này đã giảm rõ rệt. Mặc dù SSRIs được bàn tới một cách rộng rãi nhưng các nghiên cứu không xác định được hiệu quả của

chúng trong việc làm giảm cân. Sự kết hợp giữa SSRIs và phentermin chưa được FDA cho phép và bị ngăn cản bởi các mốc của phentermin do mối lo lắng về những tác dụng phụ trên tim đang có khả năng xảy ra.

Có hai loại thuốc bổ sung đang được xem xét ở giai đoạn cuối . Sibutramin ngăn chặn sự tái bắt giữ cả serotonin và norepinephrin. Trong những thử nghiệm ngắn hạn, những đối tượng dùng sibutramin đã cho thấy giảm nhiều hơn 7- 10 kg so với những người nhận thuốc vờ (placebo). Dùng sibutramin huyết áp giảm ít hơn mong muốn đi kèm với giảm cân và ở một số bệnh nhân có tăng huyết áp. Orlistat làm giảm hấp thu mỡ do gắn với và ức chế lipase ở ruột. Mặc dù hiệu quả của thuốc còn chưa biết đầy đủ nhưng cơ chế ngoại vi của nó có sức hấp dẫn. Những người dùng orlistat đã được ghi lại là bị chuột rút và ỉa chảy.

Không có những lời khuyên thống nhất cho việc tiếp tục dùng thuốc ở những bệnh nhân đã dùng phen- fen hoặc dexfenfluramin. Mặc dù một số bệnh nhân vẫn được lựa chọn tiếp tục dùng đơn độc phentermin hoặc chuyển sang dùng các thuốc khác, còn những người khác muốn ngừng sử dụng tất cả các thuốc gây chán ăn cho tới khi có nhiều thông tin hơn. Những lời khuyên cho đánh giá các tác dụng phụ trên tim đã được CDC đưa ra. Những bệnh nhân dùng hoặc dexfenfluramin hoặc fenfluramin cần được thầy thuốc đánh giá. Những bệnh nhân có các triệu chứng tim phổi hoặc tiếng thổi ở tim mới đây được khuyên nên làm siêu âm tim. Ngoài ra, do có nguy cơ của viêm nội tâm mạc nên siêu âm tim được khuyên nên làm trước các thủ thuật nha khoa. Với những mục đích thực tiễn này mà tất cả các bệnh nhân đã dùng fenfluramin hoặc dexfenfluramin cần được theo dõi bằng siêu âm tim.

Mặc dù phẫu thuật là lựa chọn cuối cùng để điều trị béo phì, trên 100 000 bệnh nhân trải qua điều trị bằng phẫu thuật. Hiện tại phẫu thuật dạ dày là thủ thuật được lựa chọn. Phổ biến nhất là tạo hình dạ dày thành dải thẳng đứng (phẫu thuật Mason) để tạo ra dạ dày nhỏ hơn và những thủ thuật cầu nối tắt dạ dày. Một số phẫu thuật viên có kinh nghiệm tiến hành nối tắt dạ dày qua soi ổ bụng. Mặc dù cả hai loại thủ thuật trên dạ dày này đều làm giảm cân rõ rệt nhưng các nghiên cứu có khuynh hướng ưa thích thủ thuật nối tắt dạ dày hơn. Điều này đặc biệt đúng ở những bệnh nhân dùng những lượng lớn đồ ngọt. Tỷ lệ tử vong do phẫu thuật dưới 1% ở những trung tâm có kinh nghiệm. Biến chứng là thường gặp và bao gồm toác vết thương, viêm phúc mạc, buồn nôn và nôn, thiếu hụt vitamin và rụng tóc. Nếu tính toàn bộ

thất bại xem lại cách điều trị, tính cả những bệnh nhân không được theo dõi tiếp thì tỷ lệ thất bại tới 50%. Tuy nhiên, sụt cân được ghi nhận ở những bệnh nhân có theo dõi. Những lời khuyên thống nhất là hạn chế những cách tiếp cận phẫu thuật ở những bệnh nhân có BMI > 40.

CÁC RỐI LOẠN ĂN UỐNG

CHÁN ĂN TÂM THẦN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Rối loạn ý niệm về hình dạng cơ thể và cực kỳ lo sợ trở nên béo
- Giảm cân dẫn đến trọng lượng cơ thể dưới 15% cân nặng lý tưởng.
- Ở phụ nữ, không có liên tiếp 3 chu kỳ kinh nguyệt.

Nhận định chung

Chán ăn tâm thần bắt đầu từ những năm giữa tuổi thanh niên và đầu tuổi trưởng thành. 90% bệnh nhân là nữ giới, hầu hết ở tầng lớp kinh tế xã hội trung và thượng lưu. Chẩn đoán dựa trên sụt cân dẫn đến trọng lượng cơ thể dưới 15% trọng lượng lý tưởng, ý niệm về cơ thể lệch lạc, sự tăng cân hoặc mất quyền kiểm soát ăn nhiều, và ở phụ nữ không có liên tiếp ít nhất 3 chu kỳ kinh nguyệt. Những bệnh nhân khác hoặc bệnh tâm lý có thể giải thích cho sự chán ăn và sụt cân phải được loại trừ.

Tỷ lệ mắc hiện nay của chán ăn do nguyên nhân thần kinh là lớn hơn những gợi ý trước đây. Ví dụ ở rochester, minnesota, tỷ lệ mắc trong 100000 người dân ước tính là 270 đối với nữ giới và 22 đối với nam giới. Nhiều thiếu nữ khác cũng có những biểu hiện của rối loạn mà không có sụt cân nghiêm trọng.

Nguyên nhân của chán ăn tâm thần còn chưa rõ. Mặc dù, có nhiều bất thường về nội tiết tồn tại ở những bệnh nhân này, nhưng hầu hết các tác giả đều cho rằng chúng chỉ là thứ phát do suy dinh dưỡng và không phải là những rối loạn tiên phát. Hầu hết các tác giả đều bênh vực nguồn gốc tâm thần nguyên phát, nhưng không có giả thuyết nào giải thích cho tất cả các trường hợp. Bệnh nhân điển hình xuất thân từ gia đình mà các thành viên có định hướng về thành công và mục tiêu phấn đấu cao. Mối quan hệ giữa

các cá nhân trong gia đình có thể không đủ hoặc tiêu cực. Bệnh nhân thường bị chi phối và lo lắng thái quá về sự mảnh mai và phù hợp thể chất, và là nhân vật trung tâm của cuộc đàm luận trong gia đình quanh những vấn đề ăn uống. Có một thuyết cho rằng sự từ chối ăn của bệnh nhân là một nỗ lực để lấy lại sự kiểm soát cơ thể bất chấp sự kiểm soát của cha mẹ. Sự không bằng lòng của bệnh nhân để sống với "cơ thể trưởng thành" cũng có thể tiêu biểu cho sự từ chối trách nhiệm của người trưởng thành và sự liên can của những mối quan hệ cá nhân. Bệnh nhân thường cầu toàn trong hành vi và bộc lộ những đặc trưng nhân cách ám ảnh. Có thể có trầm cảm hoặc lo lắng rõ rệt.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Về mặt lâm sàng, những bệnh nhân chán ăn do nguyên nhân thần kinh cô thể bộc lộc sự gầy mòn nghiêm trọng hoặc có thể phàn nàn là sợ lạnh hoặc táo bón. Vô kinh hầu như luôn có. Có thể có nhịp tim chậm, hạ huyết áp, và hạ thân nhiệt ở những trường hợp nặng. Khám phát hiện thấy mất mô mỡ, da khô và có vẩy, tăng lông tơ. Cũng có thể có to tuyến mang tai và phù.

B. Các xét nghiệm

Những dấu hiệu xét nghiệm rất đa dạng, nhưng có thể gồm thiếu máu, giảm bạch cầu, những bất thường về điện giải và tăng BUN, creatinin huyết thanh. Mức cholesterol thường tăng. Những bất thường về mặt nội tiết bao gồm giảm các hormon hoàng thể (LH) và hormon kích thích nang noãn (FSH) và giảm đáp ứng của LH với hormon gây giải phóng LH.

Chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán có thể là khó vì nhiều yếu tố xã hội và văn hóa thông thường thúc đẩy và duy trì hành vi chán ăn. Nó phụ thuộc vào sự xác định những biểu hiện hành vi hay gặp và loại trừ các rối loạn y học có thể giải thích cho sự sụt cân.

Những biểu hiện hành vi cần cho chẩn đoán bao gồm việc rất sợ trở nên béo phì, rối loạn ý niệm về hình dạng cơ thể, sụt cân ít nhất 25% và từ chối vượt quá cân nặng bình thường tối thiểu.

Chẩn đoán phân biệt bao gồm các rối loạn chuyển hóa và nội tiết như suy toàn bộ tuyến yên, bệnh Addison, cường giáp, và đái tháo đường; các bệnh

dạ dày- ruột như bệnh Crohn và bệnh sprue; các nhiễm trùng mạn tính và ung thư như lao và u lympho; và những rối loạn hệ thần kinh trung ương hiếm gặp như khối u vùng dưới đồi.

Điều trị

Mục đích của điều trị là khôi phục lại trọng lượng cơ thể bình thường và giải quyết những khó khăn tâm lý. Nhập viện có thể là cần thiết. Những chương trình điều trị do những người có kinh nghiệm đưa ra sẽ thành công ở khoảng 2/3 các trường hợp, khôi phục lại cân nặng và chu kỳ kinh nguyệt bình thường. Một nửa số bệnh nhân vẫn tiếp tục chịu những khó khăn với những vấn đề về tâm thần và hành vi ăn uống. Đôi khi những bệnh nhân chán ăn lại phát triển thành béo phì sau điều trị. Khoảng 2- 6% bệnh nhân sẽ chết vì những biến chứng của bệnh hoặc phạm phải sai lầm là tự sát.

Nhiều phương pháp điều trị được sử dụng nhưng chưa có bằng chứng rõ ràng là tốt hơn những phương pháp khác. Chăm sóc hỗ trợ bởi thầy thuốc và y tá có thể là quan trọng nhất của liệu pháp. Liệu pháp rèn luyện hành vi, liệu pháp tâm lý, và liệu pháp gia đình có thể được áp dụng thử. Một số thuốc bao gồm các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các thuốc ức chế tái bắt giữ chọn lọc serotoin và lithium carbonat sẽ có hiệu quả trong một số trường hợp. Những bệnh nhân bị suy dinh dưỡng nặng phải được ổn định về huyết động học và có thể cần cung cấp dinh dưỡng đường tiêu hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa. Ăn uống cưỡng ép chỉ nên dành cho những tình huống mà tính mạng bị đe đoạ bởi vì mục đích của điều trị là tái lập lại thói quen ăn uống bình thường.

ĂN VÔ ĐỘ TÂM THẦN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Những giai đoạn ăn thả cửa không kiểm soát được.
- Cơ chế bù trừ không thích hợp tái diễn để ngăn ngừa tăng cân như tự gây nôn, dùng các thuốc tẩy, các thuốc lợi niệu, nhịn đói hoặc luyện tập quá mức.
- Trung bình có ít nhất 2 giai đoạn ăn thả cửa trong một tuần trong ít nhất 3 tháng.
- Quá lo lắng về cân nặng và hình dáng cơ thể.

Nhận định chung

Ăn vô độ do nguyên nhân tâm thần là giai đoạn ăn uống không kiểm soát được những lượng lớn thức ăn và sau đó là hành vi bù trừ không thích hợp lặp lại để ngăn ngừa tăng cân như tự gây nôn, dùng các thuốc lợi tiểu hoặc thuốc tẩy, hoặc ăn hạn chế hoặc luyện tập quá mức.

Giống như chán ăn tâm thần, chứng ăn vô độ do nguyên nhân thần kinh chủ yếu gặp ở phụ nữ trẻ, da trắng thuộc tầng lớp trung lưu hay thượng lưu. Chứng ăn vô độ này còn khó phát hiện hơn chán ăn và một số nghiên cứu đã ước tính rằng tỷ lệ hiện mắc cao tới 19% ở thiếu nữ ở lứa tuổi trung đại học.

Những bệnh nhân bị chứng ăn vô độ do nguyên nhân tâm thần điển hình là tiêu thụ những lượng lớn thức ăn giàu năng lượng dễ ăn, thường là kín đáo. Một số bệnh nhân có một vài giai đoạn như vậy trong một ngày và kéo dài vài ngày; một số bệnh nhân khác lại theo kiểu ăn thả cửa thường xuyên và kéo dài. Ăn vô độ thường tiếp sau bằng nôn, dùng các thuốc tẩy hoặc lợi niệu và thường kèm theo cảm giác tội lỗi hoặc trầm cảm. Giai đoạn ăn vô độ có thể được tiếp sau bằng những giai đoạn nhịn đói tự áp đặt. Trọng lượng cơ thể có thể dao động nhưng nhìn chung là trong khoảng 20% của trọng lượng lý tưởng.

Một số bệnh nhân bị chứng ăn vô độ cũng có dạng chán ăn tâm thần ẩn với sụt cân rõ rệt và vô kinh. Khía cạnh gia đình và tâm lý nhìn chung tương tự như đối với những bệnh nhân chán ăn tâm thần. Tuy nhiên, chứng ăn vô độ có tỷ lệ mới mắc béo phì cao hơn trước khi phát bệnh, sử dụng nhiều hơn các thuốc tẩy và lợi niệu, và thường bốc đồng hơn hoặc nhân cách không phù hợp với xã hội. Kinh nguyệt thường vẫn còn.

Có nhiều biến chứng y học như giãn dạ dày và viêm tụy đã được ghi nhận sau những thời kỳ ăn vô độ. Nôn có thể dẫn đến răng xấu, viêm họng, viêm thực quản, bệnh phổi hít và những bất thường về điện giải. Lạm dụng thuốc tẩy và lợi niệu cũng gây ra những bất thường về điện giải hoặc mất nước. Táo bón và trĩ cũng thường gặp.

Điều trị chứng ăn vô độ cần phải chăm sóc hỗ trợ và liệu pháp tâm lý.

Liệu pháp cá nhân nhóm, gia đình và hành vi đều được áp dụng. Các thuốc chống trầm cảm có thể có ích, tốt nhất là dùng fluoxetin hydrochlorid và các thuốc ức chế tái bắt giữ chọn lọc serotonin khác.

Mặc dù bị tử vong do ăn vô độ là hiếm nhưng tiên lượng xa về mặt tâm thần ở những trường hợp ăn vô độ nặng là xấu hơn so với chán ăn do nguyên nhân tâm thần.

CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA VITAMIN

Thiếu hụt vitamin đơn thuần ít gặp hơn là thiếu hụt nhiều vitamin cùng với thiếu dinh dưỡng protein- năng lượng. Mặc dù bất kỳ nguyên nhân nào của thiếu dinh dưỡng protein- năng lượng đều có thể dẫn đến thiếu hụt đồng thời vitamin, nhưng hầu hết các trường hợp như vậy đều đi kèm với giảm hấp thu, nghiện rượu, dùng dược phẩm, thẩm phân máu, dinh dưỡng toàn bộ ngoài đường tiêu hóa, có sở thích kỳ quặc về ăn uống, hoặc có rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.

Các hội chứng thiếu hụt vitamin thường xuất hiện từ từ. Các triệu chứng thường không đặc hiệu và khám thực thể hiếm khi giúp cho chẩn đoán sớm. Hầu hết các dấu hiệu thực thể đặc trưng xuất hiện muộn trong diễn biến của hội chứng. Những dấu hiệu thực thể đặc trưng khác như viêm lưỡi, viêm môi gặp trong thiếu hụt nhiều vitamin nhóm B. Những bất thường như vậy sẽ gợi ý là có thiếu hụt dinh dưỡng nhưng không chỉ ra được cụ thể chất nào bị thiếu.

Mặc dù là tương đối dễ trong điều chỉnh bằng chế độ ăn hỗn hợp được khuyến cáo hàng ngày, nhưng nhiều người Mỹ đã dùng các chế phẩm bổ sung vitamin có thể phổ biến hơn những hội chứng thiếu hụt, đặc biệt là hội chứng thừa vitamin A, D, B_6. Những đòi hỏi về lợi ích sức khỏe rõ rệt của những chế phẩm bổ sung này, nhất là khi dùng những liều lớn đều chưa được chứng minh.

Một số vitamin có thể được dùng một cách công hiệu như thuốc. Các dẫn xuất của vitamin A được dùng để điều trị trứng cá nang, và gần đây hơn là trường hợp da nhăn nheo. Niacin có hiệu quả với tăng lipid huyết. Những rối loạn chuyển hóa vitamin bẩm sinh cũng cần những liều dược lý học các vitamin.

CÁC VITAMIN TAN TRONG NƯỚC

1. THIAMIN (B_1)

Vai trò chính của thiamin là tiền chất của thiamin pyrophosphat, một coenzym cần cho một số phản ứng sinh học quan trọng, cần thiết cho quá trình oxy hóa carbonhydrat. Thiamin cũng được cho là có vai trò độc lập trong dẫn truyền thần kinh ở các dây thần kinh ngoại vi. Những khẩu phần khuyên cao hàng ngày của thiamin sẽ được liệt kê trong bảng 12- 1.

Thiếu hụt thiamin

A. Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các thiếu hụt thiamin ở Mỹ là do nghiện rượu. Những người nghiện rượu mạn tính có thể có chế độ ăn nghèo thiamin và giảm hấp thu, chuyển hóa, dự trữ thiamin. Thiếu hụt thiamin cũng đi kèm với suy dinh dưỡng, thấm phân và các nguyên nhân khác của suy dinh dưỡng protein năng lượng. Thiếu hụt thiamin có thể bị thúc đẩy ở những bệnh nhân dùng dung dịch dextrose đường tĩnh mạch với lượng thiamin không đáng kể.

Những biểu hiện sớm của thiếu hụt thiamin bao gồm chán ăn, chuột rút cơ, dị cảm và kích thích. Thiếu hụt nặng ảnh hưởng chủ yếu lên hệ tim mạch ("beri-beri ướt") hoặc hệ thần kinh ("beri-beri khô). Beri-beri ướt xuất hiện khi có cố gắng thể lực nghiêm trọng và chế độ ăn nhiều carbonhydrat kèm theo thiếu hụt thiamin; còn beri-beri khô gặp ở người không hoạt động và chế độ ăn ít năng lượng.

Bệnh tim beri-beri được đặc trưng bằng giãn mạch ngoại vi rõ rệt dẫn đến suy tim cung lượng cao với khó thở, nhịp tim nhanh, tim to, phù phổi và phù ngoại vi với các chỉ ấm giống viêm mô tế bào.

Những biểu hiện thần kinh bao gồm cả ở hệ thần kinh trung ương và ngoại vi. Tổn thương hệ thần kinh ngoại vi điển hình là bệnh thần kinh vận động và cảm giác đối xứng với đau, dị cảm và mất phản xạ. Chân bị ảnh hưởng nhiều hơn tay. Tổn thương hệ thần kinh trung ương dẫn đến hội chứng Wernicke- Korsakoff. Bệnh não Wernicke bao gồm rung giật nhãn cầu diễn tiến đến liệt mắt, thất điều thân thể và lú lẫn. Hội chứng Korsakoff bao gồm mất trí nhớ, bịa chuyện và giảm khả năng học tập.

B. Chẩn đoán

Có nhiều xét nghiệm sinh hóa khác nhau để đánh giá sự thiếu hụt thiamin. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, sự đáp ứng trên lâm sàng với liệu pháp thiamin theo kinh nghiệm được dùng để hỗ trợ chẩn đoán thiếu hụt thiamin. Các xét nghiệm sinh hóa được dùng rộng rãi và phổ biến nhất là do hoạt độ transketolase của hồng cầu và sự bài tiết thiamin qua nước tiểu. Hệ số hoạt độ transketolase trên 15- 20% sẽ gợi ý đến có thiếu hụt thiamin.

C. Điều trị

Thiếu hụt thiamin được điều trị bằng những liều lớn thiamin ngoài đường tiêu hóa. Trong một vài ngày đầu dùng 50- 100 mg/ngày sau đó chuyển sang uống hàng ngày với liều 5- 10 mg/ngày.

Tất cả các bệnh nhân đều cần dùng đồng thời những liều điều trị sẽ hồi phục được hoàn toàn ở một nửa bệnh nhân (1/4 hồi phục ngay lập tức và 1/4 sau nhiều ngày), một nửa còn lại chỉ hồi phục một phần hoặc không có hiệu quả.

2. RIBOFLAVIN (B_2)

Riboflavin, coenzym flavin mononucleotid và flavin adenin dinucleotid, tham gia vào nhiều phản ứng oxy hóa khử khác nhau và là thành phần thiết yếu của nhiều enzym khác. Những khẩu phần riboflavin khuyên dùng hàng ngày được liệt kê ở bảng 12- 1.

Thiếu hụt riboflavin

A. Biểu hiện lâm sàng

Thiếu hụt riboflavin hầu như luôn xảy ra kết hợp với thiếu hụt các vitamin Khác. Chế độ ăn không đủ, tương tác với các thuốc, nghiện rượu và các nguyên nhân gây suy dinh dưỡng protein năng lượng khác cũng là những nguyên nhân thường gặp nhất của thiếu hụt riboflavin.

Các biểu hiện của thiếu hụt riboflavin bao gồm viêm môi, viêm góc miệng, viêm lưỡi, viêm da mỡ, yếu mệt, vệt máu giác mạc và thiếu máu.

B. Chẩn đoán

Thiếu hụt riboflavin thường được điều trị theo kinh nghiệm khi có nghi ngờ chẩn đoán. Có thể xác định sự thiếu hụt bằng đo enzym phụ thuộc riboflavin hồng cầu là glutathion reductase. Hệ số hoạt độ trên 1,2- 1,3 gợi ý có thiếu hụt riboflavin. Cũng có thể đánh giá sự bài tiết riboflavin vào nước tiểu, mức flavin trong hồng cầu và tương bào.

C. Điều trị

Thiếu hụt riboflavin dễ dàng được điều trị bằng các thực phẩm như thịt, cá, sản phẩm của sữa hoặc các chế phẩm vitamin đường uống. Dùng 5- 15 mg/ngày cho tới khi giải quyết được biểu hiện lâm sàng thường là đủ. Cũng có thể dùng riboflavin ngoài đường tiêu hóa nhưng riboflavin tan kém trong dung dịch nước.

Ngộ độc riboflavin

Chưa biết về ngộ độc riboflavin

3. NIACIN

Niacin là thuật ngữ chung cho acid nicotinic và các dẫn xuất khác có cùng hoạt tính về dinh dưỡng. Khác với hầu hết các vitamin Khác, niacin có thể được tổng hợp từ aminoacid tryptophan. Niacin là thành phần thiết yếu của các coenzym nicotinamid adenin dinucleotid (NAD) và nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADP) để tham gia vào nhiều phản ứng oxy hóa khử khác nhau. Lượng niacin khuyên dùng hàng ngày được liệt kê trong bảng 12- 1; Nguồn thực phẩm chính là: các thực phẩm có chứa tryptophan và nhiều loại ngũ cốc, rau, các sản phẩm sữa.

Niacin được dùng để điều trị tăng cholesterol huyết và tăng triglycerid huyết. Liều hàng ngày 3- 6g có thể làm giảm rõ rệt mức lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) và các lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) cùng với tăng các lipoprotein tỷ trọng cao (HDL). Niacinamid không có tác dụng giảm lipid của acid- nicotinic.

Thiếu hụt niacin

A. Biểu hiện lâm sàng

Về mặt tiền sử, thiếu hụt niacin xảy ra ở những nơi khi mà ngô (tương đối thiếu cả tryptophan và niacin) là nguồn năng lượng chính. Hiện tại, thiếu hụt niacin phổ biến hơn do nghiện rượu và sự tương tác giữa thuốc và chất dinh dưỡng. Thiếu hụt niacin cũng xảy ra do rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.

Cũng như với các vitamin nhóm B khác, những biểu hiện sớm của thiếu hụt niacin là không đặc hiệu. Biểu hiện phổ biến là chán ăn, yếu mệt, kích thích, đau miệng, viêm lưỡi, viêm miệng và sụt cân. Thiếu hụt nặng hơn dẫn tới tam chứng kinh điển của bệnh pellagra là viêm da, ỉa chảy, và sa sút trí tuệ. Viêm da là đối xứng và ở những vùng có tiếp xúc với ánh nắng. Tổn thương trên da sẫm màu, khô và có vảy. Sa sút trí tuệ bắt đầu bằng mất ngủ, kích thích, lãnh đạm, và sẽ dẫn đến lú lẫn, mất trí nhớ, ảo giác và loạn tâm thần. Ỉa chảy có thể nặng và dẫn tới giảm hấp thu do teo nhung mao ở ruột. Bệnh pellagra nặng có thể dẫn tới tử vong.

B. Chẩn đoán

Trong những trường hợp nặng, chẩn đoán bệnh pellagra có thể dựa trên bệnh cảnh lâm sàng. Ở những trường hợp sớm, chẩn đoán cần có chỉ số nghi ngờ cao và những cố gắng xác định thiếu hụt niacin.

Các chất chuyển hóa của niacin, đặc biệt là N- methylnicotinamid, có thể được đo trong nước tiểu. Mức thấp sẽ gợi ý có thiếu hụt niacin nhưng cũng có thể gặp ở những bệnh nhân thiếu dinh dưỡng nói chung. Mức NAD và NADP trong huyết thanh và hồng cầu cũng thấp nhưng cũng không đặc hiệu.

C. Điều trị

Bệnh pellagra có thể được điều trị một cách có hiệu quả bằng niacin đường uống, thường dùng nicotinamid, liều từ 10- 150 mg/ngày một cách dễ dàng.

Ngộ độc niacin

Khi dùng những liều cao niacin để điều trị tăng lipid huyết, các tác dụng phụ là thường gặp và bao gồm đỏ da (ngăn ngừa một phần bằng việc dùng aspirin 325 mg/ ngày trước khi điều trị) và kích ứng dạ dày. Tăng các mengan, tăng glucose huyết và gout là những tác dụng phụ ít gặp hơn. Mặc dù các chế phẩm niacin giải phóng chậm ít gây đỏ da, nhưng chúng lại làm tăng nguy cơ viêm gan tối cấp hơn các chế phẩm giải phóng trung bình và ít khi được khuyến dùng.

4. VITAMIN B_6 (PYRIDOXIN)

Vitamin B_6 (pyridoxin) thực sự là nhóm các chất liên quan chặt chẽ với nhau trong quá trình chuyển hóa trung gian. Những chất này bao gồm pyridoxin, pyridoxal, pyridoxamin và các ester 5- phosphat của chúng. Vì là coenzym chính trong quá trình chuyển hóa các acid amin nên pyridoxal 5- phosphat là chất quan trọng nhất. Pyridoxal phosphat cũng cần để tổng hợp nhân hem. Lượng vitamin B_6 khuyến dùng hàng ngày được liệt kê ở bảng 12- 1.

Thiếu hụt vitamin B_6

A. Biểu hiện lâm sàng

Thiếu hụt vitamin B_6 thường xảy ra nhất như là hậu quả của sự tương tác của các thuốc, đặc biệt là isoniazid, cycloserin, penicillamin, và các thuốc

uống tránh thai hoặc ở người nghiện rượu. Nhiều rối loạn chuyển hóa bẩm sinh và các hội chứng do pyridoxin khác, nhất là thiếu máu do pyridoxin còn chưa rõ do thiếu hụt vitamin nhưng thường đáp ứng với những liều cao vitamin.

Thiếu hụt vitamin B_6 dẫn tới hội chứng lâm sàng tương tự như trong thiếu hụt các vitamin nhóm B khác, bao gồm loét miệng, viêm lưỡi, viêm môi, yếu mệt và dễ kích thích. Thiếu hụt nặng có thể dẫn tới bệnh thần kinh ngoại vi, thiếu máu và co giật.

B. Chẩn đoán

Có thể xác định chẩn đoán thiếu hụt vitamin B_6 bằng việc đánh giá pyridoxal phosphat trong máu. Mức bình thường là trên 50 ng/mL.

C. Điều trị

Thiếu hụt vitamin B_6 có thể được điều trị có hiệu quả bằng các chế phẩm bổ sung vitamin B_6 đường uống. Liều dùng là 10- 20 mg/ngày thường là đủ, mặc dù một số bệnh nhân đang dùng thuốc khác làm cản trở chuyển hóa pyridoxin có thể cần dùng liều cao tới 100 mg/ngày. Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh và các hội chứng do pyridoxin thường cần tới liều 600 mg/ngày.

Nên kê đơn vitamin B_6 theo thường lệ cho những bệnh nhân đang dùng các thuốc (như isoniazid) làm gián đoạn chuyển hóa pyridoxin để ngăn ngừa sự thiếu hụt vitamin B_6. Điều này đặc biệt đúng cho những bệnh nhân nhiều tuổi, ở nông thôn nghèo, và nghiện rượu; những nhóm người này thường có chế độ ăn ít vitamin B_6

Ngộ độc vitamin B_6

Bệnh thần kinh cảm giác, đôi khi không thể hồi phục xảy ra ở những bệnh nhân dùng những liều lớn vitamin B_6. Mặc dù hầu hết bệnh nhân ngộ độc do dùng 2g hoặc hơn/ngày, một số bệnh nhân chỉ dùng 200 mg/ngày.

5. VITAMIN B_{12} VÀ FOLAT

Vitamin B_{12} (cobalamin) và folat được đưa ra ở chương 12, tập I. Lượng vitamin B_{12} và folat khuyên dùng hàng ngày được liệt kê ở bảng 12- 1. Vitamin B_{12} có nhiều trong thịt và các sản phẩm sữa; hoa quả tươi và rau cung cấp nhiều acid folic.

6. VITAMIN C (acid ascorbic)

Vitamin C là chất chống oxy hóa tham gia vào nhiều phản ứng oxy hóa khử và cũng cần để tổng hợp collagen. Vitamin C làm tăng hấp thu sắt ngoài Hem và tham gia vào chuyển hóa tyrosin, liền vết thương, và chuyển hóa thuốc. Ngoài sự tổng hợp collagen, cơ chế tác động của những chức năng này còn chưa rõ ràng. Lượng vitamin C khuyên dùng hàng ngày được liệt kê trong bảng 12-1; nguồn thức ăn chính cung cấp vitamin C là hoa quả và rau tươi.

Thiếu hụt vitamin C

A. Biểu hiện lâm sàng

Đa số các trường hợp thiếu vitamin C ở Mỹ là do đưa vào không đủ ở những người sống ở vùng nông thôn nghèo, người nhiều tuổi và người nghiện rượu mạn tính. Những bệnh nhân bị bệnh mạn tính như ung thư, suy thận mạn hoặc những người hút thuốc cũng có nguy cơ.

Biểu hiện sớm của thiếu hụt vitamin C là không đặc hiệu và bao gồm mệt, yếu. Ở những giai đoạn tiến triển hơn, biểu hiện điển hình của bệnh Scorbut (thiếu vitamin C) xuất hiện. Những biểu hiện này bao gồm xuất huyết hoặc ban xuất huyết, đám xuất huyết, chảy máu lợi, tụ máu khớp và xuất huyết dưới màng xương. Các dấu hiệu quanh răng không có ở những bệnh nhân bị rụng răng. Thiếu máu là hay gặp và chậm liền vết thương. Những giai đoạn muộn của bệnh Scorbut đặc trưng bằng phù, thiểu niệu, bệnh thần kinh, xuất huyết nội sọ và tử vong.

B. Chẩn đoán

Chẩn đoán bệnh Scorbut tiến triển có thể dựa trên nền của các tổn thương da trong tình huống lâm sàng thích hợp. Tụ máu khớp không do chấn thương cũng gợi ý mạnh mẽ cho chẩn đoán. Có thể chẩn đoán xác định bằng giảm mức acid ascorbic huyết tương, điển hình là dưới 0,1 mg/dL.

C. Điều trị

Bệnh Scorbut ở người trưởng thành có thể được điều trị bằng 300- 1000 mg acid ascorbic mỗi ngày. Sự cải thiện điển hình xảy ra trong vòng vài ngày. Một số nghiên cứu đã gợi ý rằng việc đưa vào nhiều vitamin C liên quan đến giảm nguy cơ ung thư. Vitamin C cũng bảo vệ chống lại bệnh vành tim bằng cách làm thay đổi mức cholesterol máu và ngăn ngừa cholesterol

LDL do quá trình oxy hóa. Tỷ lệ tử vong do tất cả các nguyên nhân và do bệnh vành tim giảm ở những người dùng nhiều vitamin C (khoảng 300- 400 mg/ngày) đã được ghi nhận.

Ngộ độc vitamin C

Liều rất lớn vitamin C có thể có những tác dụng phụ. Phổ biến nhất là kích ứng dạ dày, đầy hơi, hoặc ỉa chảy. Sỏi thận loại oxalat là mối lo ngại trên lý thuyết vì acid ascorbic được chuyển hóa thành oxalat, nhưng sự hình thành sỏi chưa được ghi nhận một cách thường xuyên. Vitamin C có thể cũng ngăn trở các xét nghiệm chẩn đoán thông thường do gây kết quả âm tính giả với xét nghiệm tìm máu kin đáo trong phân và cả kết quả âm tính và dương tính giả đối với glucose niệu.

CÁC VITAMIN TAN TRONG DẦU

1. VITAMIN A

Vitamin A (retinol) là một alcohol có trọng lượng phân tử cao, được ăn vào dưới dạng tiền vitamin hoặc được tổng hợp từ các carotenoid thực vật, đặc biệt là β- caroten. Các đồng phân (isomer) và dẫn xuất của retinol thường được gọi là các retinoid. Vitamin A cần thiết cho chức năng võng mạc bình thường và có vai trò quan trọng nhưng chưa rõ ràng trong quá trình tăng trưởng và biệt hóa tế bào, nhất là tế bào biểu mô. Vitamin A cũng giúp liền vết thương bình thường. Lượng vitamin A khuyên dùng hàng ngày được liệt kê ở bảng 12- 1; nguồn thức ăn chủ yếu có vitamin A là rau sẫm màu.

Bởi vì có vai trò trong quá trình biệt hóa tế bào nên vitamin A được coi là có vai trò trong phòng ngừa ung thư. Vai trò của các retinoid trong hóa dự phòng ung thư đang được nghiên cứu mạnh mẽ. Tiền vitamin, β- caroten có thể có vai trò quan trọng hơn trong ngăn ngừa ung thư và bệnh tim do ưu điểm có hoạt tính chống oxy hóa của nó.

Thiếu hụt vitamin A

A. Biểu hiện lâm sàng

Thiếu hụt vitamin A là một trong những hội chứng thiếu hụt vitamin phổ biến nhất, đặc biệt ở các nước đang phát triển. Ở những vùng này, thiếu vitamin A là nguyên nhân phổ biến nhất gây mù. Ở Mỹ, thiếu hụt vitamin A

thường do các hội chứng kém hấp thu mỡ hoặc lạm dụng các thuốc tẩy dầu khoáng và hay gặp nhất ở người nhiều tuổi và sống ở vùng ngoại ô nghèo.

Quáng gà là triệu chứng sớm nhất. Khô kết mạc và xuất hiện những vệt trắng nhỏ ở kết mạc (vệt Bitot) là những dấu hiệu sớm. Loét và hoại tử giác mạc (nhuyễn giác mạc), thủng, viêm nội nhãn và mù là những biểu hiện muộn. Khô và tăng sừng hóa ở da, mất vị giác cũng có thể gặp.

B. Chẩn đoán

Những bất thường của sự thích nghi với bóng tối gợi ý mạnh mẽ đến thiếu hụt vitamin A. Mức huyết thanh dưới giới hạn bình thường (30- 65 mg/dL) thường gặp trong thiếu hụt tiến triển.

C. Điều trị

Quáng gà, chậm liền vết thương và các dấu hiệu khác của thiếu hụt giai đoạn đầu có thể được điều trị hiệu quả bằng 30 000 IU vitamin A/ngày, kéo dài trong 1 tuần. Thiếu hụt nặng có tổn thương giác mạc thì cần dùng tới 20 000 IU/kg, trong ít nhất là 5 ngày. Những tác dụng chống oxy hóa của β- caroten có thể đạt được bằng bổ sung 25 000- 50 000 IU β- caroten.

Ngộ độc vitamin A

Dùng quá nhiều β- caroten (caroten huyết) dẫn đến da nhuốm màu vàng-da cam nhưng là lành tính. Những thay đổi ở da thường rõ nhất ở lòng bàn tay và lòng bàn chân trong khi củng mạc vẫn còn màu trắng (phân biệt với hoàng đảm). Những liều lớn β- caroten về mặt khác là an toàn.

Nhưng dùng quá nhiều vitamin A (sử dụng quá liều vitamin A) có thể gây độc hoàn toàn. Ngộ độc mạn tính thường xảy ra khi có sự tiêu hóa hàng ngày những liều trên 50 000 đơn vị và kéo dài hơn 3 tháng. Những biểu hiện sớm bao gồm da khô có vảy, rụng tóc, loét miệng, phì đại xương (hoặc lồi xương), chán ăn và nôn. Tăng calci huyết có thể được ghi nhận. Những dấu hiệu nghiêm trọng hơn bao gồm có tăng áp lực nội sọ với phù gai thị, đau đầu, giảm nhận thức, và gan to, đôi khi tiến triển đến xơ gan. Ngộ độc cấp có thể do uống những liều lớn vitamin A như dùng thuốc quá liều hoặc ăn gan gấu Bắc cực. Những biểu hiện bao gồm buồn nôn, nôn, đau bụng, đau đầu, phù gai và ngủ lịm.

Có thể chẩn đoán xác định bằng tăng mức vitamin A huyết thanh. Cách thức điều trị duy nhất là ngừng sử dụng vitamin A từ chế độ ăn. Hầu hết các triệu chứng và dấu hiệu cải thiện rất nhanh.

2. VITAMIN D

Vitamin D được nêu ở chương 9. Lượng vitamin D khuyên dùng hàng ngày được đưa ra trong bảng 12- 1; nguồn thực phẩm chính là sữa có bổ sung, nhưng ánh nắng mặt trời chiếu lên da cũng là nguồn chủ yếu.

3. VITAMIN E

Hoạt tính của vitamin E có nguồn gốc từ ít nhất 8 loại tocopherol có trong tự nhiên, loại mạnh nhất là α- tocopherol. Mặc dù, chức năng và cơ chế chính xác về hoạt động của vitamin E ở người chưa rõ những nó được cho là có chức năng như chất chống oxy hóa, bảo vệ các màng và những cấu trúc tế bào khác khỏi sự tấn công của các gốc tự do. Selen và các chất chống oxy hóa khác tác động kết hợp với vitamin E, có thể giảm một phần nhu cầu vitamin E và hồi phục những dấu hiệu của thiếu hụt vitamin E ở động vật. Lượng vitamin E khuyên dùng hàng ngày được liệt kê trong bảng 12-1, nguồn thực phẩm chính là dầu hạt rau.

Giống như β- caroten và vitamin C, vitamin E có thể cũng có vai trò trong việc bảo vệ chống lại ung thư, bệnh vành tim, và đục thủy tinh thể nhờ chức năng chống oxy hóa của nó.

Thiếu hụt vitamin E

A. Biểu hiện lâm sàng

Thiếu hụt vitamin E trên lâm sàng phổ biến nhất là do kém hấp thu nặng, không có betalipoprotein huyết di truyền hoặc ở trẻ em là bệnh gan ứ mật mạn tính, tịt đường mật hoặc xơ hóa nang. Những biểu hiện của thiếu hụt bao gồm mất phản xạ, rối loạn dáng đi, giảm cảm thụ bản thể, liệt mắt.

B. Chẩn đoán

Định lượng vitamin E huyết tương, mức bình thường là 0,5- 0,7 mg/mL hoặc cao hơn. Vì vitamin E được vận chuyển một cách bình thường trong các lipoprotein, nên mức vitamin E huyết thanh bị cản trở trong mối liên quan với các lipid trong máu.

C. Điều trị

Liều điều trị tối ưu của vitamin E chưa được xác định rõ. Những liều lớn, thường dùng ngoài đường tiêu hóa, có thể được sử dụng để cải thiện những

biến chứng thần kinh gặp trong bệnh không có betalipoprotein huyết và bệnh gan ứ mật. Tác dụng chống oxy hóa mạnh của vitamin E có thể đạt được bằng việc bổ sung 100- 400 đơn vị/ngày.

Ngộ độc vitamin E

Vitamin E là loại ít độc nhất trong nhóm các vitamin tan trong dầu. Những liều lớn gấp 20- 80 lần nhu cầu khuyên dùng hàng ngày và dùng trong thời gian dài có thể không có biểu hiện có hại mặc dù có biểu hiện buồn nôn, đầy hơi và ỉa chảy đã được ghi nhận. Những liều lớn vitamin E có thể làm tăng nhu cầu vitamin K và có thể dẫn tới chảy máu ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc chống đông đường uống.

4. VITAMIN K

Vitamin K được đưa ra trong chương 12, tập I. Lượng vitamin K khuyên dùng hàng ngày được liệt kê trong bảng 29- 1. Vitamin K do vi khuẩn trong ruột tổng hợp.

CHẾ ĐỘ ĂN TRỊ LIỆU

Những chế độ ăn trị liệu đặc hiệu cơ thể được lập ra để tạo điều kiện cho xử trí y học các bệnh thường gặp nhất. Trong hầu hết các trường hợp, tư vấn với thầy thuốc chuyên khoa dinh dưỡng là cần thiết để lập ra và thực hiện những thay đổi chính trong chế độ ăn. Người thầy thuốc cần làm quen với những chỉ định cho chế độ ăn đặc hiệu và thành phần cơ bản của chế độ ăn để tạo thuận lợi cho việc tham khảo và tăng tối đa sự thực hiện của bệnh nhân. Chế độ ăn trị liệu là mọi quá trình khó thực hiện và không phải tất cả bệnh nhân đều có thể hợp tác đầy đủ. Đề nghị bệnh nhân ghi lại chế độ ăn trong 3- 5 ngày có thể giúp hiểu được sự vận chuyển ruột của bệnh nhân.

Những chế độ ăn trị liệu có thể được chia thành 3 nhóm: 1. chế độ ăn thay đổi độ đặc của thức ăn; 2. chế độ ăn hạn chế hoặc thay đổi thành phần thức ăn; và 3. chế độ ăn bổ sung thành phần thức ăn.

CHẾ ĐỘ ĂN THAY ĐỔI ĐỘ ĐẶC CỦA THỨC ĂN

Chế độ ăn toàn dịch

Chế độ ăn này cung cấp đầy đủ nước, 500- 1000 kcal như đường đơn và

một số chất điện giải. Chế độ ăn này không có chất xơ và giúp cho tiêu hóa hoặc hoạt động của ruột là tối thiểu.

Chế độ ăn lỏng hoàn toàn được áp dụng cho những bệnh nhân sau phẫu thuật tắc ruột, viêm ruột- dạ dày cấp, tắc ruột một phần, cũng như chuẩn bị cho các thủ thuật dạ dày ruột để chẩn đoán. Chế độ ăn này thường được dùng như là chế độ ăn đầu tiên cho bệnh nhân đã không ăn đường miệng trong thời gian dài. Bởi vì lượng năng lượng thấp và thành phần protein là tối thiểu nên chỉ được áp dụng trong thời gian ngắn.

Chế độ ăn lỏng

Chế độ ăn lỏng cung cấp đầy đủ nước và có thể được lập ra để cung cấp đầy đủ năng lượng và protein. Các vitamin, chất khoáng, đặc biệt là acid folic, sắt và vitamin B_6, có thể không đủ và nên được dùng dưới dạng các chế phẩm bổ sung. Các sản phẩm sữa, xúp, trứng và ngũ cốc mềm cũng được dùng để bổ sung cho các dung dịch.

Các chế phẩm bổ sung đường uống có thể cũng được đưa vào chế độ ăn hoặc dùng đơn độc.

Chế độ ăn này có ít bã và có thể được dùng trong nhiều trường hợp thay cho chế độ ăn toàn dịch đã mô tả ở trên, đặc biệt là ở những bệnh nhân khó nhai hoặc khó nuốt, với tắc nghẽn một phần hoặc để chuẩn bị cho một số thủ thuật chẩn đoán. Chế độ ăn lỏng thường được dùng tiếp theo chế độ ăn toàn dịch để tiến tới chế độ ăn bình thường ở những bệnh nhân không ăn đường miệng trong thời gian dài.

Chế độ ăn mềm

Chế độ ăn mềm được đưa ra cho những bệnh nhân không thể nhai hoặc nuốt thức ăn rắn hoặc thô. Những thức ăn mềm được sử dụng và loại trừ hầu hết hoa quả và rau sống, bánh mì thô, ngũ cốc. Chế độ ăn mềm thường được sử dụng để trợ giúp cho quá trình chuyển từ chế độ ăn lỏng sang chế độ ăn thông thường ở những bệnh nhân sau phẫu thuật và những bệnh nhân quá yếu hoặc răng quá tồi để ăn chế độ ăn thông thường.

Chế độ ăn mềm cơ học bao gồm các thức ăn được băm chặt, nghiền cũng như bất kỳ thức ăn nào mà bệnh nhân có thể nhai được. Những chế độ ăn này được sử dụng cho những bệnh nhân phẫu thuật vùng đầu, cổ, những bệnh nhân có các vấn đề về răng, chít hẹp thực quản, và những bệnh nhân khó nhai hoặc khó nuốt.

Chế độ ăn mềm có thể được lập ra để có được tất cả nhu cầu dinh dưỡng.

CHẾ ĐỘ ĂN HẠN CHẾ CHẤT DINH DƯỠNG

Chế độ ăn có thể được dự tính để hạn chế (hoặc loại trừ) bất kỳ chất dinh dưỡng hoặc thành phần thức ăn nào. Chế độ ăn hạn chế được sử dụng phổ biến nhất là chế độ ăn hạn chế natri, chất béo và protein. Những chế độ ăn hạn chế khác bao gồm hạn chế gluten trong bệnh sprue, giảm kali và phospho trong thiểu năng thận, và nhiều chế độ ăn loại trừ trong dị ứng thức ăn.

Chế độ ăn hạn chế natri

Chế độ ăn ít natri được sử dụng trong xử trí tăng huyết áp và trong các tình trạng mà giữ natri và phù là biểu hiện nổi trội, đặc biệt là suy tim sung huyết, bệnh gan mạn tính, và suy thận mạn tính. Hạn chế natri có lợi hoặc không với liệu pháp lợi niệu. Khi thực hiện chế độ ăn này kết hợp với các thuốc lợi niệu thì hạn chế natri cho phép dùng liều thuốc lợi niệu thấp hơn và có thể ngăn ngừa được các tác dụng phụ. Bài tiết kali, đặc biệt liên quan trực tiếp tới sự phân bố natri ở ống thận xa và hạn chế natri sẽ làm tăng mất kali liên quan đến thuốc lợi niệu.

Chế độ ăn điển hình của người Mỹ có chứa tối thiểu 4- 6g (175- 260 mEq) natri/ngày. Chế độ ăn không bổ sung muối chứa khoảng 3g natri (132 meq)/ ngày. Có thể đạt được hạn chế hơn nữa bằng chế độ ăn 2g hoặc 1g natri một ngày. Những chế độ ăn hạn chế quá nhiều natri khó có thể được bệnh nhân chấp nhận và ít được áp dụng.

Natri trong chế độ ăn bao gồm natri có tự nhiên trong thức ăn, natri bổ sung trong quá trình chế biến thực phẩm và natri do người tiêu dùng bổ sung trong quá trình nấu và ăn. Mỗi loại chiếm khoảng 1/3 lượng natri trong chế độ ăn hiện hành. Chế độ ăn cho phép dùng 2000 mg natri/ngày là dễ nhất để dự tính và thực hiện. Những chế độ ăn như vậy nhìn chung đã loại trừ muối bổ sung. Hầu hết thực phẩm chế biến sẵn, và một số thức ăn đặc biệt sẽ có lượng natri cao. Bệnh nhân áp dụng chế độ ăn này trong vòng 2- 3 tháng sẽ mất cảm giác thèm những thức ăn có vị mặn và thường có thể tiếp tục hạn chế muối đưa vào một cách vô hạn định. Nhiều bệnh nhân tăng huyết áp nhẹ sẽ giảm huyết áp rõ rệt (khoảng 5 mmHg ở huyết áp tâm trương) với mức hạn chế muối này.

Những bệnh nhân khác cần phải hạn chế muối nữa (khoảng 1000 mg/ ngày) để làm giảm huyết áp.

Chế độ ăn 1000 mg muối cần hạn chế thêm nữa những thức ăn thường ngày. Hiện nay có sẵn các thức ăn có natri thấp đặc biệt để giúp cho chế độ ăn như vậy. Những chế độ ăn này khó thực hiện và nhìn chung là dành cho những bệnh nhân nằm viện và bệnh nhân ngoại trú vận chuyển ruột nhanh thường nhất là bệnh nhân bị bệnh gan hoặc cổ trướng nặng.

Chế độ ăn hạn chế mỡ

Chế độ ăn hạn chế mỡ truyền thống được sử dụng trong điều trị các hội chứng kém hấp thụ mỡ. Những chế độ ăn này sẽ cải thiện các triệu chứng ỉa chảy với phân mỡ không phụ thuộc vào những bất thường về sinh lý nguyên phát bằng cách hạn chế lượng acid béo đi đến đại tràng.

Mức độ cần thiết hạn chế mỡ để kiểm soát các triệu chứng phải được cụ thể hóa. Những bệnh nhân kém hấp thu nặng có thể hạn chế tới 40- 60 g mỡ mỗi ngày. Chế độ ăn từ 60- 80g mỡ mỗi ngày có thể áp dụng cho những bệnh nhân có sự bất thường ít nghiêm trọng hơn.

Nhìn chung, chế độ ăn hạn chế mỡ đòi hỏi luộc, nướng hoặc thịt và cá luộc, loại bỏ da của cá và gia cầm, và dùng những thức ăn này như là nguồn protein chính; sử dụng các sản phẩm sữa gầy; tránh món tráng miệng, nước sốt thịt và các loại nước sốt khác.

Chế độ ăn ít cholesterol và ít chất béo bão hòa

Chế độ ăn hạn chế chất béo mà đặc biệt là hạn chế chất béo bão hòa và cholesterol từ thức ăn là trụ cột của điều trị bằng ăn uống tăng lipid huyết (xem chương 11). Những chế độ ăn tương tự cũng được khuyên dùng trong đái tháo đường (chương 10) và để ngăn ngừa bệnh mạch vành (chương 9, tập I). Những khuyến cáo hiện nay để ngăn ngừa ung thư bằng việc thay đổi chế độ ăn cũng bao gồm cả hạn chế chất béo.

Mục tiêu của những chế độ ăn này là hạn chế mỡ toàn phần tới 30% calo và đạt được trọng lượng cơ thể bình thường bằng cách hạn chế calo. Chất béo bão hòa bị hạn chế tới 10% calo và cholesterol trong thức ăn là 300 mg/ ngày. Chất béo bão hòa có thể được thay thế hoặc bằng các carbonhydrat phức hợp hoặc nếu cân bằng năng lượng cho phép thì bằng những chất béo đơn chưa bão hòa. Chất béo bão hòa, chất béo toàn phần và cholesterol từ chế độ ăn có thể được hạn chế thêm nữa, nhưng các nghiên cứu gợi ý rằng nếu hạn chế thêm nữa thì sẽ có ít hơn nữa ưu điểm trong sự thay đổi toàn bộ lipid huyết thanh.

Chế độ ăn hạn chế protein

Chế độ ăn hạn chế protein phổ biến nhất được áp dụng cho những bệnh nhân bị bệnh não- gan do bệnh gan mạn tính và những bệnh nhân suy thận để cải thiện diễn tiến sớm của bệnh và để giảm các triệu chứng tăng urê huyết trong trường hợp bệnh nặng hơn. Bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa acid amin bẩm sinh và những bất thường khác dẫn tới tăng amoniac huyết cũng cần hạn chế protein hoặc các acid amin đặc hiệu.

Hạn chế protein là để hạn chế sự tạo ra các chất thải nitơ. Năng lượng đưa vào phải đủ để tạo điều kiện sử dụng có hiệu quả protein từ thức ăn. Protein phải có giá trị sinh học cao và phải cung cấp đủ lượng để đạt được nhu cầu tối thiểu. Với hầu hết bệnh nhân, chế độ ăn cần chứa ít nhất 0,6g protein/kg/ngày. Những bệnh nhân bị bệnh não không đáp ứng với mức độ hạn chế này thì không thể đáp ứng với mức hạn chế thêm nữa.

CHẾ ĐỘ ĂN BỔ SUNG DINH DƯỠNG

Chế độ ăn nhiều chất xơ

Chất xơ trong chế độ ăn là một nhóm nhiều loại thực vật khác nhau và hệ tiêu hóa của người không tiêu hóa được. Chế độ ăn điển hình của người Mỹ có khoảng 5- 10g chất xơ từ thức ăn mỗi ngày. Bằng chứng dịch tễ học gợi ý rằng những ai tiêu thụ lượng chất xơ lớn hơn sẽ có tỷ lệ mới mắc các bệnh đường tiêu hóa thấp hơn, bao gồm cả viêm túi thừa và ung thư đại tràng. Hầu hết các tác giả hiện nay đều khuyên dùng nhiều chất xơ hơn trong chế độ ăn để duy trì sức khỏe.

Chế độ ăn nhiều chất xơ (20- 25g/ngày) cũng thường được áp dụng trong xử trí nhiều loại rối loạn dạ dày ruột khác nhau đặc biệt là hội chứng ruột kích thích và viêm túi thừa tái phát. Chế độ ăn giàu chất xơ cũng có thể được áp dụng để làm giảm đường máu ở những bệnh nhân đái tháo đường và làm giảm mức cholesterol ở những bệnh nhân tăng cholesterol huyết. Những chế độ ăn như vậy bao gồm nhiều hoa quả tươi và rau tươi, ngũ cốc nguyên dạng (lứt), đậu và các loại hạt, các sản phẩm làm từ cám. Với một số bệnh nhân bổ sung hạt mã để bọc chét (2 thìa cà phê/ngày) hoặc cám tự nhiên (1/2 cốc/ngày) có thể là thích hợp hơn.

Chế độ ăn giàu kali

Chế độ ăn bổ sung kali được sử dụng rộng rãi nhất để bù cho kali bị mất do các thuốc lợi niệu. Mặc dù mất kali có thể được ngăn ngừa phần nào bằng việc sử dụng những liều thấp hơn thuốc lợi niệu, đồng thời hạn chế natri, và dùng các thuốc lợi niệu không thải kali, nhưng một số bệnh nhân vẫn cần bổ sung kali để ngăn ngừa giảm kali máu. Chế độ ăn giàu kali có thể cũng có ảnh hưởng hạ áp trực tiếp. Chế độ ăn điển hình của người Mỹ chứa khoảng 3g (80 meq) kali mỗi ngày. Chế độ ăn giàu kali thường có 4,5- 7g (120- 180 meq) kali mỗi ngày.

Hầu hết các loại quả, rau, và nước ép của chúng đều có nhiều kali (xem chương 4). Cũng có thể cung cấp kali bổ sung bằng chất thay thế muối chứa kali (tới 20 meq trong nữa thìa cà phê) hoặc kali chlorid trong dung dịch hoặc viêm nang, nhưng chế phẩm này hiếm khi cần thiết nếu các phương pháp trên được tiến hành để ngăn ngừa sự mất kali và bổ sung kali từ chế độ ăn.

Chế độ ăn giàu calci

Bổ sung calci vào chế độ ăn hiện được khuyên dùng để ngăn ngừa loãng xương sau mãn kinh, ngăn ngừa và điều trị tăng huyết áp, ngăn ngừa ung thư đại tràng. Mặc dù bằng chứng trong mỗi trường hợp là sơ bộ nhưng các tác giả khuyên dùng 1g calci mỗi ngày cho hầu hết những người trưởng thành và 1,5 g/ngày cho phụ nữ sau mãn kinh. Chế độ ăn của người Mỹ hiện nay là xấp xỉ 700 mg/ngày.

Các sản phẩm sữa không có chất béo và ít chất béo là nguồn calci chính. Những bệnh nhân không dung nạp lactose không thể dùng các sản phẩm sữa dạng lỏng nhưng có thể dung nạp các sản phẩm sữa ngoài dạng lỏng như format và sữa chua. Rau lá xanh và cá hộp có cả xương cũng chứa hàm lượng calci cao, mặc dù cá hộp rất nhiều natri.

HỖ TRỢ DINH DƯỠNG

Hỗ trợ dinh dưỡng là cung cấp các chất dinh dưỡng cho những bệnh nhân không thể đạt được nhu cầu dinh dưỡng của họ bằng việc ăn một chế độ ăn chuẩn mực. Các chất dinh dưỡng có thể được đưa vào qua đường tiêu hóa, sử dụng các chế phẩm bổ sung dinh dưỡng đường uống, cho ăn qua ống thông mũi- dạ dày và mũi- tá tràng, qua ống thông trong mở thông ruột; hoặc

ngoài đường tiêu hóa, sử dụng các đường truyền hoặc catheter đặt ở tĩnh mạch ngoại vi hoặc trung ương. Các kỹ thuật hỗ trợ dinh dưỡng hiện nay cho phép cung cấp đầy đủ dinh dưỡng cho bất kỳ bệnh nhân nào. Tuy nhiên, chỉ nên áp dụng sự hỗ trợ dinh dưỡng nếu có thể cải thiện được kết quả trên lâm sàng của bệnh nhân. Cần phải cân nhắc giữa giá thành và nguy cơ có các tác dụng phụ với những ưu điểm của tình trạng dinh dưỡng được cải thiện trong từng tình huống lâm sàng.

NHỮNG CHỈ ĐỊNH HỖ TRỢ DINH DƯỠNG

Những chỉ định chính xác cho hỗ trợ dinh dưỡng vẫn còn đang tranh cãi. Hầu hết các tác giả đều đồng ý rằng hỗ trợ dinh dưỡng được chỉ định cho ít nhất 4 nhóm bệnh nhân trưởng thành là: (1) những bệnh nhân có các hội chứng ruột không đầy đủ; (2) những bệnh nhân ở trạng thái tăng chuyển hóa kéo dài (do bỏng nặng, đa chấn thương, thóng khí cơ học); (3) những bệnh nhân cần cho ruột nghỉ ngơi một thời gian dài để điều trị, và; (4) những bệnh nhân thiếu dinh dưỡng protein- năng lượng nặng, bị các bệnh có thể điều trị được và đã mất trên 25% trọng lượng cơ thể.

Rất khó có thể chứng minh được hiệu quả của hỗ trợ dinh dưỡng trong hầu hết các tình trạng khác. Trong hầu hết các trường hợp, không thể chỉ ra được ưu điểm rõ ràng của việc điều trị bằng các biện pháp hỗ trợ dinh dưỡng so với điều trị mà không dùng hỗ trợ dinh dưỡng.

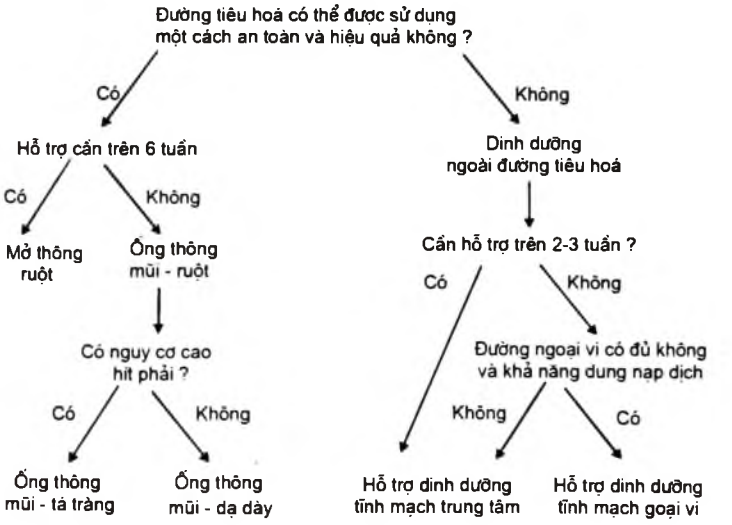
Hội dinh dưỡng đường tiêu hóa và ngoài đường tiêu hóa Mỹ (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition- ASPEN) đã đưa ra những khuyến cáo để áp dụng hợp lý sự hỗ trợ dinh dưỡng. Những khuyến cáo này nhấn mạnh sự cần thiết phải cụ thể hóa quyết định bắt đầu hỗ trợ dinh dưỡng, cân nhắc những nguy cơ và giá thành, so với lợi ích trên từng bệnh nhân. Hội cũng chỉ ra sự cần thiết phải xác định nguy cơ cao của những bệnh nhân suy dinh dưỡng bằng đánh giá tình trạng dinh dưỡng.

CÁC PHƯƠNG PHÁP HỖ TRỢ DINH DƯỠNG

Sự lựa chọn phương pháp hỗ trợ dinh dưỡng thích hợp nhất liên quan đến việc đánh giá hoạt động dạ dày- ruột, thời gian hỗ trợ dinh dưỡng dự đoán, và khả năng của từng phương pháp để đạt được nhu cầu dinh dưỡng của bệnh nhân. Để lựa chọn phương pháp cần dựa vào nhu cầu dinh dưỡng

của bệnh nhân cùng với nguy cơ và giá thành thấp nhất có thể được. Với hầu hết bệnh nhân, dinh dưỡng đường tiêu hóa an toàn hơn, rẻ hơn và cho thấy những ưu điểm về mặt sinh lý rõ rệt. Sơ đồ lựa chọn phương pháp hỗ trợ dinh dưỡng thích hợp nhất được đưa ra trong hình 12- 2.

Trước khi bắt đầu hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa đặc hiệu, cần cố gắng bổ sung thức ăn đưa vào. Chú ý tới sở thích của bệnh nhân, thời gian của những bữa ăn, các thủ thuật chẩn đoán, sử dụng thuốc, và việc sử dụng các thức ăn do gia đình và bạn bè mang tới bệnh viện thường có thể làm **tăng việc ăn uống qua đường miệng**. Những bệnh nhân không thể ăn đủ nhu cầu dinh dưỡng ở những bữa ăn chính thì có thể bổ sung những bữa phụ hoặc thay bằng những đồ uống có lượng calo thấp. Bổ sung thành phần dinh dưỡng khác là có giá trị với mục đích cụ thể hóa chế độ ăn thích hợp với những nhu cầu đặc biệt trên lâm sàng. Chất xơ và lactose, chất giàu năng lượng, mức protein và các acid amin đều có thể thay đổi khi cần.



Hình 12- 2. Cây quyết định các phương pháp hỗ trợ dinh dưỡng

Những bệnh nhân không thể ăn đầy đủ các chất dinh dưỡng bằng đường miệng mà đường tiêu hóa còn hoạt động và có những tiêu chuẩn cần hỗ trợ dinh dưỡng thì được chỉ định **dinh dưỡng (cho ăn) qua ống thông**. Ống thông nòng nhỏ được đặt qua mũi vào dạ dày hoặc tá tràng. Những bệnh nhân ngồi được ở trên giường, có thể bảo vệ được đường thở của họ thì tiến hành đặt xông vào dạ dày. Do tăng nguy cơ hít phải nên những bệnh nhân không thể bảo vệ được đường thở của họ thì nên đặt xông mũi- tá tràng. Có thể đưa ống thông vào tá tràng bằng ống thông dài hơn và đặt bệnh nhân ở tư thế nằm nghiêng phải. Metoclopramid, 10 mg đường tĩnh mạch có thể được dùng 20 phút trước khi đặt xông và tiếp tục dùng sau mỗi 6 giờ để tạo điều kiện cho nó đi qua được môn vị. Đôi khi bệnh nhân sẽ được sự hướng dẫn của nội soi hoặc soi huỳnh quang để đưa đầu ống xông đến môn vị. Đặt ống thông mũi- dạ dày, nhất là ống thông mũi- tá tràng cần được xác định bằng chụp X quang trước khi đưa dung dịch nuôi dưỡng vào. Ống thông cũng có thể được đặt trực tiếp vào dạ dày ruột qua thủ thuật mở thông ruột. Hầu hết thủ thuật mở thông ruột để đặt ống được tiến hanh ở những bệnh nhân cần sự hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa kéo dài. Phổ biến nhất là thủ thuật đặt qua mở thông dạ dày hoặc mở thông hỗng tràng. Mở thông dạ dày có ưu điểm là cho phép cung cấp dinh dưỡng từng đợt, trong khi mở thông hỗng tràng cần phải bơm liên tục. Giống như đặt ống thông mũi- dạ dày, mở thông dạ dày chỉ nên áp dụng ở những bệnh nhân có ít nguy cơ hít phải. Cũng có thể đặt mở thông dạ dày qua da với sự trợ giúp của nội soi. Sau đó những ông này có thể được chuyển thành mở thông hỗng tràng. Mở thông ruột cũng có thể được áp dụng ở những bệnh nhân bị tắc nghẽn không giảm.

Những bệnh nhân cần hỗ trợ dinh dưỡng nhưng đường tiêu hóa của họ không hoạt động thì cần **hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa**. Hầu hết bệnh nhân được nhận dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa qua tĩnh mạch trung tâm- thường nhất là tĩnh mạch dưới đòn. Có thể sử dụng tĩnh mạch ngoại vi ở một số bệnh nhân nhưng do độ thẩm thấu cao của dung dịch ngoài đường tiêu hóa nên cách này hiếm khi được dung nạp trong thời gian dài.

Hỗ trợ dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch ngoại vi hay được áp dụng nhất ở những bệnh nhân có đường tiêu hóa không hoạt động cần hỗ trợ ngay lập tức, và tình trạng lâm sàng được hy vọng là sẽ cải thiện trong 1- 2 tuần nếu cho phép dinh dưỡng đường tiêu hóa. Hỗ trợ dinh dưỡng đường tĩnh mạch ngoại vi được thực hiện qua các đường truyền tĩnh mạch chuẩn. Các dịch truyền luôn bao gồm lipid và dextrose kết hợp với các acid amin để cung cấp đầy đủ năng lượng không protein. Những tác dụng phụ nguy hiểm là ít gặp nhưng có tỷ lệ cao viêm tĩnh mạch và xâm nhiễm đường truyền tĩnh mạch.

Hỗ trợ dinh dưỡng đường tĩnh mạch trung tâm được tiến hành qua catheter tĩnh mạch đặt qua da bằng kỹ thuật vô trùng. Đặt đúng vào tĩnh mạch chủ trên được chứng minh trên X quang trước khi dung dịch được cho phép bắt đầu chảy. Catheter phải được y tá chuyên môn có kinh nghiệm theo dõi cẩn thận và không dùng với bất kỳ mục đích nào khác ngoài việc hỗ trợ dinh dưỡng.

NHU CẦU DINH DƯỠNG

Nhu cầu dinh dưỡng của mỗi bệnh nhân có thể là tiên quyết của việc lựa chọn các phương pháp. Trong hầu hết tình huống, các dung dịch với giá trị dinh dưỡng ngang nhau được tạo ra để dùng đường tiêu hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa nhưng phải xét đến sự khác biệt trong quá trình hấp thu. Dung dịch hỗ trợ dinh dưỡng toàn phần phải chứa nước, năng lượng, các acid amin, các chất điện giải, các vitamin, các khoáng chất và các acid béo cần thiết.

Nước

Với hầu hết các bệnh nhân, nhu cầu nước có thể được tính là 1500 mL cho 20 kg cân nặng đầu tiên cộng với 20 mL cho mỗi kg từ cân nặng thứ 20 trở đi. Nước mất thêm cần được bổ sung. Với bệnh nhân trưởng thành, cân nặng trung bình thì nhu cầu về nước là khoảng 30- 35 ml/kg, hoặc khoảng 1ml/kcal năng lượng cần thiết (xem dưới).

Năng lượng

Nhu cầu năng lượng có thể được ước tính theo một trong ba phương pháp:

1. Sử dụng phương trình chuẩn để tính tiêu phí năng lượng lúc nghỉ ngơi (Resting energy expenditure - REE) với năng lượng bổ sung cho hoạt động và bệnh;

2. Dùng cách tính toán đơn giản dựa trên số năng lượng (calo) trên kilogram cân nặng; hoặc

3. Đo sự tiêu phí năng lượng bằng đo nhiệt lượng gián tiếp.

Sự tiêu phí năng lượng lúc nghỉ ngơi (REE) có thể được tính bằng **phương trình Harris- Benedict:** với nam giới REE = 66 + (13,7 x cân nặng tính bằng kilogam) + (5 x chiều cao tính bằng cm)- (6,8 x tuổi tính bằng năm). Với nữ giới, thì REE = 65,5 + (9,5 x cân nặng tính bằng kilogam) + (1,7 x chiều

cao tính bằng cm) - (4,7 x tuổi tính bằng năm). Với những bệnh nhân thiếu dinh dưỡng cần sử dụng cân nặng thực sự; với những bệnh nhân béo phì thì cần sử dụng cân nặng lý tưởng.

Với hầu hết bệnh nhân, cần thêm 20- 50% REE như là lượng calo không protein để điều chỉnh sự tiêu phí năng lượng trong quá trình hoạt động hoặc liên quan đến bệnh. Đôi khi bệnh nhân được ghi nhận có mức tiêu phí năng lượng trên 150% của REE.

Nhu cầu năng lượng cũng có thể được ước tính bằng cách nhân trọng lượng cơ thể thực sự tính bằng kilogam (với bệnh nhân béo phì thì tính cân nặng lý tưởng) với 30- 35 kcal.

Cả hai cách tính này đều cho sự ước tính không chính xác về mức tiêu phí năng lượng thực sự, đặc biệt là với bệnh nhân thiếu cân, quá cân và bệnh nặng. Các nghiên cứu sử dụng đo nhiệt lượng gián tiếp đã chỉ ra rằng có tới 30- 40% bệnh nhân sẽ có mức năng lượng tiêu phí trên hoặc dưới giá trị ước tính 10%. Để xác định mức tiêu phí năng lượng một cách chính xác, thì nên sử dụng đo nhiệt lượng gián tiếp.

Protein

Nhu cầu protein và năng lượng liên quan chặt chẽ với nhau. Nếu năng lượng được cung cấp đầy đủ thì hầu hết bệnh nhân có thể được dùng 0,8- 1,2 g protein/kg/ngày. Những bệnh nhân trải qua stress vừa đến nặng thì cần tới 1,5 g/kg/ngày. Như trong việc tính nhu cầu năng lượng, nên căn cứ theo cân nặng thực sự với những bệnh nhân có cân nặng bình thường hoặc thấp nên căn cứ theo cân nặng lý tưởng với những bệnh nhân béo phì rõ rệt.

Những bệnh nhân nhận protein mà không đủ năng lượng thì sẽ dị hóa protein tạo năng lượng hơn là sử dụng nó để tổng hợp protein. Vì vậy, khi số năng lượng đưa vào thấp sẽ cần nhiều protein hơn để cân bằng nitơ. Nếu cả năng lượng và protein đưa vào thấp, năng lượng thêm vào sẽ có tác động tích cực rõ rệt trên cân bằng nitơ hơn là protein thêm vào.

Điện giải và khoáng chất

Nhu cầu natri, kali và chlorid rất thay đổi. Hầu hết bệnh nhân cần 45- 145 meq ngày mỗi loại. Nhu cầu thực sự ở từng bệnh nhân sẽ tùy thuộc vào trạng thái tim mạch, thận, nội tiết và đa dày ruột của bệnh nhân cũng như các nồng độ của chúng trong huyết thanh.

Những bệnh nhân có sự hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa cần nhận đủ các vitamin và chất khoáng tùy theo lượng khuyên dùng hàng ngày (bảng 12- 1). Hầu hết dung dịch đường tiêu hóa trộn sẵn đều cung cấp đầy đủ các vitamin, các khoáng chất cũng như lượng calo đầy đủ.

Những bệnh nhân nhận hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa sẽ cần lượng các khoáng chất nhỏ hơn: calci 10- 15 meq/ngày, phospho 15- 20 meq/ 1000 calo không protein, và magnesi 16- 24 meq/ngày. Hầu hết bệnh nhân nhận hỗ trợ dinh dưỡng không cần bổ sung sắt bởi vì lượng dự trữ của cơ thể đã đủ. Lượng sắt cần được theo dõi sát sao bằng nồng độ hemoglobin, MCV và các xét nghiệm về sắt. Dùng sắt ngoài đường tiêu hóa sẽ đi kèm với nhiều tác hại và chỉ nên dùng cho những bệnh nhân thiếu hụt sắt mà không thể dùng sắt đường uống.

Những bệnh nhân nhận hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa sẽ cần dùng các yếu tố vi lượng như kẽm (khoảng 5 mg/ngày) và đồng (khoảng 2mg/ngày). Những bệnh nhân bị ỉa chảy sẽ cần thêm kẽm để thay thế cho lượng mất qua phân. Những yếu tố vi lượng khác, đặc biệt là crôm, mangan, selen cần được bổ sung cho những bệnh nhân nhận dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa dài hạn.

Cần cung cấp các vitamin hàng ngày ngoài đường tiêu hóa. Hiện có sẵn các dung dịch đa vitamin được tiêu chuẩn hóa để cung cấp đầy đủ những lượng vitamin A, B_{12}, C, D, E, thiamin, riboflavin, niacin, acid pantothenic, pyridoxin, acid folic, và biotin. Không cần dùng vitamin K theo thường lệ nhưng cần dùng khi thời gian prothrombin bất thường.

Các acid béo cần thiết

Những bệnh nhân nhận sự hỗ trợ dinh dưỡng cần dùng 2- 4% tổng lượng calo từ acid linoleic để ngăn ngừa sự thiếu hụt acid béo cần thiết. Hầu hết các dung dịch đường tiêu hóa chế biến sẵn chứa đầy đủ acid linoleic. Những bệnh nhân nhận dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa nên được dùng ít nhất 250 mL chất béo dùng đường tĩnh mạch 20% (đậu tương nhũ hóa hoặc dầu safflower) 2- 3 lần/tuần. Cũng có thể dùng chất béo đường tĩnh mạch như là nguồn năng lượng thay cho dextrose.

CÁC DUNG DỊCH HỖ TRỢ DINH DƯỠNG ĐƯỜNG TIÊU HÓA

Hầu hết bệnh nhân cần hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa có thể được dùng các dung dịch đường tiêu hóa chế biến sẵn (bảng 12- 8). Các dung dịch

đầy đủ dinh dưỡng được tạo ra để cung cấp các tỷ lệ thích hợp nước, năng lượng, protein, và các vi chất. Cũng có sẵn các dung dịch không đầy đủ dinh dưỡng cung cấp các chất dinh dưỡng đa lượng đặc biệt (như protein, carbonhydrat, và chất béo) để bổ sung các dung dịch đầy đủ cho những bệnh nhân có nhu cầu bất thường hoặc để tạo những dung dịch cần dùng mà không có sẵn.

Các dung dịch đầy đủ dinh dưỡng được đặc trưng bằng: 1. Độ thẩm thấu (đẳng trương và ưu trương); 2. Thành phần lactose (có hoặc không); 3. Dạng phân tử của thành phần protein (các protein còn nguyên vẹn; các peptid hoặc acid amin; 4. Số lượng protein và calo cung cấp; và 5. Thành phần chất xơ (có hoặc không). Với hầu hết bệnh nhân, các dung dịch đẳng trương không có latose hoặc chất xơ là thích hợp. Những dung dịch như vậy nhìn chung chứa lượng vừa phải chất béo và protein nguyên vẹn. Hầu hết các dung dịch đẳng trương thương mại chứa 1000 kcal và khoảng 37- 45 g protein/lít.

Các dung dịch chứa các protein thủy phân hoặc các acid amin kết tinh có thành phần chất béo không đáng kể được gọi là dung dịch cơ bản vì các chất dinh dưỡng đa lượng được cung cấp ở dạng "cơ bản" nhất của chúng. Những dung dịch này được tạo ra cho những bệnh nhân kém hấp thu, đặc biệt có thiểu năng tụy và hạn chế hấp thu chất béo. Chế độ ăn "cơ bản" rất ưu trương và thường dẫn đến ỉa chảy nặng. Cần hạn chế sử dụng chúng cho những bệnh nhân không thể dung nạp các dung dịch đẳng trương.

Mặc dù công thức được thiết kế cho những tình huống lâm sàng đặc hiệu- các dung dịch chứa chủ yếu các acid béo cần thiết (dùng cho suy thận), các triglycerid chuỗi trung gian (dùng cho kém hấp thu chất béo), nhiều chất béo hơn (dùng cho suy hô hấp và ứ đọng CO_2), và nhiều acid amin chuỗi nhánh (dùng cho bệnh não - gan và chấn thương nặng). Chúng không được chứng minh là có ưu điểm hơn công thức chuẩn cho hầu hết bệnh nhân.

Các dung dịch đường tiêu hóa nên được dùng bằng bơm liên tục, tốt hơn là bằng bơm truyền. Nên bắt đầu dùng dung dịch dinh dưỡng đẳng trương, số lượng khoảng 25- 33% tỷ lệ truyền ước tính cuối cùng, tiếp sau bằng những lượng tương tự sau mỗi 12 giờ nếu dung nạp. Với dung dịch dinh dưỡng ưu trương nên bắt đầu dùng một nửa số lượng. Sau đó số lượng và tỷ lệ có thể đạt được sau mỗi 6 giờ nếu dung nạp.

Bảng 12- 8. Các dung dịch đường tiêu hóa

Đầy đủ
Dạng hóa lỏng (như Compleat Regular, Mompleat modified[1], Vitaneed[1])
Protein nguyên vẹn có chứa lactose (như Meritene, Carnation, và Delmark Instant Breakfast, Farta Shake).
Protein nguyên vẹn, không có lactose, chất bã thấp:
1 kcal/mL (như Ensure, Isocal, Osmolite, Nutren 1,0[1], Nutrilan, Isolan[1], Sustacal, Resource).
1,5 kcal/mL (như Ensure Plus, Sustacal HC, Comply, Nutren 1,5, Resource Plus)
2 kcal/ml (như Isocal HCN, Magnacal, TowCalHN)
Nitơ cao: > 15% tổng lượng calo từ protein (như Ensure HN, Attain[1], Osmolite HN[1], Replete, Entrition HN[1], Isolan[1], Isocal HN[1], Sustacal HC, Isosource HN[1], Ultralar)
Protein nguyên vẹn, không có lactose, chất bã nhiều:
1 kcal/mL (như Jevity[1], Projiber[1], Nutren 1,0 với chất xơ[1], Fiberlan[1], Sustacal với chất xơ, Ultrcacal[1], Ensure với chất xơ, Fibersource)
Cơ bản là acid amin hoặc peptid rõ ràng về mặt hóa học (như Aciupep HPF, Criticare HN, Peptamen[1], Reablin, Vital HN, Alitra Q, Tolerex, Vivonex TEN)
Công thức đặc hiệu với bệnh
Suy thận: Các acid amin cần thiết (như Amin- Aid, Travasorb Renal, Aminess).
Kém hấp thu: Các triglycerid chuỗi vừa (như Portagen[1], Travasorb MCT)
Suy hô hấp: Với trên 50% năng lượng từ chất béo (như Pulmocare, NutriVent)
Bệnh não gan: Với những lượng cao các acid amin chuỗi nhánh (như Hepatic- Acid II, Travasorb Hepatic)
Chưa đầy đủ
Protein (như Nutrisource Protein, Promed, Propac)
Carbonhydrat (như Nutrisource Carbonhydrat, Polycose, Sumacal)
Chất béo (như MCT Oil, Microlipid, Nutrisource Lipid)
Các vitamin (như Nutrisource Vitamins)
Các khoáng chất (như Nutrisource khoáng chất)

[1] Đắng trương

CÁC BIẾN CHỨNG CỦA HỖ TRỢ DINH DƯỠNG ĐƯỜNG TIÊU HÓA

Các biến chứng nhẹ của việc cho ăn qua ống thông gặp trong 10- 15% các bệnh nhân. Những biến chứng dạ dày ruột bao gồm ỉa chảy (phổ biến nhất), làm rỗng dạ dày không thích hợp, nôn, viêm thực quản, và đôi khi chảy máu dạ dày- ruột. Ỉa chảy xảy ra khi cho ăn qua ống thông có thể do không dung nạp với gánh nặng thẩm thấu hoặc với một trong các chất dinh dưỡng đa

lượng như chất béo, lactose trong dung dịch. Những bệnh nhân đang được nuôi dưỡng qua ống thông cũng có thể bị ỉa chảy do các nguyên nhân khác (như tác dụng phụ của các kháng sinh hoặc các thuốc khác; có liên quan với nhiễm trùng); và luôn cần được phát hiện với những khả năng này trong những hoàn cảnh thích hợp.

Các biến chứng cơ học của việc nuôi dưỡng qua ống thông cô khả năng là nghiêm trọng nhất. Quan trọng đặc biệt là hít phải. Tất cả các bệnh nhân nhận dinh dưỡng qua ống thông mũi- dạ dày đều có nguy cơ bị biến chứng này đe doạ tính mạng. Hạn chế nuôi dưỡng qua ống thông mũi- dạ dày cho những bệnh nhân có thể bảo vệ đường thở của họ một cách thích hợp và theo dõi cẩn thận bệnh nhân đang được nuôi dưỡng bằng ống thông có thể hạn chế những biến chứng nghiêm trọng này ở 1- 2% các trường hợp. Các biến chứng cơ học nhẹ là hay gặp, bao gồm: tắc nghẽn và lệch ống thông.

Các biến chứng chuyển hóa trong hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa là hay gặp nhưng trong hầu hết các trường hợp là dễ xử trí. Vấn đề quan trọng nhất là mất nước tăng natri máu, thường gặp nhất ở những bệnh nhân nhiều tuổi dùng protein quá nhiều mà không thể phản ứng bằng cảm giác khát. Cũng có thể gặp những bất thường về kali, glucose, và cân bằng kiềm - toan.

CÁC DUNG DỊCH HỖ TRỢ DINH DƯỠNG NGOÀI ĐƯỜNG TIÊU HÓA

Các dung dịch hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa có thể được tạo ra để cung cấp đầy đủ các chất dinh dưỡng cho bất kỳ bệnh nhân nào. Dung dịch ngoài đường tiêu hóa cơ bản bao gồm dextrose, các acid amin và nước. Cũng có thể bổ sung các điện giải, các khoáng chất, các yếu tố vi lượng, các vitamin, và các thuốc. Hầu hết các dung dịch thương mại chứa dạng monohydrat của dextrose cung cấp 3,4 kcal/g. Các acid amin kết tinh có ở nhiều nồng độ khác nhau cốt để giới hạn rộng của các dung dịch chứa những lượng đặc hiệu dextrose và các acid amin theo nhu cầu.

Các dung dịch điển hình trong hỗ trợ dinh dưỡng đường tĩnh mạch trung tâm chứa 25- 35% dextrose và 2,75- 6% các acid amin tuỳ thuộc vào nhu cầu nước và dinh dưỡng ước tính của bệnh nhân. Những dung dịch này điển hình có độ thẩm thấu vượt quá 1800 mosm/L và cần truyền vào tĩnh mạch trung tâm. Công thức điển hình cho những bệnh nhân không có suy cơ quan được đưa ra trong bảng 12- 9.

Các dung dịch có độ thẩm thấu thấp hơn cũng có thể được làm ra để truyền vào các tĩnh mạch ngoại vi. Các dung dịch điển hình để truyền ngoại vi chứa 5- 10% dextrose và 2,75- 4,25% các acid amin. Những dung dịch này có độ thẩm thấu giữa 800- 1200 mosm/L và gây tỷ lệ cao bị viêm tĩnh mạch huyết khối và xâm nhiễm tại nơi truyền. Những dung dịch này sẽ cung cấp đầy đủ protein cho hầu hết bệnh nhân nhưng không đủ năng lượng. Phải bổ sung năng lượng ở dạng đậu tương nhũ hóa hoặc dầu safflower. Những dung dịch chất béo đường tĩnh mạch như vậy hiện có sẵn ở dạng dung dịch 10% và 25% cung cấp tương ứng 1,1 và 2,2 kcal/ml. Các dung dịch chất béo đường tĩnh mạch là đẳng trương và dung nạp tốt qua các tĩnh mạch ngoại vi. Điển hình là bệnh nhân được dùng 200- 500 ml dung dịch 20% mỗi ngày. Khoảng 60% tổng lượng calo có thể được dùng theo cách này.

Chất béo đường tĩnh mạch cũng có thể được dùng cho những bệnh nhân nhận hỗ trợ dinh dưỡng đường tĩnh mạch trung tâm. Trong trường hợp này, cần giảm nồng độ dextrose để cung cấp một nồng độ cố định năng lượng. Chất béo đường tĩnh mạch được chỉ ra là tương đương với dextrose đường tĩnh mạch trong việc cung cấp năng lượng ít protein. Chất béo đường tĩnh mạch cũng đi kèm với không dung nạp glucose ít hơn, ít tạo ra carbon dioxid, và ít thâm nhiễm mỡ vào gan và được sử dụng tăng lên ở những bệnh nhân tăng glucose huyết, suy hô hấp và bệnh gan. Chất béo đường tĩnh mạch cũng được sử dụng tăng lên ở những bệnh nhân có nhu cầu năng lượng ước tính lớn. Các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng tốc độ sử dụng glucose tối đa là xấp xỉ 5- 7mg/phút/kg. Những bệnh nhân cần thêm lượng calo có thể sử dụng chúng như chất béo để ngăn ngừa việc sử dụng quá mức dextrose. Cũng có thể dùng chất béo đường tĩnh mạch để ngăn ngừa sự thiếu hụt acid béo cần thiết. Tỷ lệ tối ưu của carbonhydrat và chất béo trong hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa còn chưa được xác định.

Nên bắt đầu truyền các dung dịch ngoài đường tiêu hóa từ từ để ngăn ngừa tình trạng tăng glucose huyết và các biến chứng chuyển hóa khác. Điển hình là các dung dịch được bắt đầu dùng với tốc độ 50ml/giờ và tăng lên khoảng một lượng tương đương cứ sau mỗi 24 giờ cho đến khi đạt được tốc độ mong muốn cuối cùng.

Bảng 12- 9. Dung dịch dinh dưỡng hoàn toàn ngoài đường tiêu hóa điển hình (cho bệnh nhân không có suy cơ quan)

Dextrose (3,4 kcal/g)	25%
Các acid amin (4 kcal/g)	6%
Na^+	50 meq/l
K^+	40 meq/l
Ca^{2+}	5meq/l
Mg^{2+}	8meq/l
Cl-	60meq/l
P	12 mmol/l
Acetat	Cân bằng
MVI - 12 (các vitamin)	10ml/ngày
MTE (yếu tố vi lượng)	5 ml/ngày
Chất béo nhũ hóa 20%	250ml, 5 lần trong một tuần
Tốc độ điển hình	Ngày 1 : 30 ml/giờ Ngày 2 : 60 ml/giờ
Qua ngày thứ 2, dung dịch cung cấp.	Năng lượng : 1925 kcal toàn phần Protein : 86g Chất béo : 19% kcal toàn phần Dịch : 1690 ml.

CÁC BIẾN CHỨNG CỦA HỖ TRỢ DINH DƯỠNG NGOÀI ĐƯỜNG TIÊU HÓA

Các biến chứng của hỗ trợ dinh dưỡng đường tĩnh mạch trung tâm xảy ra tới 50% các bệnh nhân. Mặc dù hầu hết là nhẹ và dễ xử trí thì khoảng 5% bệnh nhân sẽ xuất hiện các biến chứng rõ rệt. Các biến chứng của hỗ trợ dinh dưỡng đường tĩnh mạch trung tâm có thể được chia thành những biến chứng liên quan đến catheter và những biến chứng chuyển hóa.

Những biến chứng liên quan đến catheter có thể xảy ra trong quá trình đặt catheter hoặc khi thay catheter. Tràn khí màng phổi, tràn máu màng phổi, rách động mạch, nghẽn mạch khí, và tổn thương đám rối thần kinh cánh tay có thể xảy ra trong quá trình đặt catheter. Tỷ lệ của những biến chứng này tỷ lệ nghịch với kinh nghiệm của người thầy thuốc tiến hành thủ thuật nhưng sẽ xảy ra ít nhất 1- 2% các trường hợp, thậm chí là ở những trung tâm y tế lớn. Mỗi khi đặt catheter cần xác định bằng chụp X quang ngực trước khi bắt đầu hỗ trợ dinh dưỡng.

Huyết khối do catheter và nhiễm trùng liên quan với catheter là những biến chứng quan trọng nhất của đặt catheter. Những bệnh nhân đặt catheter tĩnh mạch trung tâm có sốt mà không có nguyên nhân khác thì cần rút đường truyền ngay lập tức, cấy đầu ống thông và bắt đầu dùng các kháng sinh theo kinh nghiệm. Nên lấy máu để cấy ở vị trí xa nơi đặt, thời gian dùng kháng sinh sẽ đo độ dương tính và số khuẩn lạc ở đầu ống thông quyết định. Nhiễm khuẩn liên quan đến catheter xảy ra ở 2- 3% bệnh nhân, thậm chí đã cố gắng tối đa để ngăn ngừa nhiễm khuẩn.

Các biến chứng chuyển hóa của hỗ trợ dinh dưỡng đường tĩnh mạch trung tâm xảy ra ở trên 50% số bệnh nhân (bảng 12- 10). Hầu hết là nhẹ và dễ xử trí, hiếm khi cần phải ngừng hỗ trợ dinh dưỡng.

Bảng 12- 10. Các biến chứng chuyển hóa của hỗ trợ dinh dưỡng ngoài đường tiêu hóa

Biến chứng	Nguyên nhân hay gặp	Giải pháp có thể
Tăng đường huyết	Truyền dextrose quá nhanh, stress, các glucocorticoid	Giảm truyền glucose Insulin Thay dextrose bằng chất béo
Mất nước ưu trương không có thể ceton	Tăng đường huyết nặng, không được phát hiện	Insulin, nước Kali
Nhiễm toan chuyển hóa tăng chlor huyết	Dùng nhiều chlorid	Giảm chlorid
Tăng nitơ huyết	Dùng quá nhiều protein	Giảm nồng độ amino acid
Tăng phosphat huyết, giảm kali huyết, giảm magnesi huyết	Sự di chuyển từ ngoại bào vào nội bào do tái nuôi dưỡng	Tăng nồng độ dung dịch
Những bất thường men gan	Giữ lipid trong các tế bào gan, gan nhiễm mỡ	Giảm dextrose
Viêm túi mật không có sỏi	Ứ mật	Mỡ đường uống
Thiếu hụt kẽm	Ỉa chảy, rò ruột	Tăng nồng độ
Thiếu hụt đồng	Rò mật	Tăng nồng độ.

THEO DÕI BỆNH NHÂN TRONG QUÁ TRÌNH HỖ TRỢ DINH DƯỠNG

Mọi bệnh nhân hỗ trợ dinh dưỡng đường tiêu hóa hoặc ngoài đường tiêu hóa cần được theo dõi chặt chẽ. Có được một tổ hỗ trợ dinh dưỡng chính thức gồm một bác sỹ, một y tá, một chuyên gia dinh dưỡng và một dược sỹ đã cho thấy là làm giảm được tỷ lệ các biến chứng.

Bệnh nhân cần được theo dõi thỏa đáng với điều trị và ngăn ngừa các biến chứng hoặc phát hiện sớm nếu có. Do sự tính toán nhu cầu dinh dưỡng là không chính xác nên cần đánh giá lại thường xuyên. Lượng đưa vào hàng ngày cần được ghi lại và so sánh với nhu cầu ước tính. Cần theo dõi trọng lượng cơ thể, tình trạng nước, và tình trạng lâm sàng chung. Những bệnh nhân không có biểu hiện đáp ứng như đã dự tính thì có thể được đánh giá cân bằng nitơ bằng phương trình sau:

$$\text{Cân bằng nitơ} = \frac{\text{Lượng protein/24 giờ}}{6{,}25} - (\text{nitơ nước tiểu/24 giờ (g)} + 4)$$

Những bệnh nhân có cân bằng nitơ dương tính có thể được tiếp tục chế độ hiện tại của họ; những bệnh nhân có cân bằng nitơ âm tính thì nên tăng vừa phải lượng calo và protein đưa vào, sau đó đánh giá lại.

Theo dõi các biến chứng chuyển hóa bao gồm xác định glucose niệu sau mỗi 6 giờ; đánh giá điện giải hàng ngày; glucose, phospho, magnesi, calci, creatinin huyết thanh và BUN cho tới khi bệnh nhân ổn định. Một khi bệnh nhân đã được ổn định, cần đánh giá chất điện giải, phospho, calci, magnesi và glucose ít nhất 2 lần/tuần. Folat, kẽm, và đồng trong hồng cầu cần được kiểm tra ít nhất 1 lần/tháng.

Một số vấn đề chung trong các bệnh truyền nhiễm

13

BS. Richard A. Jacobs
BS. Nguyễn Minh Hà

Phần lớn các nhiễm khuẩn thường xảy ra ở những hệ cơ quan đặc hiệu. Về nguyên tắc, những cuốn sách như cuốn này đều được sắp xếp theo các hệ cơ quan và rất nhiều các bệnh truyền nhiễm quan trọng được bàn luận trong các chương theo từng vùng giải phẫu đặc hiệu. Trong chương này sẽ đưa ra một số vấn đề quan trọng, chung nhất có liên quan đến các bệnh truyền nhiễm mà chưa được đề cập đến.

SỐT KHÔNG RÕ NGUYÊN NHÂN

Để hoàn thiện tiêu chuẩn của sốt không rõ nguyên nhân (ferer of unknown origin - FUO) bệnh nhân phải bị ốm ít nhất là 3 tuần, sốt trên 38°C và không chẩn đoán được nguyên nhân sau một tuần nằm viện. Khoảng thời gian cần thiết được định ra để loại trừ những bệnh nhân bị bệnh kéo dài nhưng là nhiễm virus tự khỏi và phải có thời gian để làm các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh, xét nghiện huyết thanh và nuôi cấy. Do giá thành điều trị tại bệnh viện và khả năng thực hiện nhiều xét nghiệm sàng lọc trên bệnh nhân ngoại trú nên tiêu chuẩn cần một tuần nằm viện thường bị bỏ qua (Bàn luận chung về sốt xem ở phần Sốt và tăng thân nhiệt tại chương 1, tập I).

Định hướng căn nguyên

Có một số nguyên tắc chung đối với sốt không rõ nguyên nhân cần phải tuân thủ khi tiếp cận chẩn đoán những bệnh nhân này.

A. Các nguyên nhân thường gặp

Hầu hết các trường hợp có biểu hiện lâm sàng bất thường của các bệnh hay gặp hoặc hiếm gặp như lao, viêm nội tâm mạc, bệnh túi mật và nhiễm HIV (nhiễm tiên phát hoặc nhiễm khuẩn cơ hội) là nguyên nhân chính gây sốt không rõ nguyên nhân hơn là các bệnh Wipple hay là sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình.

B. Tuổi của bệnh nhân

Ở người trưởng thành, thì nhiễn khuẩn (chiếm 25-40% các trường hợp) và ung thư (chiếm 20-40% các trường hợp) chiếm đa số trong các căn nguyên của sốt không rõ nguyên nhân. Ở trẻ em thì nhiễm khuẩn là nguyên nhân hay gặp nhất của sốt không rõ nguyên nhân (5-10% các trường hợp). Các bệnh tự miễn gặp ở những trẻ em và người lớn với tần suất như nhau (10 - 20% các trường hợp), tuy nhiên thể bệnh lại khác nhau. Ở trẻ em đặc biệt hay gặp dạng viêm khớp thiếu niên, trong khi lupus ban đỏ hệ thống, bệnh bạch cầu hạt Wegener và viêm nút đa động mạch lại thường gặp ở người lớn. Các bệnh Still, viêm động mạch tế bào khổng lồ và viêm đa cơ khớp chỉ gặp ở người lớn.

C. Thời gian sốt

Căn nguyên sốt không rõ nguyên nhân ở những bệnh nhân sốt kéo dài 6 tháng hoặc lâu hơn nữa rất thay đổi. Nhiễm khuẩn, ung thư, bệnh tự miễn chiếm khoảng 20% trong các trường hợp này. Trong khi đó, thực tế các bệnh khác như bệnh u hạt (viêm gan dạng u hạt, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng) và sốt giả tạo lại trở thành những nguyên nhân quan trọng. Có tới 27% các bệnh nhân nói họ bị sốt 6 tháng hoặc lâu hơn nhưng thực tế thì lại không sốt và không có bệnh kèm theo. Sự thay đổi nhiệt độ (nhiệt độ buổi chiều cao hơn buổi sáng 1-2°) được coi là không bình thường. Những bệnh nhân sốt ngắt quãng hoặc sốt tái phát (tức là những bệnh nhân có tiêu chuẩn kinh điển của sốt không rõ nguyên nhân nhưng có khoảng thời gian không sốt kéo dài hai tuần hoặc lâu hơn) cũng tương tự như những bệnh nhân sốt kéo dài. Nhiễm khuẩn, bệnh ác tính và các bệnh tự miễn chỉ chiếm khoảng 20-25% những dạng này, còn 25% nữa là các bệnh khác (bệnh Crohn, sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình, viêm phế nang dị ứng). Khoảng 50% các trường hợp sốt không chẩn đoán được nhưng có diễn biến lành tính và mất dần các triệu chứng.

D. Tình trạng miễn dịch

Ở những bệnh nhân giảm bạch cầu, nhiễm nấm và nhiễm khuẩn tiềm tàng là những nguyên nhân gây sốt hay gặp nhất. Những bệnh nhân đang điều trị thuốc ức chế miễn dịch (đặc biệt những bệnh nhân được ghép tạng) thì nguyên nhân gây sốt hay gặp nhất là nhiễm cytomegalovirus, nhiễm

nấm, nhiễm norcadia, viêm phổi do *Pneumocystis carinii* và nhiễm mycobacterium.

E. Phân loại các nguyên nhân gây sốt không rõ nguyên nhân

Hầu hết các bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân được xếp vào một trong năm nhóm sau

1. Nhiễm khuẩn

Cả nhiễm khuẩn toàn thân và tại chỗ đều có thể gây sốt không rõ nguyên nhân. Lao và viêm nội tâm mạc là hai loại nhiễm khuẩn toàn thân hay gặp nhất, tuy nhiên nhiễm nấm, các bệnh do virus (đặc biệt nhiễm virus Epstein-Barr và cytomegalovirus), bệnh do toxoplasma, nhiễm brucella, sốt Q, sốt mèo cào, nhiễm salmonella, sốt rét và một số bệnh nhiễm khuẩn ít gặp cũng có thể gây sốt không rõ nguyên nhân. Nhiễm HIV tiên phát hay nhiễm khuẩn cơ hội ở những bệnh nhân AIDS, đặc biệt nhiễm mycobacterium cũng có thể gây sốt không rõ nguyên nhân. Đối với nhiễm khuẩn tại chỗ thì các ổ áp xe tiềm ẩn là nguyên nhân gây sốt hay gặp nhất. Áp xe gan, lách, thận, não, tuỷ xương cũng có thể rất khó xác định. Mủ có thể tích tụ ở khoang phúc mạc, dưới cơ hoành, dưới gan, cạnh đại tràng và những nơi khác. Viêm đường mật, viêm tuỷ xương, nhiễm khuẩn tiết niệu, áp xe răng hoặc viêm mủ xoang mũi cũng có thể gây sốt kéo dài.

2. Ung thư

Rất nhiều ung thư có thể gây sốt không rõ nguyên nhân. Hay gặp nhất là ung thư hạch (cả Hodgkin và không Hodgkin) và bệnh bạch cầu. Các bệnh khác của hạch lympho như u lympho nguyên bào miễn dịch - mạch máu (Angioimmunoblastic lymphoma), hội chứng Kikuchi và bệnh Castleman cũng có thể là nguyên nhân gây sốt. Ung thư gan tiên phát hoặc do di căn, ung thư tế bào biểu mô thận thường rất hay gây sốt. U nhầy tâm nhĩ là một dạng ung thư thường bị bỏ qua cũng có thể là nguyên nhân gây sốt. Bệnh bạch cầu lympho mạn tính và đa u tuỷ xương ít khi gây sốt, nhưng nếu có sốt thì phải tập trung tìm nguyên nhân nhiễm khuẩn.

3. Các bệnh tự miễn dịch

Bệnh Still, lupus ban đỏ hệ thống, nhiễm cryoglobulin máu, viêm nút đa động mạch là các nguyên nhân tự miễn thường gặp nhất gây sốt không rõ

nguyên nhân. Viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm đa cơ khớp chỉ gặp chủ yếu ở những người trên 50 tuổi và hầu như luôn có tăng tốc độ máu lắng (> 40 mm/giờ).

4. Các nguyên nhân khác

Rất nhiều các bệnh khác cũng có biểu hiện sốt không rõ nguyên nhân tuy nhiên ít gặp hơn so với các thể bệnh đã nói trên. Ví dụ cường giáp, viêm tuyến giáp, bệnh sarcoid, bệnh Whipple, sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình, nghẽn mạch phổi tái phát, viêm gan do rượu, sốt do thuốc, sốt giả vờ và một số bệnh khác.

5. Sốt không rõ nguyên nhân không chẩn đoán được

Mặc dù rất cố gắng đánh giá thì ở 10 đến 15% bệnh nhân sốt vẫn không chẩn đoán được. Khoảng 3/4 số các bệnh nhân này hết sốt dần và các bác sĩ không thể xác định được căn nguyên gây sốt. Trong số còn lại, hầu hết các triệu chứng lâm sàng điển hình của các bệnh sẽ dần dần biểu hiện với thời gian, lúc đó chẩn đoán sẽ rõ ràng.

Tiếp cận chẩn đoán sốt không rõ nguyên nhân

Do việc đánh giá các bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân rất tốn kém và mất nhiều thời gian nên nhất thiết phải có bằng chứng là bệnh nhân có sốt. Hiệu quả nhất là khi cặp nhiệt độ phải chắc chắn rằng đó không phải là sốt giả vờ (tự gây ra). Các dấu hiệu kèm theo sốt thường là mạch nhanh, ớn lạnh và sởn gai ốc. Thông qua bệnh sử bao gồm gia đình, nghề nghiệp, xã hội (quan hệ tình dục, tiêm chích), dinh dưỡng (các sản phẩm không thanh trùng, thịt ôi thiu), yếu tố phơi nhiễm (súc vật, hoá chất), tiền sử có đi du lịch - có thể hỗ trợ cho chẩn đoán. Thăm khám lâm sàng kĩ lưỡng,nhiều lần có thể phát hiện được các dấu hiệu lâm sàng phụ, mờ nhạt, là chìa khoá để chẩn đoán.

Ngoài các xét nghiệm thường quy, bao giờ cũng phải cấy máu; tốt nhất là cấy vào thời điểm vài ngày đầu khi bệnh nhân chưa dùng kháng sinh. Xét nghiệm huyết thanh chỉ giúp cho chẩn đoán một số bệnh miễn dịch, còn để chẩn đoán các bệnh nhiễm khuẩn gây sốt không rõ nguyên nhân thì ít có giá trị. Tăng hiệu giá huyết thanh một lần sẽ không cho phép chẩn đoán bệnh nhiễm khuẩn; trong khi đó hiệu giá huyết thanh phải tăng hay giảm bốn lần mới khẳng định nguyên nhân gây nhiễm đặc hiệu. Vi nhiễm khuẩn là nguyên nhân hay gặp nhất gây sốt không rõ nguyên nhân nên phải thường

xuyên nuôi cấy các chất dịch thể khác như nước tiểu, đờm, phân, dịch não tuỷ, dịch dạ dày buổi sáng (nếu hướng đến lao). Nhuộm soi lam kính trực tiếp bệnh phẩm máu có thể chẩn đoán được sốt rét hoặc sốt hồi qui (borrelia).

Tất cả các bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân phải được chụp Xquang lồng ngực. Một số các xét nghiệm khác như chụp xoang, chụp hệ tiêu hoá có thuốc cản quang, soi trực tràng đại tràng, theo dõi chức năng của túi mật, đường mật có giá trị thấp nếu được chỉ định như những xét nghiệm sàng lọc. Chúng được sử dụng khi bệnh nhân có những dấu hiệu, triệu chứng hoặc có tiền sử gợi ý về các bệnh ở các cơ quan tương ứng. Chụp cắt lớp ổ bụng và tiểu khung cũng có thể thực hiện thường xuyên và có thể giúp cho chẩn đoán sốt không rõ nguyên nhân. Chụp cắt lớp rất có giá trị cho chẩn đoán ở gan, thận và sau phúc mạc. Khi có kết quả chụp cắt lớp, thăm khám thường được khẳng định để dẫn tới chẩn đoán đặc hiệu. Cũng cần phải nói rằng chụp cắt lớp không phải lúc nào cũng giúp ích cho chẩn đoán. Mặc dù khi chụp cắt lớp không phát hiện bất thường nhưng vẫn phải tiến hành một số thủ thuật gây chảy máu như sinh khiết, soi ổ bụng để chẩn đoán. Vai trò của chụp cộng hưởng từ trong chẩn đoán sốt kéo dài chưa được nghiên cứu đầy đủ. Tuy vậy, nhìn chung chụp cộng hưởng từ sẽ tốt hơn chụp cắt lớp để phát hiện bệnh lý của hệ thần kinh. Siêu âm rất nhạy cảm đối với việc phát hiện các tổn thương trong thận, tuỵ và đường mật. Để phát hiện viêm nội tâm mạc hay u nhầy tâm nhĩ thì phải siêu âm tim. Siêu âm tim qua thực quản nhạy cảm hơn siêu âm tim ngoài lồng ngực trong việc phát hiện các tổn thương van tim; tuy nhiên nếu kết quả siêu âm âm tính cũng vẫn không loại trừ được viêm nội tâm mạc (có khoảng 10% các trường hợp siêu âm cho kết quả âm tính giả). Lợi ích của các xét nghiệm phóng xạ hạt nhân trong chẩn đoán sốt không rõ nguyên nhân cũng chưa được nghiên cứu đầy đủ. Theo lý thuyết, sử dụng gallium gắn bạch cầu sẽ có lợi hơn so với sử dụng các hạt indium vì gallium có thể phát hiện được nhiễm khuẩn và khối u trong khi đó indium chỉ phát hiện được nhiễn khuẩn. Các immunoglobulin gắn indium sẽ là một nghiên cứu phóng xạ hạt nhân khác có thể sử dụng để phát hiện nhiễm khuẩn và ung thư được áp dụng cho các bệnh nhân giảm bạch cầu. Phương pháp này không nhạy đối với những tổn thương ở gan, thận và tim do hoạt tính nền cao. Nói chung, chụp phóng xạ hạt nhân phải thực hiện lâu dài do tỷ lệ dương tính giả và âm tính giả cao, vì vậy nên không dùng làm xét nghiệm sàng lọc; nếu cần phải sử dụng hạn chế đối với các bệnh nhân có bệnh sử và thăm khám gợi ý các bệnh viêm nhiễm hoặc nhiễm khuẩn khu trú.

Các thủ thuật gây chảy máu luôn cần thiết cho chẩn đoán. Bất cứ một dấu hiệu bất thường nào đều phải được theo dõi tích cực: đau đầu phải chọc do tuỷ sống để loại trừ viêm màng não; da vùng nổi ban phải được sinh thiết để phát hiện các biểu hiện ở da của bệnh tạo keo hay nhiễm khuẩn; sưng hạch phải chọc hút hoặc sinh thiết, làm xét nghiệm tế bào để loại trừ bệnh ác tính và gửi nuôi cấy. Sinh thiết tuỷ xương là thăm dò hạn chế (trừ những bệnh nhân HIV dương tính có nhiễm lao là nguyên nhân gây sốt không rõ nguyên nhân hay gặp nhất thì sinh thiết tuỷ xương là thăm dò có giá trị lớn), tuy nhiên nguy cơ thấp và phải thực hiện nếu như các thủ thuật ít gây chảy máu khác chưa có giá trị chẩn đoán. Sinh thiết gan được chỉ định như chẩn đoán đặc hiệu đối với 10-15% bệnh nhân sốt không rõ nguyên nhân. Một số ý kiến cho rằng sinh thiết gan phải làm ở tất cả các bệnh nhân có rối loạn chức năng gan cho dù khi thăm khám kích thước của gan vẫn trong giới hạn bình thường. Vai trò của soi ổ bùng còn đang bàn cãi. Nghiên cứu lợi ích của soi ổ bụng trong chẩn đoán vẫn chưa hoàn thiện vì chụp cắt lớp và cộng hưởng từ có ưu thế hơn. Một số ý kiến cho rằng soi ổ bụng được chỉ định cho những bệnh nhân trong tình trạng bệnh tiến triển nếu chẩn đoán còn khó khăn mặc dù đã thăm khám, xét nghiệm tích cực.

Điều trị thử

Điều trị thử được chỉ định nếu nghĩ nhiều đến một chẩn đoán, ví dụ có lý do để cho thuốc chống lao nếu như nghĩ nhiều đến lao hoặc cho tetracyclin nếu nghĩ ngờ bệnh do brucella. Tuy nhiên nếu không có đáp ứng trên lâm sàng trong vài tuần thì phải ngưng điều trị ngay lập tức và xem xét lại.

Sử dụng corticosteroid theo kinh nghiệm cần phải chấm dứt; những thuốc này có thể ức chế sốt nếu cho liều cao, nhưng lại không triệt được nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn vẫn là nguyên nhân chính gây ra sốt không rõ nguyên nhân. Dùng các thuốc chống viêm không có steroid với liều thấp để giảm sốt được báo cáo là đặc hiệu với các trường hợp sốt so ung thư, tuy nhiên số liệu công bố còn hạn chế.

NHIỄM KHUẨN Ở NHỮNG BỆNH NHÂN SUY GIẢM MIỄN DỊCH

Những thông tin về cơ chế miễn dịch tế bào, vai trò của cơ thể chủ trong các đáp ứng miễn dịch khác nhau, những phương pháp được sử dụng để xác

định suy giảm miễn dịch có thể xem ở chương 17, tập I.

Những người bị ức chế miễn dịch có một hay nhiều khiếm khuyết trong cơ chế phòng vệ tự nhiên của cơ thể dẫn đến tăng nguy cơ nhiễm khuẩn. Ở những người này, không những chỉ tăng nguy cơ nhiễm khuẩn mà khi đã thì bệnh diễn biến nặng, tiến triển nhanh và có thể đe doạ sự sống. Một yếu tố nữa là các vi khuẩn thường không gây bệnh ở những người có hệ miễn dịch hoàn chỉnh lại có thể gây bệnh trầm trọng ở những người suy giảm miễn dịch. Những người bị suy giảm miễn dịch do rối loạn chức năng các yếu tố miễn dịch (giảm bạch cầu hạt, thiếu hụt tế bào lympho B và T, giảm gamaglobulin máu), khi có bệnh kèm theo có thể là tiền đề cho sự nhiễm khuẩn.

Giảm bạch cầu hạt hay gặp sau khi ghép tủy xương như là hậu quả của hoá trị liệu ức chế tuỷ và trong bệnh bạch cầu cấp tính. Nguy cơ nhiễm khuẩn bắt đầu tăng lên khi số bạch cầu hạt giảm xuống dưới 1000 tế bào/µl, còn khi bạch cầu giảm xuống dới 100 tế bào/µl thì mức độ nặng của bệnh cũng tăng lên. Những bệnh nhân giảm bạch cầu đặc biệt dễ bị nhiễm các loại vi khuẩn gram(-) đường ruột, các pseudomonas, các cầu khuẩn gram(+) (đặc biệt là tụ cầu vàng và tụ cầu trắng), các loại nấm candida, aspegillus và các loại nấm khác sẽ trở nên gây bệnh như trichosporon, scedosporium, fusarium và pseudallescheria.

Thiếu hụt trong cơ chế miễn dịch dịch thể thường do bẩm sinh, tuy nhiên trong một số bệnh như đa u tuỷ xương và bệnh bạch cầu dòng lympho kinh cũng có thể giảm gammaglobulin máu. Bệnh nhân bị thiếu hụt miễn dịch dịch thể thường không có kháng thể tạo opsonin nên hay có nguy cơ nhiễm các loại vi khuẩn có vỏ như *Haemophilus influenzae* và *Streptococcus pneumoniae*.

Bệnh nhân bị thiếu hụt miễn dịch tế bào bao gồm nhóm hỗn hợp kể cả bệnh nhân nhiễm HIV (xem chương 14), những bệnh nhân ung thư tế bào lympho lưới như bệnh Hodgkin (kèm theo rối loạn chức năng miễn dịch tế bào) và những bệnh nhân dùng thuốc ức chế miễn dịch như corticosteroid, cyclosporin, azathioprin và các thuốc độc cho tế bào khác. Nhóm bệnh nhân bị ức chế miễn dịch do dùng thuốc điều trị một số bệnh như bệnh nhân được ghép tạng, các bệnh nhân ung thư có điều trị hoá chất và các bệnh nhân điều trị corticosteroid liều cao kéo dài (chữa hen, viêm động mạch thái dương, lupus ban đỏ hệ thống). Các bệnh nhân bị rối loạn chức năng miễn dịch tế

bào dễ bị nhiễm nhiều loại vi khuẩn, đặc biệt là một số loại được nhân lên nội bào. Ví dụ: các vi khuẩn như listeria, legionella, salmonella, mycobacterium; các virus như: herpes simplex, virus thuỷ đậu, cytomegalovirus; các loại nấm như: cryptococcus, coccidioides, hisloplasma, pneumocystis; và đơn bào như toxoplasma.

Những bệnh nhân bị cắt lách hoặc suy giảm chức năng lách không thể loại trừ được vi khuẩn trong dòng máu, dẫn đến tăng nguy cơ vãng khuẩn huyết bởi các vi khuẩn có vỏ (chủ yếu là *S.pneumoniae*, và cả *H.influenzae*, não mô cầu).

Cuối cùng, một nhóm bệnh nhân không thuộc nhóm thiếu hụt miễn dịch nhưng lại có nguy cơ nhiễm khuẩn cao do tổn thương suy nhược (như bỏng hoặc chấn thương nặng), do sử dụng các thủ thuật gây chảy máu (nuôi dưỡng đường tĩnh mạch, đặt sonde tiểu, catherter lọc máu), do rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương (dễ bị viêm phổi hít, loét do nằm lâu), do có những tổn thương tắc nghẽn (viêm phổi do bít tắc khí quản, viêm đài bể thận do sỏi tiết niệu, viêm đường mật thứ phát do sỏi) và sử dụng kháng sinh phổ rộng.

Ngoài những khái quát chung về mối liên quan giữa các loại ức chế miễn dịch và tác nhân gây bệnh tương ứng nêu trên, ta cần phải nhớ rằng bất cứ tác nhân gây bệnh nào cũng có thể gây bệnh cho bất kỳ bệnh nhân suy giảm miễn dịch nào vào mọi thời điểm. Vì vậy cần phải theo dõi có hệ thống để xác định được vi khuẩn đặc hiệu.

Nhiều tác nhân thông thường là loại không gây bệnh đối với những người có hệ miễn dịch hoàn chỉnh lại có thể gây nhiễm khuẩn trầm trọng cho những người bị thiếu hụt miễn dịch (như tụ cầu trắng, *Corynebacterium jeikeium*, *Propionibacterium acnes*, các loài bacillus). Vì vậy cần xem xét kết quả nuôi cấy một cách thận trọng và không được xem kết quả vi khuẩn nuôi cấy được là nhiễm bẩn thông thường. Các vi khuẩn nhiễm bẩn ở người có hệ miễn dịch hoàn chỉnh có thể là vi khuẩn gây bệnh ở những người bị thiếu hụt miễn dịch.

Tiếp cận chẩn đoán

Không phải mọi trường hợp sốt đều do nhiễm khuẩn. Sốt có thể do thải ghép, thiếu máu tổ chức và hoại tử, viêm tắc tĩnh mạch, ung thư hạch và cần phải được xem xét để chẩn đoán phân biệt.

Ở những người suy giảm miễn dịch, nhiễm khuẩn có thể tiến triển rất nhanh và trầm trọng, vì vậy các phương pháp chẩn đoán phải được tiến hành ngay lập tức và phải điều trị theo kinh nghiệm sớm, trước khi phân lập được tác nhân gây bệnh.

(1) Đánh giá thường qui bao gồm công thức máu toàn phần, chụp Xquang lồng ngực và cấy máu; nếu có chỉ định trên lâm sàng hoặc kết quả chụp chiếu thì phải cây nước tiểu và đờm. Mọi dấu hiệu khu trú (đau khu trú, đau đầu, phát ban) phải được theo dõi cẩn thận ngay lập tức và làm xét nghiệm phù hợp với các biểu hiện khu trú đó.

(2) Do các tác nhân gây bệnh ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch rất đa dạng nên nếu tìm được ổ nhiễm khuẩn thì cần phải cố gắng lấy được bệnh phẩm để chẩn đoán đặc hiệu.

(3) Bệnh nhân còn sốt mà không tìm được ổ nhiễm khuẩn thì cần phải theo dõi theo hướng nhiễm virus (cấy máu với CMV hoặc thử nghiệm tìm kháng nguyên), tìm các ổ áp xe (thông thường hay khu trú gần các phẫu thuật trước đó), tìm nhiễm nấm candida toàn thân, có liên quan với gan hoặc lách hoặc nhiễm nấm aspergillus. Có thể làm chẩn đoán huyết thanh học để giúp cho chẩn đoán bệnh do toxoplasma.

(4) Áp dụng các biện pháp chẩn đoán đặc hiệu. Nguyên nhân gây viêm phổi thâm nhiễm có thể dễ dàng xác định được trong một số trường hợp nhờ kỹ thuật đơn giản - ví dụ xét nghiệm đờm giúp cho chẩn đoán viêm phổi do *Pneumocystis carinii* ở 50-80% các bệnh nhân AIDS. Trong những trường hợp khác, cần phải áp dụng các thủ thuật gây chảy máu hơn (như rửa khi quản- phế nang, sinh khiết qua khi quản, đôi khi sinh thiết phổi mở). Các thủ thuật khác như sinh thiết da, gan và tuỷ xương có thể giúp cho việc xác định chẩn đoán.

(5) Ở những bệnh nhân phải ghép tạng, nhiễm khuẩn thường xảy ra với các cơ quan ghép ngay sau phẫu thuật. Sau khi ghép phổi đặc biệt hay bị viêm phổi và viêm trung thất. Sau khi ghép gan hay bị áp xe trong ổ bụng, viêm đường mật, viêm phúc mạc. Sau khi ghép thận hay bị nhiễm trùng đường tiết niệu, áp xe quanh thận và u nang bạch huyết nhiễm khuẩn . Ngược lại với ghép tạng, ở những bệnh nhân cấy ghép tuỷ xương, nguyên nhân gây sốt không xác định được ở 60-70% các bệnh nhân.

(6) Thời gian xuất hiện nhiễm khuẩn, đặc biệt sau khi ghép tạng có thể giúp ích cho việc xác định nguồn nhiễm khuẩn. Hầu hết các nhiễm khuẩn

xuất hiện trong vòng 2-4 tuần đầu sau khi ghép tạng, liên quan đến thủ thuật và điều trị nội trú tại bệnh viện (nhiễm khuẩn vết mổ, nhiễm khuẩn từ đường truyền tĩnh mạch, nhiễm khuẩn do đặt ống tiểu) hoặc liên quan đến các cơ quan được ghép (xem phần 5 ở trên). Nhiễm khuẩn xuất hiện trong khoảng tứ tháng thứ nhất đến tháng thứ sáu thường liên quan đến sự ức chế miễn dịch. Trong suốt thời gian này bệnh nhân bị nhiễm virus tái hoạt hoá và nhất là herpes simplex, virus thủy đậu - zona và cytomegalovirus; các loại nhiễm khuẩn cơ hội do nấm (candida, aspergillus, cryptococcus, pneumocystis và những loại khác), do *Listeria monocytogenes*, nocardia và toxoplasma cũng thường gặp. Sau sáu tháng, khi ức chế miễn dịch đã giảm đến mức duy trì thì các nhiễm khuẩn thông thường có thể xuất hiện ở bất cứ người nào.

Đề phòng nhiễm khuẩn

Một vấn đề được quan tâm nhiều nhất trong đề phòng nhiễm khuẩn là sử dụng kháng sinh dự phòng, tuy nhiên không có quan điểm thống nhất về việc sử dụng loại thuốc và liều lượng thuốc.

Người ta thường sử dụng trimethoprim - sulfamethoxazol một viên liều gấp đôi, ba lần/tuần, hay một viên liều gấp đôi, 2 lần/ngày vào những ngày nghỉ hoặc một viên liều thông dụng mỗi ngày, trong vòng 3-6 tháng để phòng nhiễm pneumocytsis ở những bệnh nhân ghép tạng. Biện pháp này có thể làm giảm tỷ lệ mắc viêm phổi do vi khuẩn, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm nocardia và nhiễm toxoplasma.

Những bệnh nhân dị ứng với trimethoprim-sulfamethoxazol được dùng pentamidin dạng khí dung với liều 300mg, một lần trong một tháng. Có thể sử dụng dapson, 50mg mỗi ngày hoặc 100mg, 3 lần/tuần (trước khi điều trị phải xét nghiệm mức G6PD). Acyclovir cũng được chứng minh có hiệu quả trong phòng nhiễm virus herpes simplex và thủy đậu ở những bệnh nhân nhận tạng ghép.

Dự phòng nhiễm cytomegalovirus khó khăn hơn và chưa có biện pháp thống nhất nào được chấp nhận. Đường lối dự phòng phụ thuộc vào tình trạng huyết thanh học của ca người cho và người nhận và cơ quan ghép cho phép xác định mức độ ức chế miễn dịch sau khi ghép. Trong những ca ghép tạng đặc (gan, thận, tim, phổi) thì nguy cơ nhiễm cytomegalovirus rất lớn với các bệnh nhân có huyết thanh âm tính nhận tạng của những người cho

có huyết thanh dương tính. Những bệnh nhân có nguy cơ cao được điều trị gancyclovir 2,5-5mg/kg, tiêm tĩnh mạch 2 lần/ngày, trong suốt thời gian nằm viện (thông thường khoảng 10 ngày), sau đó chuyển sang chế độ uống gancyclovir 1g. 3 lần/ngày, trong 3 tháng. Những bệnh nhân ghép tạng khác thuộc nhóm nguy cơ nhiễm CMV thấp hơn thì được dùng gancyclovir tiêm tĩnh mạch trong thơi gian điều trị tại bệnh viện, sau đó điều trị bằng acyclovir đường uống liều cao 300mg , 4 lần/ngày, trong vòng 3 tháng. Cả gancyclovir và acyclovir đều ngăn chặn sự tái hoạt động của herpesvirus. Do sự ức chế miễn dịch tăng lên trong suốt thời kỳ thải ghép n8n phải dùng gancyclovir đường tĩnh mạch đồng thời với các thuốc chống thải ghép.

Các bệnh nhân được cấy ghép tuỷ xương sẽ bị ức chế miễn dịch nhiều hơn các bệnh nhân được cấy ghép tạng đặc nên thuộc nhóm nguy cơ nhiễm CMV trầm trọng cao hơn, mặc dù đã thường xuyên được điều trị dự phòng tích cực. Có hai biện pháp được sử dụng là dự phòng toàn diện hoặc điều trị ngăn chặn trước. Trong dự phòng toàn diện, những bệnh nhân có huyết thanh dương tính với CMV được điều trị gancyclovir với liều 7,5-10mg/kg/ngày, trong vòng một tuần trước khi ghép tạng và sau đó dùng liều thấp 5mg/kg/ ngày kéo dài 30 ngày. Sau đó, tiếp tục điều trị 3 ngày/tuần, kéo dài cho đến ngày thứ 90 sau khi ghép tạng. Phương pháp này rất có hiệu quả dự phòng nhiễm khuẩn và phát bệnh nhưng hạn chế bởi giá thành điều trị cao và độc. Cách thứ hai là bệnh nhân có thể được theo dõi mà không cần điều trị đặc hiệu và làm xét nghiệm máu tìm CMV mỗi tuần. Nếu phát hiện được CMV bằng phương pháp ngưng kết kháng nguyên thì phải điều trị ngăn chặn trước bằng gancyclovir (5mg/kg tiêm tĩnh mạch, ngày 2 lần, trong 7 ngày; sau đó dùng liều 5mg/kg/ngày, trong vòng 100-200 ngày đầu sau khi ghép tạng). Biện pháp này rất hiệu quả, tuy nhiên đã bỏ sót một số nhân mà sau đó tiến triển thành bệnh CMV. Những bệnh nhân ghép tuỷ xương đồng loài phải truyền tĩnh mạch immunoglobulin 500-1000 mg/kg, nhắc lại sau 1-2 tuần, trong thời gian 3 tháng đầu sau khi ghép để phòng nhiễm CMV. Những trường hợp ghép tuỷ xương tự thân không nên sử dụng immunoglobulin và có thể gây độc. Bệnh nhân ghép tuỷ xương có huyết thanh âm tính đối với CMV thường được truyền tĩnh mạch acyclovir (để phòng nhiễm các loại herpes virus khác) với liều 5mg/kg/ngày, chia làm 2 lần cho đến khi hết viêm niêm mạc, sau đó tiếp tục điều trị acyclovir đường uống với liều 200mg, 3 lần/ngày, kéo dài trong năm đầu tiên sau phẫu thuật ghép tạng.

Ở những bệnh nhân có giảm bạch cầu, đường tiêu hoá là nguồn gốc của các loại nhiễm khuẩn. Các loại kháng sinh không hấp thụ đường uống và quinolon được sử dụng để tránh lây nhiễm vi khuẩn từ đường tiêu hoá, làm giảm nguy cơ vãng khuẩn huyết từ đường tiêu hoá. Do các loại thuốc không hấp thụ được nên uống sẽ có tác dụng kém và tính lựa chọn của các vi khuẩn kháng thuốc đối với quinolon, nên đã áp dụng các kháng sinh phổ rộng hơn. Sử dụng polymyxin E, gentamicin và nystatin làm giảm tạp nhiễm vi khuẩn ruột non khi cho tối thiểu 3 ngày trước khi ghép gan sẽ có hiệu quả trong việc giảm nhiễm khuẩn giai đoạn hậu phẫu. Vai trò dự phòng của các thuốc chống nấm ở những bệnh nhân giảm bạch cầu vẫn còn đang được bàn cãi. Sử dụng fluconazol cho thấy có giảm tỷ lệ nấm bề mặt và nấm xâm nhiễm nhưng lại có sự chọn lọc các tác nhân kháng thuốc (*Candida krusei*). Hơn nữa fluconazol lại không hiệu quả đối với *Candida glabrata*, aspergillus hoặc mucor, là những loại rất hay gây bệnh ở những bệnh nhân giảm bạch cầu. Những số liệu ban đầu về sử dụng amphotericin B liều thấp (0,1 mg/kg/ngày) với mục đích dự phòng được cho là có hiệu quả phòng chống nhiễm nấm xâm nhiễm, nhưng lại đòi hỏi phải có thêm thông tin. Các nghiên cứu về điều trị itraconazol đang có nhiều triển vọng. Dự phòng đối với bệnh nhân nhiễm HIV được bàn ở chương 14.

Rửa tay là một biện pháp đơn giản nhất và hiệu quả nhất để giảm nhiễm khuẩn bệnh viện ở tất cả những bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch. Các thủ thuật gây chảy máu như đặt đường truyền tĩnh mạch trung tâm và ngoại vi, đặt catheter đường tiểu (sonde Foley) là các nguồn gây nhiễm khuẩn. Các thủ thuật này phải được chỉ định khi còn cần thiết và phải ngưng sử dụng với thời gian sớm nhất nếu có thể được.

Tiếp cận điều trị

Ngoài điều trị bằng kháng sinh, vấn đề nâng cao thể trạng bệnh nhân là rất cần thiết, trong đó bao gồm cân bằng nước điện giải, nuôi dưỡng phù hợp với tình trạng bệnh. Do ức chế miễn dịch là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn nên các thuốc ức chế miễn dịch cần phải giảm, ngay cả ở những bệnh nhân ghép tạng. Việc giảm hoặc ngưng sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch có thể dẫn đến sự không dung nạp các cơ quan được ghép, nhưng khi bị nhiễm khuẩn nặng thì biện pháp này cũng cần thiết như được điều trị các loại kháng sinh thích hợp. Các yếu tố tăng trưởng tạo huyết (yếu tố kích thích

dòng bạch cầu hạt và đại thực bào) đã kích thích quá trình sinh sản của các tế bào tuỷ xương, dẫn đến tăng số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi. Các tác nhân này làm giảm giai đoạn giảm bạch cầu và giảm khả năng bị nhiễm khuẩn. Sử dụng các yếu tố tăng trưởng ở những bệnh nhân bị giảm bạch cầu kéo dài (hơn 7 ngày) là biện pháp tăng cường miễn dịch có hiệu quả.

Sử dụng kháng sinh phải dựa trên kết quả nuôi cấy (xem chương 20). Kháng sinh phải đặc hiệu đối với các tác nhân gây bệnh đã phân lập được, phải sử dụng kháng sinh có tính triệt khuẩn. Việc kết hợp kháng sinh phải đảm bảo hiệu quả tương tác để đề phòng tính kháng thuốc vi khuẩn, hoặc phải sử dụng kháng sinh phổ rộng, có thể diệt được nhiều loại vi khuẩn (phần lớn các bệnh nhân này thường bị nhiễm nhiều loại vi khuẩn).

Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm thường dựa vào các dấu hiệu sớm của nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch vì điều trị kịp thời sẽ có ảnh hưởng thuận lợi đến tiến triển bệnh. Sử dụng kháng sinh hoặc phối hợp kháng sinh dựa vào thể suy giảm miễn dịch và vị trí nhiễm khuẩn. Ví dụ: đối với bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt, đầu tiên phải nghĩ đến là nhiễm vi khuẩn và nấm. Các loại kháng sinh được sử dụng theo kinh nghiệm ở nhóm bệnh nhân này nhằm vào cả loại gram(-) và gram(+) như ceftazidim 2g tiêm tĩnh mạch, 8 giờ một lần; ceftazidin hoặc các loại penicillin có tác dụng với chủng pseudomonas phối hợp với aminoglycosid v.v). Nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị trong vòng 3-5 ngày thì phải dùng thêm amphotericin B 0,5-1mg/kg/ngày để chống nấm. Mặc dù bệnh nhân hết sốt, vẫn phải tiếp tục điều trị cho đến khi hết tình trạng giảm bạch cầu. Điều trị kháng sinh thất bại trong thời gian giảm bạch cầu, có tỷ lệ tái phát cao có thể dẫn đến sốc nhiễm khuẩn. Những bệnh nhân ghép tạng có biểu hiện thâm nhiễm mô kẽ chủ yếu là do các loài pneumocystis hoặc legionella do vậy phải được điều trị theo kinh nghiệm bằng erythromycin và trimethoprim sulfamethoxazol đường tĩnh mạch. Nếu bệnh nhân không đáp ứng điều trị thì phải cân nhắc khi quyết định dùng thêm kháng sinh hoặc làm thêm các xét nghiệm gây chảy máu (xem ở trên) để chẩn đoán đặc hiệu. Khi có chẩn đoán đặc hiệu, có thể điều trị đặc hiệu bằng nhiều loại kháng sinh với xu hướng ít độc nhất đối với bệnh nhân.

NHIỄM KHUẨN BỆNH VIỆN

Nhiễm khuẩn bệnh viện là những thể bệnh mắc phải trong quá trình điều trị tại bệnh viện. Hiện tại ở Mỹ có khoảng 3 - 7% số bệnh nhân không bị nhiễm khuẩn khi vào viện đã mắc nhiễm khuẩn bệnh viện. Nhìn chung các bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn bệnh viện là do các vi khuẩn thường gặp vì bản thân người bệnh đã tăng nhậy cảm với nhiễm khuẩn hoặc do phải thực hiện các thủ thuật tại bệnh viện.

Nhiễm khuẩn bệnh viện có thể qui cho những lĩnh vực chăm sóc y tế sau:

1. Nhiều bệnh nhân nằm viện (đặc biệt tại những bệnh viện chăm sóc hộ lý cấp III mà tại đây tỷ lệ nhiễm khuẩn cao nhất) bị suy giảm đáp ứng miễn dịch hoặc tổn thương cơ chế bảo vệ tự nhiên (loét da, nguy cơ hít sặc...). Những bệnh lý này có thể là bẩm sinh nhưng phần lớn mắc phải do hậu quả của việc sử dụng các loại thuốc chống ung thư, thuốc duy trì ghép tạng hoặc để ức chế quá trình tự miễn. Đặc biệt người già hoặc trẻ em rất dễ bị nhiễm khuẩn.

2. Nhiều lĩnh vực chăm sóc y tế đòi hỏi những thủ thuật gây chảy máu để chẩn đoán, theo dõi và điều trị. Ví dụ đặt sonde bàng quang, đặt đường truyền tĩnh mạch để đo lượng dịch truyền hoặc thuốc, nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch, đặt ống dẫn lưu và các cầu nối (shunt).

3. Các chất liệu sử dụng trong chăm sóc tích cực chính là vectơ nhiễm khuẩn. Ví dụ hay gặp nhất là dịch truyền tĩnh mạch hoặc các chai lọ chứa chúng bị nhiễm bẩn; máy thở và dụng cụ làm ẩm có thể truyền vi khuẩn vào phổi; các ống nhựa có thể mang vi khuẩn vào trong cơ thể.

4. Sử dụng kháng sinh rộng rãi dẫn đến sự chọn lọc vi khuẩn kháng thuốc đối với cả bệnh nhân lẫn môi trường bệnh viện. Vì vậy, nhiễm khuẩn bệnh viện thường do các chủng vi khuẩn nội sinh trong cơ thể người hoặc các vi khuẩn tự do nhưng đặc biệt kháng với kháng sinh, làm cho việc điều trị rất khó khăn. Những vi khuẩn này thường không được coi là tác nhân gây bệnh nhưng có thể xếp vào nhóm vi khuẩn cơ hội.

Các vị trí chủ yếu của nhiễm khuẩn bệnh viện là đường tiết niệu, vết thương ngoại khoa, đường hô hấp, và da do tiêm hoặc đặt ống thông. Các nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp nhất là do vi khuẩn gram (-) đường ruột, tụ cầu và nấm, đặc biệt ở những bệnh nhân có số lượng bạch cầu hạt dưới 500/µl, là hậu quả của điều trị hoá chất chống ung thư hoặc chống thải ghép. Ở những bệnh nhân thường có sự xâm nhiễm vi khuẩn vào dòng máu

mà không rõ đường vào. Những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch trung gian tế bào thì có thể bị nhiễm virus trong bệnh viện như thủy đậu - zona, cytomegalovirus và viêm gan. Cũng có thể nhiễm các loại vi khuẩn cơ hội như legionella, nocardia và P.carinii.

Nói chung, các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường có xu hướng đa kháng và không nhậy cảm với các loại kháng sinh dùng để điều trị nhiễm khuẩn tại cộng đồng. Ví dụ: tụ cầu vàng gây nhiễm khuẩn bệnh viện có thể kháng với nafcillin và cephalosporin; tụ cầu trắng là vi khuẩn rất hay gây bệnh ở những bệnh nhân có dị vật (cầu nối, ống nuôi dưỡng, van tim nhân tạo...) và cũng kháng với Nafcillin và chỉ nhậy cảm với vancomycin. Những vi khuẩn gram (-) gây nhiễm khuẩn bệnh viện có thể ít gặp (các loaài enterobacter, acinetobacter, pseudomonas) và chỉ nhậy cảm với aminoglycosid, các quinolon hoặc imipenem. Vì những lí do như vậy nên lựa chọn phác đồ điều trị theo kinh nghiệm bằng những loại kháng sinh như vancomycin và tobramycin (quinolon hoặc imipenem) là rất cần thiết cho đến khi phân lập được vi khuẩn gây bệnh đặc hiệu và xác định được tính nhậy cảm của chúng, lúc đó có thể sử dụng các loại kháng sinh có tác dụng mà ít độc hơn và rẻ hơn. Vi khuẩn và tính nhậy cảm kháng sinh trong nhiễm khuẩn bệnh viện rất đa dạng, do vậy phải tuỳ theo từng trường hợp để điều trị tốt nhất cho những bệnh nhân này.

Phòng bệnh là biện pháp quan trọng để kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện. Tất cả các bệnh nhân phải được điều trị như là họ đang mắc các bệnh lây truyền qua đường máu và các chất thải từ cơ thể phải được xử lí cẩn thận để tránh lây bệnh. Hầu hết các bệnh viện phải có phương tiện bảo vệ sự lây truyền, bắt buộc sử dụng găng tay đối với nhân viên y tế có tiếp xúc với máu và chất thải của cơ thể. Sử dụng găng tay để phòng lây chéo trực tiếp từ tay nhân viên y tế đã tiếp xúc với các chất thải nhiễm bệnh sang cho những bệnh nhân khác. Quan niệm cách li bằng phương tiện bảo hộ xuất phát từ thực tế rằng sự lây chéo từ tay nhân viên y tế sang người bệnh đối với nhiễm khuẩn bệnh viện sẽ giảm xuống rõ rệt khi sử dụng găng tay như một rào chắn bảo vệ. Tuy nhiên, ngay cả khi đã sử dụng găng tay, lây chéo qua tay vẫn xảy ra đối với 13% các trường hợp trong cùng thời điểm (do không đi găng); điều này cho thấy tầm quan trọng của việc rửa tay. Rửa tay là biện pháp dễ nhất và hiệu quả nhất để phòng ngừa nhiễm khuẩn bệnh viện, và nó phải được thực hiện thường xuyên ngay cả khi đã sử dụng găng tay. Các

thủ thuật y tế như đặt sonde Foley, đặt đường truyền tĩnh mạch, các biện pháp theo dõi huyết động học, nuôi dưỡng đường tĩnh mạch chỉ nên sử dụng khi thật cần thiết và phải ngừng trong thời gian ngắn nhất nếu có thể. Đường truyền tĩnh mạch ngoại biên phải được thay sau mỗi ba ngày và sau mỗi bốn ngày đối với đường truyền động mạch. Đường truyền tĩnh mạch trung tâm có thể để với thời gian không xác định và phải thay hoặc tháo bỏ khi có dấu hiệu nhiễm khuẩn, hoặc khi chúng hết chức năng hoặc nếu không cần thiết. Phương pháp sử dụng kháng sinh không hấp thụ tại đường tiêu hoá để phòng ngừa viêm phổi mắc phải tại bệnh viện được áp dụng rộng rãi ở châu Âu nhưng hiệu quả điều trị của biện pháp đắt tiền này thì trái ngược. Chăm sóc tích cực (thay đổi tư thế chống loét, săn sóc vết thương, nằm cao đầu trong thời gian nuôi dưỡng qua sonde để phòng hít sặc) là biện pháp phòng nhiễm khuẩn bệnh viện có hiệu quả. Hơn nữa việc theo dõi cẩn thận của các nhân viên y tế có kinh nghiệm, các nhà dịch tễ học đối với những khoa phòng có nguy cơ cao (phòng hồi sức cấp cứu, khoa sơ sinh, khoa ngoại, khoa thận nhân tạo và cấy ghép..) nhằm phát hiện sớm sự gia tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn là yếu tố chủ chốt để phòng chống các nhiễm khuẩn bệnh viện.

NHIỄM KHUẨN HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương có thể do hầu hết các tác nhân gây bệnh, bao gồm vi khuẩn, mycobacteria, nấm, xoắn khuẩn, đơn bào, kí sinh trùng và virus. Một vài triệu chứng và dấu hiệu hay gặp ở tất cả các nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương là đau đầu, sốt, rối loạn cảm giác, cứng gáy, dấu hiệu Kernig và Bruzinsky (+), sự bất bình thường trong dịch não tuỷ. Mặc dù vậy rất hiếm khi tất cả các triệu chứng này có trong một bệnh cụ thể nào đó. Sự xuất hiện dù là một trong các triệu chứng đó cũng sẽ gợi ý tới khả năng nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương.

Nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương được coi là tình trạng cấp cứu. Cần tiến hành các bước chẩn đoán ngay để xác định nguyên nhân đặc hiệu. Thông thường các bước đó bao gồm: hỏi bệnh sử, thăm khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, cấy máu, chọc dò tuỷ sống làm xét nghiệm và cấy dịch não tuỷ, chụp phim Xquang lồng ngực. Đối với dịch não tuỷ, cần đếm số lượng tế bào, đường, protein, nhuộm soi lam kinh đối với vi khuẩn (cả vi khuẩn kháng cồn kháng toan khi cần thiết), nuôi cấy đối với các vi khuẩn

sinh mủ, vi khuẩn lao và nấm nếu có chỉ định. Các test miễn dịch huỳnh quang và ngưng kết hạt latex có thể phát hiện được kháng nguyên của các vi khuẩn có vỏ (*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis* và *Cryptococcus neoformans*). Các test này đặc biệt có hiệu quả khi bệnh nhân đã được điều trị kháng sinh do đó kết quả cấy dịch não tuỷ thường âm tính. Mặc dù xác định căn nguyên rất khó khăn nhưng đối với viêm não màng mủ thì việc sử dụng kháng sinh sớm vẫn được khuyến cáo vì thực tế cho thấy bệnh sẽ tiến triển tốt hơn.

Do chọc dịch não tuỷ trong những trường hợp có khối choán chỗ (áp xe não, tụ máu dưới màng cứng, áp xe dưới màng cứng) có thể dẫn đến tụt não và tử vong, vì vậy chụp cắt lớp não được chỉ định trước khi chọc dịch não tuỷ nếu nghi ngờ có tổn thương choán chỗ dựa vào phù gai thị, hôn mê, co giật hoặc có các dấu hiệu thần kinh khư trú. Nếu chưa làm được chụp cắt lớp và nghi ngờ có viêm màng não mủ thì phải cấy máu và cho kháng sinh ngay cả trước khi chọc dịch não tuỷ để tránh điều trị muộn (Bảng 13-1). Nghiên cứu trên động vật cho thấy điều trị kháng sinh trong vòng 4 giờ trước khi lấy dịch não tuỷ không ảnh hưởng đến kết quả nuôi cấy.

Bảng 13-1. Điều trị kháng sinh ban đầu cho những trường hợp viêm màng não mủ chưa rõ căn nguyên

Nhóm tuổi	Các vi khuẩn thường gặp	Liệu pháp điều trị chuẩn
18 - 50 tuổi	Phế cầu [1], não mô cầu	Cefotaximin hoặc ceftriaxon[2]
Trên 50 tuổi	Phế cầu[1], não mô cầu, *L.monocytogenes*, trực khuẩn gram (-)	Ampicillin[3], cefotaxim hoặc ceftriaxon
Tổn thương cơ chế miễn dịch tế bào	*L. monocytogenes* hoặc trực khuẩn gram (-)	Ampicillin[3] phối hợp với ceftazidim[4]
Sau phẫu thuật hoặc sau chấn thương	Tụ cầu vàng, phế cầu[1], trực khuẩn gram (–)	Vancomycin[5] phối hợp với ceftazidim[4]

[1] Ở những vùng có phế cầu kháng penicillin, phải điều trị kết hợp thêm vancomycin 15mg/kg, mỗi 8 giờ.

[2] Liều thông thường của cefoaxin là 2g mỗi 6 giờ và của ceftriaxon là 2g mỗi 12 giờ. Nếu vi khuẩn nhậy cảm với penicillin thì dùng 3-4 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch mỗi 4 giờ.

[3] Liều thông dụng của ampicillin là 2g tiêm tĩnh mạch mỗi 4 giờ.

[4] Ceftazidim cho với liều 50-100mg/kg mỗi 8 giờ, tối đa đến 2g mỗi 8 giờ.

[5] Liều dùng của vancomycin là 15mg/kg mỗi 8 giờ.

Phân loại theo căn nguyên

Nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương có thể được phân thành vài thể bệnh, thông thường có thể dễ phân biệt các thể bệnh với nhau nhờ xét nghiệm dịch não tuỷ, đây là bước đầu tiên để chẩn đoán căn nguyên (bảng 13-2).

A. Viêm màng não mủ

Bệnh nhân viêm màng não mủ thường biểu hiện cấp tính trong vài giờ hoặc 1-2 ngày sau khi khởi phát các triệu chứng. Các vi khuẩn gây bệnh phụ thuộc chủ yếu vào tuổi của bệnh nhân như đã tóm tắt ở bảng 13-1. Chẩn đoán thường dựa vào kết quản nhuộm soi (dương tính từ 60-80%) và cấy vi khuẩn (dương tính trên 90%).

B. Viêm màng não mạn tính

Bệnh nhân viêm màng não mạn tính biểu hiện ít cấp tính hơn với các triệu chứng kéo dài trong vài tuần đến vài tháng. Nguyên nhân hay gặp nhất là do vi khuẩn lao, các mycobacteria không điển hình, nấm (cryptococcus, coccidioides, histoplasma) và xoắn khuẩn (*Treponema pallidum* là tác nhân gây giang mai mạch - màng não, *Borrelia burgdorferi* là tác nhân gây bệnh Lyme). Chẩn đoán dựa vào kết quả nuôi cấy hoặc dựa vào chẩn đoán huyết thanh (như đối với bệnh do cryptococcus, bệnh do coccidioides, giang mai, bệnh Lyme).

C. Viêm màng não vô khuẩn

Viêm màng não vô khuẩn là thể lành tính nhất, có thể tự khỏi thường do virus, đặc biệt là virus quai bị, nhóm enterovirus (bao gồm coxsackievirus và echovirus và herpesvirus). Bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng cũng có thể có biểu hiện viêm màng não vô khuẩn. Nhiễm leptospira cũng có thường gây viêm màng não vô khuẩn do đáp ứng của tế bào lympho và có diễn biến lành tính. Thể viêm màng não này cũng gặp ở bệnh giang mai giai đoạn 2 và giai đoạn hai của bệnh Lyme.

D. Viêm não

Viêm não (do herpesvirus, arbovirus và nhiều loại virus khác) biểu hiện bằng rối loạn cảm giác, co giật, và nhiều triệu chứng khác. Dịch não tuỷ có thể bình thường hoặc có vài bạch cầu lympho.

Bảng 13-2. Những dấu hiện điển hình của dịch não tủy trong các bệnh khác nhau của hệ thần kinh trung ương

Chẩn đoán	Số lượng tế bào/$_{\mu}$l	Glucose (mg/dl)	Protein (mg/dl)	Áp lực chọc dò dịch não tuỷ
Bình thường	0 – 5 tế bào lympho	45 – 85 [1]	15 – 45	70 – 180 mm H_2O
Viêm màng não mủ(vi khuẩn)[2] (nhóm mắc phải ở cộng đồng)	200 – 20000 bạch cầu hạt trung tính	Thấp (<45)	Cao (>50)	Tăng lên rõ
Viêm màng não dạng u hạt (mycobacterium, nấm)[2]	100 – 1000, đa phần là tế bào lympho[3]	Thấp (<45)	Cao (>50)	Tăng vừa
Viêm màng não vô khuẩn, do virus hoặc viêm não - màng não[4]	100 – 1000, đa phần là tế bào lympho[3]	Bình thường	Cao vừa (>50)	Bình thường tới tăng nhẹ
Viêm màng não do xoắn khuẩn	25 – 2000, đa phần là tế bào lympho [3]	Bình thường hoặc thấp	Cao (>50)	Tăng nhẹ
Do phản ứng với vùng lân cận [5]	Biến thiên tăng	Bình thường	Bình thường hoặc cao	Có sự thay đổi

(1) Đường trong dịch não tủy phải được đánh giá trong mối liên hệ với mức đường máu. Bình thường đường trong dịch não tủy là 20-30mg/dl, thấp hơn đường máu hoặc chiếm 50-70% giá trị bình thường của đường máu.

(2) Dịch phết hoặc nuôi cấy bệnh phẩm dịch não tủy, điện di miễn dịch đếm hoặc ngưng kết latex có thể giúp cho chẩn đoán.

(3) Bạch cầu hạt trung tính có thể nổi trội trong giai đoạn đầu.

(4) Phân lập virus từ dịch não tủy từ sớm, hiệu giá kháng thể tăng trong cặp tiêu bản huyết thanh.

(5) Có thể xảy ra trong viêm xương chũm, áp xe não, áp xe ngoài màng cứng, viêm xoang, huyết khối nhiễm khuẩn, u não. Cấy dịch não tủy thường cho kết quả âm tính.

E. Viêm màng não mủ đã dùng kháng sinh

Liệu pháp kháng sinh hợp lý được dùng trong vòng 12-24 giờ sẽ làm giảm tỷ lệ nhuộm soi vi khuẩn dương tính xuống còn 20% và tỷ lệ cấy dương tính xuống còn 30-40%, tuy nhiên ít ảnh hưởng đến các chỉ số đường, protein và số lượng tế bào trong dịch não tuỷ. Đôi khi điều trị kháng sinh sớm sẽ làm thay đổi sự tăng tế bào đa nhân trung tính bằng sự tăng tế bào lympho và các chỉ số trong dịch não tuỷ là tương tự như trong các trường hợp viêm màng não vô khuẩn.

F. Phản ứng cận kề

Như đã chú giải ở bảng 13-2, thuật ngữ này dùng để chỉ quá trình nhiễm khuẩn mủ rất gần với hệ thần kinh trung ương làm xuất hiện vài sản phẩm của quá trình viêm như là bạch cầu hoặc protein trong dịch não tuỷ. Các nhiễm khuẩn như vậy có thể là áp xe não, viêm xương tủy của đốt sống, áp xe ngoài màng cứng, tụ mủ dưới màng cứng, viêm xoang nhiễm khuẩn hoặc viêm tai xương chũm.

G. Kích thích màng não không nhiễm khuẩn

Kích thích màng não xuất hiện với các dấu hiệu cổ điển của kích thhích màng não mà dịch não tuỷ hoàn toàn bình thường có thể gặp trong một số bệnh nhiễm khuẩn như viêm phổi, ly. Viêm màng não do carcinoma, bệnh sarcoid, lupus ban đỏ hệ thống, viêm màng não do hoá chất và một vài loại thuốc (giảm đau kháng viêm không có steroid, OKT3, trimethoprim - sulfamethoxazol) cũng có thể gây các dấu hiệu và triệu chứng kích thích màng não kèm biến loạn của dịch não tuỷ như: tăng bạch cầu, tăng protein, đường bình thường hoặc thấp.

H. Áp xe não

Áp xe não biểu hiện như tổn thương choán chỗ. Triệu chứng bao gồm nôn, sốt, rối loạn tinh thần hoặc có dấu hiệu thần kinh khu trú. Nếu nghi ngờ có áp xe não cần chụp cắt lớp não trước khi chọc dò tuỷ sống. Vi khuẩn gây áp xe não thường đa dạng, bao gồm: tụ cầu vàng, trực khuẩn gram(-), liên cầu và vi khuẩn kỵ khí (bao gồm liên cầu kỵ khí và các loài prevotella).

I. Viêm não - màng não do amíp

Bệnh dothể amip tự do và biểu hiện với hai hội chứng. Khẳng định chẩn

đoán dựa vào kết quả nuôi cấy hoặc phân lập vi khuẩn trong dịch não tuỷ hoặc trong mẫu sinh khiết. Không có điều trị đặc hiệu.

1. Viêm não màng não do amíp tiên phát do *Naeglesia fowleri* gây nên, là thể bệnh tối cấp với các biểu hiện kích thích màng não, tiến triển nhanh chóng tới viêm não rồi tử vong. Đã được thông báo về kết quả điều trị viêm não- màng não tiên phát bằng amphotericin B tiêm bắp và tiêm tĩnh mạch.

2. Viên não dạng hạt do amíp là do các loài acanthamoeba. Bệnh biểu hiện trầm lặng bởi các triệu chứng như đau đầu, buồn nôn, nôn, bệnh lý thần kinh sọ não, co giật và liệt nửa người.

Điều trị

Điều trị bao gồm chăm sóc hỗ trợ. Bắt buộc phải chú ý điều trị tăng áp lực nội sọ do phù não. Phải áp dụng các biện pháp tăng thông khí, truyền mannitol (25-50g truyền thật nhanh) thậm trí cả dẫn lưu dịch não tuỷ qua catheter vào não thất để kiểm soát phù não và tăng áp lực nội sọ. Dexamethason (4mg sau mỗi 4-6 giờ) có thể làm giảm phù não. Đối với những trường hợp viêm màng não mủ phải điều trị kháng sinh ngay. Bảng 13-1 hướng dẫn phác đồ điều trị kháng sinh thích hợp cho từng loại vi khuẩn gây bệnh hay gặp tuỳ theo từng nhóm tuổi được áp dụng ngay từ đầu, cho đến khi xác định được vi khuẩn gây bệnh

Trong viêm màng não mủ, thời gian điều trị kháng sinh phụ thuộc vào tác nhân gây bệnh: nếu do *H.influenzae* thì điều trị 7 ngày, não mô cầu: 7 ngày; phế cầu: 10-14 ngày, *L.monocytogenes:* 14-21 ngày; trực khuẩn gram(-): 21 ngày.

Mặc dù dexamethazon được chỉ định thường xuyên để điều trị viêm màng não mủ ở trẻ em, các nghiên cứu kiểm chứng đối với người lớn không được thực hiện do vậy việc sử dụng corticosteroid ở người lớn vẫn còn bàn cãi.Ở những vùng có phế cầu kháng penicillin, người ta nhận thấy một điều quan trọng là khi sử dụng corticosteroid đã làm giảm sự ngấm vào màng não của vancomycin. Tuy nhiên cũng có một vài khuyến cáo là nên sử dụng dexamethason với liều 0,15mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ trong 4 ngày cho người lớn đặc biệt khi có độ nhiễm khuẩn cao (tức là nhuộm gram dương tính) và đối với những trường hợp có tăng áp lực nội sọ.

Điều trị áp xe não bao gồm dẫn lưu (mở hoặc hút ổ áp xe) kết hợp với điều trị kháng sinh thích hợp với loại vi khuẩn phân lập được trong vòng

3-4 tuần. Phác đồ thường được áp dụng bao gồm metronidazol 500mg, tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ, kết hợp với ceftrizoxim 2g tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ hoặc ceftriaxon 2g mỗi 12 giờ. Trong những trường hợp ổ áp xe nhỏ hơn 2cm hoặc có nhiều ổ áp xe không thể dẫn lưu được hoặc ổ áp xe nằm ở những khu vực mà nếu dẫn lưu sẽ ảnh hưởng đến các chức năng thần kinh thì phải điều trị kháng sinh 6-8 tuần không có dẫn lưu.

Điều trị các thể viêm màng não khác được bàn luận trong các chương khác (Chương 19: viêm màng não do nấm; Chương 17: viêm màng não do giang mai và bệnh Lyme; Chương 16: viêm màng não do lao; Chương 15: viêm não do herpes).

CÁC VẾT THƯƠNG DO NGƯỜI VÀ SÚC VẬT CẮN

Ở các vùng nông thôn mỗi ngày có khoảng 900 ca bị chó cắn đến phòng khám cấp cứu và khoảng 1% bệnh nhân đến trung tâm y tế để điều trị các vết thương do súc vật và người cắn. Vào những tháng mùa hè, người bị chó cắn nhiều nhất, đặc biệt là ở trẻ em. Bản thân bệnh nhân tự biết mình bị súc vật cắn, hầu hết các trường hợp đều có lý do (như bị cắn khi đang chơi với súc vật, bị cắn do hoảng sợ đột ngột nhìn thấy chó hoặc trêu chó lúc đang ngủ). Bỏ qua chi tiết bệnh sử về lý do cắn là rất quan trọng vì khi súc vật tấn công không có lý do thì thường là nó bị bệnh dại. Vết cắn do người chủ yếu gặp ở trẻ em khi đang chơi hoặc đánh nhau; ở người lớn bị cắn thường do say rượu hoặc cắn nhau trong lúc đánh nhau.

Các yếu tố như loại súc vật cắn, vị trí vết cắn, loại vết thương do cắn đều quan trọng, liên quan đến nhiễm khuẩn vết thương. Mèo cắn dễ nhiễm khuẩn hơn người cắn, khoảng 30-50% trong số các vết thương do mèo cắn sau đó bị nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn vết thương do người cắn rất đa dạng: những vết do trẻ em cắn ít khi bị nhiễm khuẩn vì nông; còn vết cắn do người lớn bị nhiễm khuẩn từ 15-30%, đặc biệt là các vết thương khâu kín chiếm tỷ lệ nhiễm khuẩn cao. Chó cắn không rõ nguyên nhân nhiễm khuẩn khoảng 5%. Các vết cắn ở đầu, mặt, cổ ít nhiễm khuẩn hơn các vết cắn ở tứ chi. Các vết thương do châm bị nhiễm khuẩn nhiều hơn các vết rách, có lẽ do vết rách dễ rửa và dễ chăm sóc vết thương hơn.

Vi khuẩn gây nhiễm khuẩn các vết cắn phụ thuộc vào súc vật cắn và thời điểm nhiễm khuẩn vết thương sau khi bị cắn. ***Pasteunrella multocida*** gây

nhiễm khuẩn vết thương do chó và mèo cắn rất sớm (trong vòng 24 giờ sau khi cắn). Bệnh khởi phát rầm rộ, nhanh chóng, sốt, rét run, viêm mô tế bào, viêm hạch tại chỗ. Cả hai loại vi khuẩn yếm khí và ái khí có trong miệng đều gây nhiễm khuẩn sớm vết thương do người cắn, thường kèm theo quá trình hoại tử nhanh chóng. Tụ cầu và liên cầu thường gây nhiễm khuẩn các vết thương muộn hơn (sau 24 giờ kể từ lúc bị cắn) đôi khi gặp cả các loại vi khuẩn khác. Một số loại vi khuẩn ký sinh trong miệng như *Capnocytophaga canimorsus* (thường gọi là vi khuẩn DF2) là vi khuẩn gram (-); *Eikenella corrodens*, một loại vi khuẩn gram(-) khác và các loài haemophilus, các pseudomonas, các vi khuẩn gram (-) khác đều có thể gây nhiễm khuẩn các vết cắn.

Chưa có trường hợp nào bị nhiễm HIV do lây từ người cắn sang.

Điều trị

A. Chăm sóc tại chỗ

Để giảm nguy cơ nhiễm khuẩn vết thương, phải rửa sạch, cắt lọc, loại bỏ các phần hoại tử của vết thương. Phải chụp X quang để phát hiện gãy xương và các dị vật. Khám cẩn thận để đánh giá mức độ của tổn thương (rách gân, xâm nhập khe khớp).

B. Khâu

Có thể khâu trong trường hợp đòi hỏi phải đóng kín vì lý do thẩm mỹ hoặc cơ học. Tuy nhiên, nếu vết thương đã nhiễm khuẩn thì không bao giờ được khâu kín, những vết thương ở bàn tay nói chung cũng không được khâu do hay nhiễm vi khuẩn yếm khí dẫn đến mất chức năng của bàn tay.

C. Kháng sinh dự phòng

Phải điều trị kháng sinh dự phòng trong những trường hợp bị cắn có nguy cơ như mèo cắn ở bất kỳ chỗ nào (cho dicloxacillin 0,5g, uống 4 lần/ngày, trong vòng 3-5 ngày) hoặc vết thương ở tay do súc vật hoặc người cắn (penicillin 0,5g đường uống, 4 lần/ngày trong vòng 3-5 ngày). Mặc dù dicloxacillin và penicillin được sử dụng với mục đích dự phòng nhưng phổ tác dụng của chúng rất hạn hẹp. Dựa vào tính chất vi khuẩn gây bệnh tại các vết thương như đã nêu trên, có một số thuốc mặc dù chưa được nghiên cứu đầy đủ nhưng có phổ tác dụng rộng và được chỉ định để điều trị dự phòng có hiệu

quả tốt. Ví dụ như cefuroxin và amoxicillin-clavulanic acid. Những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, đặc biệt là những người đã cắt lách thường hay bị vang khuẩn huyết hoặc nhiễm khuẩn huyết sau khi bị súc vật cắn và do vậy những bệnh nhân này bắt buộc phải được điều trị dự phòng.

D. Kháng sinh

Đối với những vết thương nhiễm khuẩn bắt buộc phải điều trị kháng sinh. Chỉ định kháng sinh đường tiêm hay đường uống, có cần phải điều trị tại bệnh viện không còn tuỳ thuộc từng trường hợp cụ thể. Nói chung, điều trị bằng penicillin hoặc tetracyclin cho *P. multocida* là tốt nhất. Đáp ứng kháng sinh chậm, cho nên phải điều trị kéo dài ít nhất là 2-3 tuần. Khi bị người cắn, nhất thiết phải điều trị tại bệnh viện bằng các cephalosporin thế hệ thứ ba như ceftizoxim hoặc ceftriaxon, đường tĩnh mạch. Do vi khuẩn gây nhiễm khuẩn các vết thương rất đa dạng, bắt buộc phải cấy vi khuẩn từ vết thương nhiễm khuẩn và điều chỉnh kháng sinh thích hợp, đặc biệt đối với những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị ban đầu.

E. Uốn ván và bệnh dại

Tất cả các bệnh nhân phải được tiêm phòng và theo dõi đối với bệnh uốn ván (xem chương 16) và bệnh dại (chương 15).

CÁC BỆNH LÂY TRUYỀN QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC

Một số bệnh truyền nhiễm lây truyền chủ yếu hoặc có hiệu quả nhất qua quan hệ tình dục. Hầu hết các tác nhân gây bệnh lây truyền qua quan hệ tình dục đều bị bất hoạt nhanh ở điều kiện môi trường tự nhiên. Đặc biệt các tác nhân gây bệnh có tính lây truyền cao khi tiếp xúc với niêm mạc. Chúng có thể là vi khuẩn (như lậu cầu), xoắn khuẩn (giang mai), chlamydiae (gây viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung không phải do lậu cầu), virus (herpes simplex, virus viêm gan B, cytomegalovirus, HIV), hoặc đơn bào (trichomonas). Trong những bệnh do các tác nhân này, các tổn thương ban đầu khư trú ở niêm mạc cơ quan sinh dục hoặc vùng niêm mạc có tiếp xúc tình dục; tuy nhiên bệnh có thể lan toả, và tổn thương những tổ chức và cơ quan không liên quan đến tình dục cũng tương tự như nhiều bệnh không lây nhiễm khác. Tất cả các bệnh lây truyền qua đường tình dục đều có giai đoạn tiềm lâm sàng hoặc tiềm ẩn đóng vai trò quan trọng đối với tình trường diễn của

bệnh và sự lây truyền từ người bệnh (thường không có biểu hiện lâm sàng) sang người khác khi có quan hệ tình dục. Xét nghiệm đóng vai trò rất quan trọng để chẩn đoán những bệnh nhân không có triệu chứng. Hay gặp nhất là các bệnh do nhiều tác nhân gây nên đồng thời, vì vậy bất cứ bệnh nhân nào có bệnh lây truyền qua đường tình dục đều phải làm xét nghiệm nhắc lại trong 3 tháng cho đến khi có kết quả huyết thanh.

Với mỗi bệnh nhân có một hoặc nhiều lần quan hệ tình dục thì đều phải được chẩn đoán và điều trị theo nguyên tắc là bạn tình phải được điều trị đồng thời để tránh khả năng tái nhiễm. Các bệnh lây qua quan hệ tình dục hay gặp nhất là lậu, giang mai, sùi mào gà, nhiễm chlamydia cơ quan sinh dục, nhiễm virus herpes tại cơ quan sinh dục, viêm âm đạo do trichomonas, bệnh hạ cam, u hạch bẹn, nghẻ, rận mu, viêm âm đạo do vi khuẩn (giữa các môi). Tuy nhiên các bệnh như ly, viêm gan A, B, C, bệnh do amip, giardia, cryptosporidium, salmonella và campylobacterium cũng có thể truyền qua quan hệ tình dục (miệng - hậu môn) đặc biệt HIV và AIDS lây truyền nhiều nhất qua quan hệ tình dục ở những người đồng tính luyến ái, tình dục khác giới cũng lây truyền bệnh này (xem chương 14).

Nguy cơ xuất hiện bệnh lây truyền qua đường tình dục sau hành vi cưỡng hiếp còn chưa được nghiên cứu sâu. Nạn nhân của hành vi cưỡng hiếp có tỷ lệ bệnh cao (lậu cầu: 6%, *C.trachomatis*: 10%, *T.vaginalis* 15%, và viêm âm đạo do vi khuẩn: 34%), và nguy cơ mắc bệnh sau cưỡng hiếp là rõ rệt nhưng vẫn thấp hơn tỷ lệ trước đó (lậu cầu 6 - 12%, *C.trachomatis* 4 - 17%, *T.vaginalis* 12%, giang mai 0,5-3% và viêm âm đạo do vi khuẩn là 19%). Các nạn nhân cần được theo dõi trong vòng 24 giờ sau khi bị hiếp, phải làm xét nghiệm đối với lậu cầu, *C.trachomatis* (nếu không nuôi cấy được thì có thể làm các test nucleic và test khuyếch đại), phải tìm virus herpes simplex và lấy dịch âm đạo để xét nghiệm đối với trichomonas và các vi khuẩn gây viêm âm đạo. Phải lấy máu ngay để chẩn đoán huyết thanh đối với bệnh giang mai, viêm gan B, HIV. Khám xét theo dõi các bệnh lây truyền qua đường tình dục phải được nhắc lại sau 2 tuần vì mật độ của tác nhân gây bệnh có thể không đủ để cho kết quả nuôi cấy dương tính ở lần khám đầu. Các xét nghiệm huyết thanh đối với giang mai và HIV phải được làm lại trong thời gian 6,12, 24 tuần nếu như xét nghiệm ban đầu cho kết quả âm tính. Nếu người bị cưỡng hiếp được coi là nhiễm bệnh thì phải điều trị kháng sinh dự phòng. Vấn đề điều trị kháng sinh dự phòng còn nhiều bàn cãi. Có một số người cho rằng

tất cả các bệnh nhân đều phải điều trị, một số khác thì cho rằng không cần điều trị nếu như không chắc chắn hoặc chỉ cho những bệnh nhân khi họ có yêu cầu. Nếu cần điều trị, phải tiêm vaccin phòng viêm gan B (không cần dùng immunoglobulin đối với viêm gan B; mũi vaccin đầu tiên được tiêm ngay sau đó, còn các mũi tiếp theo tiêm vào tháng thứ 1-2 và tháng thứ 4-6); điều trị bằng ceftriaxon một liều duy nhất 125mg tiêm bắp, phối hợp thêm metromidazol 2g đường uống cũng một liều duy nhất và doxycycin 100mg đường uống, 2lần/ngày trong 7 ngày hoặc azithromycin 1g đường uống, một liều duy nhất. Nếu bệnh nhân có thai có thể thay thế doxycyclin bằng azithromycin và chỉ dùng metronidazol cho những bệnh nhân có thai trên 3 tháng.

Tuy rằng phải làm huyết thanh chẩn đoán HIV cho những người bị cưỡng hiếp khi họ được coi là có nguy cơ, nhưng nguy cơ nhiễm HIV thì hầu như là rất thấp. Vì điều trị dự phòng chống virus không được đặt ra nên cũng không có khuyến cáo chung và điều trị phải phụ thuộc vào từng trường hợp cụ thể.

NHIỄM KHUẨN Ở NHỮNG NGƯỜI TIÊM CHÍCH

Sử dụng ma tuý bằng đường tiêm chích trong những năm gần đây đã tăng lên rõ rệt. Ở Mỹ hiện nay có khoảng 300000 người hoặc nhiều hơn nữa tiêm chích đường tĩnh mạch, tập chung chủ yếu ở những thành phố lớn. Như vậy các bác sĩ và các bệnh viện ở thành phố và ngoại ô phải xử lý rất nhiều vấn đề - bao gồm cả nhiễm khuẩn có liên quan tới tiêm chích ma tuý.

Nhiễm khuẩn hay gặp với tần suất lớn ở những người tiêm chích ma tuý

1. Nhiễm khuẩn da do mất vệ sinh và sử dụng dụng cụ không vô khuẩn khi tiêm chích. Vi khuẩn gây bệnh hay gặp nhất là tụ cầu vàng; tuy nhiên, liên cầu, vi khuẩn gram(-) đường ruột và vi khuẩn kỵ khí cũng có thể gây nhiễm khuẩn da. Viêm mô tế bào và các ổ áp xe dưới da là gặp nhiều nhất. Viêm cơ và hoại tử cân sẽ ít gặp hơn nhưng rất nặng.

2. Viêm gan rất hay gặp ở những người tiêm chích thường xuyên, được lây truyền bằng cả đường tĩnh mạch (virus viêm gan B, C, D) và đường tiêu hoá (đối với viêm gan A). Có thể bị viêm gan đồng thời do nhiều loại virus.

3. Viêm phổi hít do hít sặc và các biến chứng (như áp xe phổi, tràn mủ màng phổi, áp xe não) là hậu quả của tình trạng rối loạn ý thức khi tiêm chích. Bệnh thường do hỗn hợp vi khuẩn yếm khí và ái khí có trong họng gây nên.

4. Bệnh lao cũng hay gặp ở những người tiêm chích và bị nhiễm HIV, đóng vai trò tích cực trong việc lây lan bệnh lao trong cộng đồng. Tỷ lệ bệnh tật và tử vong ở những bệnh nhân nhiễm HIV bị lao tăng lên. Những bệnh nhân có biểu hiện điển hình trên phim phổi và những bệnh nhân có biểu hiện thâm nhiễm mà không đáp ứng với kháng sinh thì phải nghĩ đến khả năng bị nhiễm lao.

5. Tắc mạch phổi nhiễm khuẩn có thể do tắc tĩnh mạch hoặc viêm nội tâm mạc bên phải.

6. Các bệnh lây truyền qua đường tình dục không liên quan trực tiếp đến tiêm chích nhưng qua thực tế quan hệ tình dục để trao đổi ma tuý đã làm tăng tần suất các bệnh lây truyền qua đường tình dục. Hay gặp nhất là giang mai, lậu và bệnh hạ cam.

7. AIDS chiếm tỷ lệ cao trong các đối tượng tiêm chích và bạn tình của họ, cũng như gái mại dâm.

8. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn đồng hành với nhiễm HIV là viêm nội tâm mạc, có tiên lượng rất xấu ở những bệnh nhân có số lượng tế bào CD4 dưới 200/µl.

Các bệnh nhiễm khuẩn hiếm gặp ở Mỹ

A. Uốn ván

Vào những năm 1950 và 1960, uốn ván rất hay gặp ở những người tiêm chích ma tuý, đặc biệt ở những người phụ nữ sử dụng ma tuý dưới da. Việc tiêm phòng uốn ván cho các đối tượng tiêm chích đã giảm số người mắc bệnh, tuy nhiên vẫn có vài trường hợp được thông báo.

B. Sốt rét

Một số người nghiện mắc sốt rét trong vùng dịch tễ lưu hành ngoài nước Mỹ đã truyền bệnh cho người qua tiêm chích.

C. Bệnh nhiễm khuẩn Pseudomonas pseudomallei

Nhiễm khuẩn phổi mạn tính do *Pseudomonas pseudomallei* gây nên thỉnh thoảng gặp ở những bệnh nhân tiêm chích.

Cốt tuỷ viêm và viêm khớp nhiễm khuẩn

Cốt tuỷ viêm thường gặp ở các đốt sống, khớp ức - đòn và những vị trí khác do các tác nhân gây bệnh xâm nhập qua đường tiêm chích hoặc huyết tắc tĩnh mạch nhiễm khuẩn theo đường máu đến. Từ đau, sốt cho đến khi xuất hiện những thay đổi trên phim X quang là khoảng vài tuần. Tụ cầu, nhất là chủng kháng với methicillin là tác nhân gây bệnh hay gặp nhất, ngoài ra còn gặp các vi khuẩn khác như serratia, pseudomonas và một số khác gây bệnh xương, khớp ở những người nghiện chích ma tuý.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Các vi khuẩn như tụ cầu vàng, candida (đặc biệt *Candida parapsilus)*, *Enterococcus faecalis*, các liên cầu khác, vi khuẩn gram (-) (đặc biệt là các chủng pseudomonas và *Serratia marcescens*) thường gây viêm nội tâm mạc nhiễn khuẩn ở những người tiêm chích ma tuý.

Nửa tim phải thường hay bị tổn thương hơn nửa tim trái và hay gặp tổn thương nhiều van cùng lúc. Nếu có tổn thương tim phải và đặc biệt không có tiếng thổi thường ta phải nghĩ đến tắc động mạch phổi nhiễm khuẩn. Chẩn đoán phải dựa vào kết quả cấu máu. Điều trị, bao gồm cả điều trị theo kinh nghiệm, được bàn luận ở chương 14.

Tiếp cận bệnh nhân

Vấn đề hay gặp và khó khăn là điều trị những bệnh nhân nghiện chích có sốt. Nói chung, sau khi làm các xét nghiệm nuôi cấy cần thiết (máu, nước tiểu và đờm nếu như trên phim X quang phổi có biểu hiện bất thường) thì phải bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm. Nếu trên phim phổi có biểu hiện viêm phổi mắc tại cộng đồng (có đám mờ) thì điều trị viêm phổi cho bệnh nhân ngoại trú được bắt đầu bằng cephalosporin thế hệ 2 và 3 (có nhiều ý kiến cho rằng phải phối hợp thêm với erythromycin). Nếu trên phim phổi nghĩ đến tắc mạch nhiễm khuẩn (thâm nhiễm dạng nốt) thì phải điều trị như viêm nội tâm mạc ngay từ đầu, thường phôi hợp nafcillin với gentamicin. Nếu nghi ngờ do liên cầu phải phối hợp với penicillin. Nếu trên phim phổi hoàn toàn bình thường và không tìm thấy các ổ nhiễm khuẩn khư trú thì phải nghĩ đến viêm nội tâm mạc. Trong lúc chờ đợi kết quả cấy máu, phải bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm bằng nafcillin và gentamicin (có thể phối hợp thêm ampicillin hoặc không cần). Nếu kết quả cấy máu (+) với các loại

vi khuẩn hay gây viêm nội tâm mạc ở những bệnh nhân nghiện chích (xem phần trên) thì phải nghĩ đến viêm nội tâm mạc và điều trị thích hợp. Nếu kết quả cấy máu (+) với các loại vi khuẩn hiếm khi gây viêm nội tâm mạc thì phải xem xét kỹ các ổ nhiễm khuẩn trước đó. Những trường hợp này, siêu âm tim qua thực quản có thể giúp ích vì đã phát hiện được sùi van đến 90% trong khi các phương pháp chẩn đoán khác lại cho kết quả (-) đối với viêm nội tâm mạc. Nếu kết quả cấy máu (-) và bệnh nhân đáp ứng tốt với kháng sinh thì phải tiếp tục điều trị 7-14 ngày (kháng sinh đường uống có thể cho 1 lần nếu đáp ứng tốt). Mỗi bệnh nhân phải được khám xét cẩn thận để tìm ổ nhiễm khuẩn tiềm ẩn (tại hệ sinh dục tiết niệu, răng, xoang, túi mật v.v...).

ỈA CHẢY NHIỄM KHUẨN CẤP TÍNH

Hội chứng ỉa chảy có thể chia thành thể cấp tính (nếu kéo dài dưới 2 tuần) và mạn tính và được coi là thể nhẹ nếu 1 ngày đi ngoài dưới 3 lần, trung bình nếu đi ngoài 4 lần hoặc nhiều hơn với các triệu chứng tại chỗ như đau bụng, buồn nôn, mót rặn; và được coi là thể nặng nếu ngày đi ngoài hơn 4 lần với các triệu chứng toàn thân (sốt, ớn lạnh, mất nước). Ỉa chảy cấp tính có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau gây nên, bao gồm cả stress xúc cảm, không dung nạp thức ăn, các chất vô cơ (như natri nitrit), các chất hữu cơ (như nấm, sò hến), thuốc và các tác nhân nhiễm trùng (bao gồm virus, vi khuẩn và đơn bào). Dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán và điều trị có thể phân chia ỉa chảy nhiễm khuẩn thành các hội chứng có viêm hoặc ỉa máu và không viêm, không có máu hoặc ỉa chảy toàn nước. Nói chung, thuật ngữ "ỉa chảy viêm" để cập đến tổn thương đại tràng do vi khuẩn, ký sinh trùng hoặc độc tố của chúng xâm nhập gây tổn thương đại tràng. Trên lâm sàng, bệnh nhân có biểu hiện đi ngoài phân có máu, số lượng ít, kèm theo có sốt, sôi bụng, mót rặn và đi ngoài. Nguyên nhân chủ yếu gây hội chứng này bao gồm shigella, samonella, campylobacter, yersinia, các chủng *E.coli* xâm nhập, (*E.coli* 0157: H7); *Entamoeba hystolytica* và *Clostridium difficile*. Xét nghiệm phân luôn luôn có bạch cầu và để chẩn đoán xác định căn nguyên thì phải cấy phân. Ỉa chảy không viêm nói chung thường biểu hiện nhẹ và do virus hoặc độc tố của chúng gây tổn thương chủ yếu ở ruột non, ảnh hưởng đến quá trình hấp thu nước và muối dẫn đến ỉa chảy với khối lượng lớn chủ yếu là nước, kèm theo có buồn nôn, nôn và đau quặn bụng. Những nguyên nhân

hay gặp nhất ở hội chứng này gồm có virus (như rotavirus, Norwalk virus, adennovirus đường ruột, astrovirus, coronavirus), các phẩy khuẩn (*V.cholera, V.parahaemolyticus, V.vulnificus*), chủng *E.coli* tiết độc tố ruột, *Giardia lamblia* và các tác nhân gây viêm dạ dày ruột do ăn uống.

Thuật ngữ ngộ độc thức ăn để chỉ các bệnh do ăn phải thức ăn có độc tố. Thời gian ủ bệnh rất ngắn (1-6 giờ sau khi ăn), độc tố được hình thành và có trong thức ăn bị nhiễm bẩn. Bệnh thường có triệu chứng nôn nhiều và không sốt. Ngộ độc do độc tố của tụ cầu vàng và *Bacillus cereus* là hay gặp nhất, độc tố có thể được tìm thấy trong thức ăn. Thời gian ủ bệnh kéo dài từ 8-16 giờ, vi khuẩn có trong thức ăn và sản sinh ra độc tố ngay sau khi ăn thức ăn. Biểu hiện nôn ít hơn, đau bụng xuất hiện nhiều và thường không có sốt. Ví dụ điển hình nhất là bệnh do *Clostridium perfringens*. Độc tố có thể tìm thấy trong thức ăn và trong phân.

Ỉa chảy viêm và không viêm nêu trên có thể lây truyền qua thức ăn, nước, thường có thời gian ủ bệnh từ 12 đến 72 giờ. Những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch hoặc suy giảm miễn dịch thì dễ mắc ỉa chảy do các đơn bào như cyclospora, cryptosporidia và isospora. Bệnh đặc trưng bởi ỉa chảy với khối lượng nước lớn hơn, kéo dài 1-2 tuần nhưng có thể tự khỏi ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch và có thể trở thành mạn tính ở những người bị suy giảm miễn dịch. Yếu tố dịch tễ có thể giúp ích cho việc xác định căn nguyên. Bệnh nhân mới nằm viện hoặc đã sử dụng kháng sinh có thể nhiễm *C.difficile*. Những người du lịch nước ngoài có thể nhiễm salmonella, shigella, campylobacter, *E.coli* hoặc *V.cholerae*. Các loại bánh kẹp thịt có thể bị nhiễm độc tố *B.cereus*. Biểu hiện chính của một số thể ỉa chảy do các tác nhân này được liệt kê trong bảng 13-3.

Điều trị chủ yếu là bù nước và điện giải, trong một vài trường hợp có thể phải điều trị sốc mất nước và hỗ trợ hô hấp. Nói chung, phần lớn các trường hợp ỉa chảy cấp tính đều tự khỏi mà không cần phải điều trị đặc hiệu. Nếu bệnh kéo dài 3-4 ngày với các triệu chứng sốt hoặc đi ngoài phân có máu hoặc ở những bệnh nhân có thiếu hụt miễn dịch thì phải xét nghiệm cấy phân. Thông thường khi có kết quả cấy phân cũng là lúc các triệu chứng của bệnh lui dần, lúc này mặc dù không đã phân lập được vi khuẩn nhưng cũng không cần điều trị đặc hiệu (ngoại trừ đối với shigella, mặc dù lượng vi khuẩn rất nhỏ, nhưng vẫn phải dùng kháng sinh để diệt vi khuẩn trong phân, tránh lây lan dịch tễ). Nếu khi phân lập được vi khuẩn mà các biểu hiện của bệnh vẫn còn tồn tại thì có thể điều trị đặc hiệu mặc dù bệnh sử

Bảng 13-3. Ỉa chảy cấp do vi khuẩn và ngộ độc thức ăn

Chủng vi khuẩn	Thời kỳ ủ bệnh (giờ)	Nôn	Ỉa chảy	Sốt	Vi sinh vật học	Sinh bệnh học	Đặc tính lâm sàng
Staphylococcus	1 – 8, hiếm khi tới 18	+++	+	-	Stapylococci phát triển trong thịt, sữa, sản phẩm bánh mỳ và sinh độc tố ruột	Độc tố ruột tác động lên các receptor trong ruột, tại đó sẽ chuyển đi xung động tới các trung tâm ở tuỷ sống	Khởi phát đột ngột, nôn dữ dội tới trên 24 giờ, thường hồi phục sau 24 – 48 giờ. Xuất hiện ở những người ăn cùng một loại thức ăn. Không cần thiết phải điều trị trừ việc bổ phụ nước và điện giải
Bacillus cereus	1 – 8, hiếm khi tới 18	+++	+	-	Cơm rang hâm lại là nguyên nhân gây ra nôn và ỉa chảy	Độc tố ruột được hình thành trong thức ăn hoặc trong ruột từ sự phát triển của *B. cereus*	Sau 1 – 6 giờ, nôn là chủ yếu. Sau 8 – 16 giờ, ỉa chảy là chủ yếu. Cả hai triệu chứng sẽ tự giảm đi sau tối thiểu một ngày
Clostridium perfringens	8 – 16	±	+++	-	Clostridia phát triển trong những đĩa thịt đã hâm nóng và tạo ra độc tố ruột	Độc tố ruột được tạo ra trong thức ăn và trong ruột gây tăng tiết ở ruột non	Khởi phát đột ngột với đi ngoài không ngớt, thỉnh thoảng mới nôn. Thường tự hồi phục mà không cần điều trị trong 1 – 4 ngày. Có nhiều clostridia trong nuôi cấy thức ăn và phân của bệnh nhân.
Clostridium botulinum	24 - 96	±	Hiếm	-	Clostridia phát triển trong các đồ ăn yếm khí và sản xuất ra độc tố	Độc tố được hấp thu từ một sẽ chen acetylcholin tại chỗ tiếp nối thần kinh - cơ	Nhìn đôi, loạn ngôn, khàn tiếng, rối loạn hô hấp. Điều trị đòi hỏi phải làm sạch đường thở, thông khí, và tiêm tĩnh mạch kháng độc tố đa trị. Độc tố có mặt trong máu và huyết thanh. Tỷ lệ tử vong cao.
Clostridium difficile	?	-	+++	+	Kết hợp với thuốc kháng sinh, ví dụ clindamycin	Độc tố ruột là nguyên nhân gây hoại tử biểu mô của đại tràng, viêm đại tràng có giả mạc	Đặc biệt là sau khi phẫu thuật vùng bụng, ỉa ra máu đột ngột và sốt. Độc tố trong phân. Dùng vancomycin uống để điều trị.

Escherichia coli (một số chủng)	24 – 72	±	+	-	Vi khuẩn phát triển trong ruột và sản xuất ra độc tố. Có thể xâm nhập vào lớp biểu mô bề mặt	Độc tố ruột gây tăng tiết ở ruột non.	Thường khởi phát đột ngột với đi ỉa lỏng, hiếm khi nôn. Nhiễm khuẩn nặng thường gặp ở trẻ sơ sinh. Ở người lớn "ỉa chảy ở người đi du lịch" thường tự khỏi trong 1 – 3 ngày. Dùng diphenoxylat với atropin nhưng không dùng kháng sinh
Vibrio parahaemolyticus	6 – 96	+	+	±	Vi khuẩn phát triển trong đồ biển và trong ruột và sản xuất ra độc tố hoặc xâm nhiễm	Tăng tiết trong ruột non, phân có thể có máu	Khởi phát đột ngột với đi ỉa lỏng, gặp trong nhóm người dùng cùng một loại thực ăn đặc biệt là cua và các đồ biển khác. Thường hồi phục hoàn toàn trong 1 – 3 ngày. Nuôi cấy thực ăn và phân cho kết quả dương tính
Vibrio cholerae (những ca nhẹ)	24 – 72	+	+++	-	Vi khuẩn phát triển trong ruột và sản xuất ra độc tố	Độc tố ruột gây tăng tiết ở ruột non. Liều gây nhiễm khuẩn $10^2 – 10^8$ vi khuẩn	Khởi phát đột ngột với đi ngoài ra nước trong vùng dịch địa phương. Cần phải nhanh chóng bồi phụ nước và điện giải bằng đường TM hoặc uống. Tetracyclin làm giảm sự bài tiết các phẩy khuẩn. Cấy phân thường dương tính
Campylobacter Jejuni	2 – 10 ngày	-	+++	+	Vi khuẩn phát triển trong hồng tràng và hồi tràng	Sự xâm nhiễm và tạo ra độc tố ruột là không chắc chắn	Sốt, đi ngoài. Có PMN_s và máu lưu trong phân, đặc biệt là ở trẻ em. Thường tự khỏi. Môi trường đặc hiệu cần thiết cho nuôi cấy ở 43°C. Erythromycin dùng trong những trường hợp xâm nhiễm. Thường hồi phục sau 5 – 8 ngày
Shigella spp (ca nhẹ)	24 - 72	±	+	+	Vi khuẩn phát triển trong biểu mô bề mặt của ruột và ruột và sản sinh ra độc tố	Vi khuẩn xâm nhập vào các tế bào biểu mô, có máu nhầy và PMN_s trong phân. Liều gây nhiễm $10^2 – 10^3$ vi khuẩn	Khởi phát đột ngột với ỉa chảy, thường có máu và mủ trong phân, chuột rút, cảm giác mót rặn, ngủ lim. Cấy phân thường dương tính. Với những trường hợp nặng, dùng trimethoprim-sulfamethoxazol, ampicillin hoặc chloramphenicol. Không dùng chế phẩm của thuốc phiện. Thường nhẹ và tự khỏi
Salmonella spp	8 – 48	±	+	+	Vi khuẩn phát triển trong ruột. Không tạo ra độc tố	Nhiễm khuẩn nông ở ruột, xâm nhiễm ít. Liều gây nhiễm 10^5 vi khuẩn	Khởi phát từ từ hoặc đột ngột với đi ỉa lỏng và sốt ở mức nhẹ. Không dùng kháng sinh trừ khi nghi ngờ có sự lan toả toàn thân. Cấy phân thấy dương tính. Thường hay gặp ở những chuyến đi du ngoại
Yersinia enterocolitica	?	±	+	+	Lây truyền qua đường phân – miệng. Đó ăn cầm tay. Qua vật nuôi	Viêm dạ dày - ruột hoặc viêm hạch mạc treo. Thỉnh thoảng có vàng khuẩn huyết. Độc tố đã được tạo ra	Đau vùng bụng dữ dội, đi ỉa lỏng, sốt. Có PMN_s và máu trong phân, viêm đa khớp, ban đỏ nốt gặp ở trẻ em. Nếu nặng cần cho tetracyclin hoặc gentamicin. Giữ phân ở 4°C trước khi nuôi cấy

không thích hợp để dùng kháng sinh, trừ trường hợp viêm dạ dày ruột do salmonella (nếu điều trị kháng sinh có thể kéo dài giai đoạn mang mầm bệnh và tăng tỷ lệ tái phát) và do campylobacter (điều trị kháng sinh sớm sẽ làm rút ngắn diễn biến bệnh). Một vài nghiên cứu về hiệu quả kháng sinh đối với nhóm ỉa chảy mắc phải tại nhà cho thấy nếu dùng ciprofloxacin 500mg mỗi 12 giờ, trong 5 ngày thì sẽ lành bệnh nhanh hơn nhóm chứng. Ngày nay cô khuyến cáo không nên sử dụng kháng sinh thường xuyên cho tất cả các bệnh nhân ỉa chảy vì sự chọn lọc chủng vi khuẩn kháng thuốc sẽ tăng lên gấp đôi, và hầu hết các thể ỉa chảy nhiễm khuẩn đều tự khỏi. Kháng sinh được chỉ định cho những bệnh nhân có dấu hiệu ỉa chảy xâm nhiễm (có bạch cầu trong phân, lỵ), với triệu chứng kéo dài trong 3-4 ngày hoặc hơn, số lần đi ngoài nhiều (8-10 lần hoặc nhiều hơn nữa trong một ngày) và những bệnh nhân có tổn thương đáp ứng miễn dịch. Thuốc chống nhu động ruột có thể làm giảm co thắt và giảm đi ngoài ở những trường hợp nhẹ. Tuy nhiên ở những bệnh nhân không sốt, không có hội chứng lỵ (phân có máu) thì nên dùng những thuốc này ở liều thấp.

Sử dụng kháng sinh cho các tác nhân gây bệnh đặc hiệu được trình bày ở các chương khác nhau trong cuốn sách này.

ỈA CHẢY Ở NGƯỜI DU LỊCH

Bất cứ khi nào một người đi du lịch từ nước này tới nước khác, đặc biệt nếu có thay đổi rõ rệt về khí hậu, điều kiện xã hội hoặc các phương tiện và tiêu chuẩn vệ sinh - ỉa chảy dường như sẽ xuất hiện trong vòng 2-10 ngày. Nó có thể kéo dài trên 10 ngày hoặc thậm chí phân lỏng hơn, thường có kèm theo đau rút cơ bụng, buồn nôn, đôi khi nôn và hiếm khi sốt. Phân thường không có nhầy hoặc máu và bên cạnh đó là yếu mệt, mất nước, đôi khi có toan chuyển hoá, không có các biểu hiện toàn thân của nhiễm khuẩn. Bệnh thường giảm tự nhiên trong vòng 1-5 ngày, mặc dù 10% vẫn còn các triệu chứng trong khoảng 1 tuần hoặc dài hơn nữa và khoảng 2% có các triệu chứng tồn tại kéo dài hơn 1 tháng.

Vi khuẩn là nguyên nhân gây ỉa chảy ở 80% số trường hợp, với ngoại độc tố *E.coli*, các loài shigella và *Campylobacter jejuni*, là các tác nhân gây bệnh thường gặp nhất. Các tác nhân ít gặp bao gồm aeromonas, salmonella, xoắn khuẩn không phải khuẩn tả, *Entamoeba histolytica* và *Giardia lamblia*. Các

yếu tố tham gia đôi khi bao gồm thức và đồ uống không thường dùng, do sự thay đổi thói quen sống, do nhiễm các virus hiếm gặp (adenovirus hoặc rotavirus) và thay đổi hệ vi khuẩn chí đường ruột. Ở các bệnh nhân có sốt và ỉa chảy có máu, cấy phân có thể được chỉ định, nhưng trong hầu hết các trường hợp cấy phân được dùng cho những bệnh nhân không đáp ứng với kháng sinh điều trị. Ỉa lỏng mạn tính có thể do amip hoặc giardia hoặc hiếm hơn là bệnh spru nhiệt đới.

Đối với hầu hết các bệnh nhân, bệnh thường ngắn ngày và điều trị triệu chứng bằng các loại opiat hoặc diphenoxylat cùng với atropin là tất cả những gì cần cho các bệnh nhân không có biểu hiện toàn thân (sốt ≥ 39°C) và không có biểu hiện của ly (phân có máu). Trong những trường hợp này thì nên tránh dùng các tác nhân chống co thắt. Có sẵn các gói muối "bù nước" đường uống để điều trị mất nước (Infalyte, Pedialyte...). Tránh dùng thức ăn và nguồn nước để lạnh dễ bị nhiễm bẩn ở những người du lịch tới các nước đang phát triển nơi mà bệnh ỉa chảy nhiễm khuẩn đang là dịch lưu hanh. Dự phòng được khuyên dùng đối với những người có bệnh rõ rệt (bệnh viêm ruột, AIDS, đái tháo đường, bệnh tim ở người già, những tình trạng cần dùng các thuốc gây ức chế miễn dịch) và đối với những người cần thiết phải hoạt động nhiều trong chuyến đi, ngay cả những những đợt ỉa chảy ngắn cũng không thể chấp nhận được. Dự phòng được bắt đầu ngay từ khi tới một nước nào đó và tiếp tục 1-2 ngày sau khi dời khỏi nước này. Đối với những người ở lại lâu trên 3 tuần thì không cần thiết điều trị dự phòng vì giá thành và độc hại sẽ tăng lên. Bismuth subsalicylat có hiệu quả đối với dự phòng, nhưng chuyển lưỡi và phân thành màu xanh và có thể cản trở sự hấp thu của doxycyclin, là thuốc cần dung để dự phòng sốt rét. Rất nhiều thuốc diệt khuẩn cũng có hiệu quả đối với dự phòng như norfloxacin 400mg, ciprofloxacin 500mg hoặc ofloxacin 300mg hoặc trimethoprim/sulfamethoxazol 160/800mg, dùng 1 lần/ngày. Bởi vì không phải tất cả khách du lịch sẽ bị ỉa chảy và bởi vì hầu hết các giai đoạn thường rất ngắn và tự khỏi nên có thể dùng thay đổi thuốc cho người du lịch bằng kháng sinh từ 3-5 ngày nếu như ỉa chảy rõ rệt xảy ra trong chuyến đi. Các thuốc thông thường bao gồm ciprofloxacin, 500mg, 2 lần/ngày hoặc norfloxacin 400mg, 2 lần/ngày và trimethoprim / sulfamethoxazol 160/800mg, 2 lần/ngày. Aztreonam là dạng monobactam hấp thụ kém với tác dụng chống lại hầu hết các vi khuẩn gây bệnh đường ruột, cũng có hiệu quả khi dùng bằng đường uống với liều 100mg, 3 lần/ngày trong 5 ngày.

TẠO MIỄN DỊCH CHỦ ĐỘNG CHỐNG LẠI CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN

TẠO MIỄN DỊCH KHUYẾN CÁO CHO TRẺ NHỎ, TRẺ EM VÀ VỊ THÀNH NIÊN

Mọi đối tượng, dù là trẻ em hay người lớn, nên được duy trì đủ yếu tố bảo vệ chống lại các bệnh nhiễm khuẩn bằng cách gây miễn dịch. Phác đồ khuyên dùng và liều lượng thường thay đổi, vì vậy mọi người nên thường xuyên xem tờ chỉ dẫn của nhà sản xuất có trong hộp thuốc.

Phác đồ tạo miễn dịch chủ động cho trẻ em được trình bày ở bảng 13-4. Khuyến cáo lưu ý là tất cả trẻ vị thành niên cần được chăm sóc sức khỏe ở độ tuổi 11 - 12 tuổi. Mục đích là đảm bảo tiêm chủng đầy đủ cho những người còn chưa tiêm chủng phòng virus thủy đậu và viêm gan B. Để đảm bảo chắc chắn cần nhắc lại lần hai mũi tiêm phòng sởi - quai bị - rubella, cũng như đợt phòng uốn ván và bạch hầu (Td); đồng thời có thể chỉ định tiêm phòng thêm (cúm và phế cầu khẩn) cho một số cá nhân có nguy cơ cao.

TẠO MIỄN DỊCH KHUYẾN CÁO CHO NGƯỜI LỚN

Nhiều loại vaccin được khuyên dùng cho người lớn tuỳ thuộc theo tình trạng tiêm phòng trước đó của mỗi người và những nguy cơ phơi nhiễm với một số bệnh.

Bảng 13-4. Phác đồ khuyên dùng gây miễn dịch chủ động ở trẻ nhỏ và người lớn

Tuổi	Loại sản phẩm dùng[1]
Đẻ - Ra viện	HBV[2]
2 tháng	DTP-1[3,4], OPV-1[5] HbCV[4,6], HBV-2
4 tháng	DTP-2, OPV-2, HbCV
6 tháng	DTP-3, HBV, HbCV
12 tháng	HbCV, VV[7]
15 tháng	MMR-1[9], DTP-4[10], OPV-3
4-6 tuổi	DTP-5[10], OPV-4, MMR-2
14-16 tuổi và cứ cách nhau 10 năm sau đó	Td[11]

Trích từ: Những chỉ dẫn chung về tiêm chủng: Lời hướng dẫn lấy từ Ủy ban cố vấn về thực hành miễn dịch Ann Intern Med 1989; 111; 113.

[1] Hộp thuốc nên cần được tham khảo về liều lượng, bảo quản và cách sử dụng. Nhiều nhà sản xuất có thể thay đổi sản phẩm của họ theo thời gian.

[2] HBV (Hepatitis B vaccine- vaccin viêm gan B). Có thể dùng theo 2 cách. Thêm vào một cách đã được liệt kê trong bảng, một cách dùng khác có 3 liều: liều đầu tiêm vào 1-2 tháng, liều thứ 2 vào 4 tháng và liều thứ 3 vào 6-18 tháng. Loại vaccin này có thể dùng đồng thời với DTP, HbCV, MMR và OPV.

[3] DTP (Diphtheria tetawus toxoids pertussisvaccin - vaccin gồm độc tố bạch hầu, uốn ván và ho gà ở dạng hấp thụ). DTP có thể sử dụng cho trẻ sơ sinh vào ngày thứ 7.

[4] Tetramune, vaccin tổ hợp của DTP và Hemophilus influenzae typ b. Có thể dùng thay thế cho đối tượng tiêm phòng vào 1,4 và 6 tháng.

[5] OPV (Live oral poliovirus vaccine - vaccin bại liệt sống đường uống, tam hoá trị, - chứa virus bại liệt typ 1,2 và 3).

[6] HbCV (*H. influenzae* type b conjugated vaccin - kháng nguyên polysaccharid loại b của *H. influenzae* phối hợp với protein mang. Vaccin liên hợp này được ưa chuộng hơn vaccin polysachacrid. Nếu không có loại liên hợp có thể dùng vaccin polysaccharid vào lúc 24 tháng hoặc muộn hơn. Trẻ em dưới 5 tuổi đã được tiêm chủng từ trước bằng loại vaccin polysaccharid thì nên được tiêm nhắc lại bằng vaccin liên hợp trong thời gian từ 18 đến 23 tháng tuổi.

[7] VV (Varicella vaccin - Vaccin thuỷ đậu), vaccin sống giảm độc lực thì không nên dùng cho các bệnh nhân bị rối loạn miễn dịch, nhưng nó được chỉ định cho ở tất cả các trẻ nhỏ trên 12 tháng tuổi không có tiền sử ho gà.

[8] Ít nhất 6 thang kể từ khi dùng DTP-3; hoặc nếu đã dùng dưới 3 liều DTP ít nhất sau 6 tuần kể từ liều DTP hoặc OPV cuối cùng. MMR không nên trì hoãn mà cho dùng đồng thời MMR, DTP-4 và OPV-3. Có thể chấp nhận dùng MMR vào 15 tháng và DTP-4, OPV-3 vào lúc 18 tháng.

[9] MMR (Measles, mumps, rubella virus vaccine - vaccin virus sởi, quai bị, rubella sống). Ở những vùng có nguy cơ cao (nhiều hơn 5 trường hợp bị sởi ở trẻ trước tuổi đến trường, trong 5 năm gần đây hoặc ở một thị trấn mới có bùng nổ dịch trong số những trẻ chưa được tiêm chủng trước tuổi đến trường), tiêm chủng MMR lần đầu vào lúc 12 tháng tuổi.

[10] DTaP (Diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine - vaccin bạch hầu, độc tố uốn ván, ho gà không có thành phần tế bào), được khuyên dùng liều thứ 4 hoặc 5 ở trẻ ≥ 15 tháng tuổi vì có liên quan với một số rất ít tác dụng phụ hơn là vaccin DTP có chứa toàn bộ thành phần vi khuẩn ho gà.

[11] Td (Tetanus, diphtheria toxoids -vaccin độc tố uốn ván và bạch hầu ở dạng hấp phụ). Được sử dụng ở trẻ trên 7 tuổi chứa một số lượng như nhau độc tố uốn ván và bạch hầu nhưng ít độc tố ho gà hơn.

Độc tố bạch hầu - uốn ván

Mỗi người có thể nhận một số vaccin đầu tiên chống lại uốn ván và bạch hầu (bảng 13-4). Những người lớn chưa được tiêm chủng lần nào thì nên tiêm 2 liều Td vào thời điểm 1 và 2 tháng, tiếp theo là liều nhắc lại vào 6-12 tháng sau đó. Những người lớn đã có miễn dịch một phần với DTP khi còn nhỏ chỉ cần có đủ tổng cộng 3 liều độc tố uốn ván và bạch hầu (nếu đã tiêm một liều lúc nhỏ thì sẽ tiêm thêm 2 liều Td; nếu đã tiêm 2 liều thì chỉ cần 1 liều Td là đủ). Cách truyền thống là dùng các liều Td củng cố cứ mỗi 10 năm trong suốt cuộc đời. Một cách làm khác cũng nhấn mạnh rằng việc đảm bảo cho tất cả người lớn được miễn dịch ban đầu và khuyên chỉ dùng 1 liều Td nhắc lại duy nhất vào giữa cuộc đời (ở tuổi 50) cho những người đã được

miễn dịch đầy đủ lúc nhỏ, bao gồm cả liều nhắc lại ở tuổi thiếu niên. Nếu dùng liều nhắc lại quá thường xuyên, phản ứng Arthus cũng như là hiện tượng sưng, đau tại chỗ có thể xảy ra. Vaccin ho gà có thể được kết hợp với độc tố uốn ván - bạch hầu để sử dụng cho trẻ nhỏ (DTP), không nên sử dụng cho người lớn bởi vì nó hay xuất hiện các phản ứng phụ đối với loại vaccin có toàn bộ thành phần của vi khuẩn ho gà. Mặc dù thanh niên và người trưởng thành có miễn dịch yếu có thể là nguồn đối với *B.pertusis* và tạo miễn dịch, nhưng không có loại vaccin nào được đánh giá ở những người trên 7 tuổi, và với lý do đó không được khuyến cáo dùng cho nhóm người này.

Sởi

Những người lớn sinh từ trước 1957 được coi là miễn dịch với bệnh sởi. Người lớn sinh vào năm 1957 hoặc muộn hơn mà chưa có tài liệu ghi lại là đã được tiêm chủng sau 1 tuổi hoặc không có các ghi chép của thầy thuốc hoặc xét nghiệm chứng tỏ có các nhiễm khuẩn trước đây, sẽ được tiêm 1 liều vaccin sởi. Những người sinh từ năm 1963 và 1967 (giai đoạn này chỉ có vaccin sởi bất hoạt) cũng nên được tiêm 1 liều vaccin sống giảm độc lực. Những người đã được miễn dịch lần đầu lúc sinh nên nhận 1 liều vaccin. Bởi vì hầu hết người lớn không có những thông tin chi tiết về tiêm chủng hoặc đã mắc bệnh lúc nhỏ nên thực hiện tiêm 1 liều MMR cho tất cả người lớn khoẻ mạnh sinh sau 1956. Vì bởi dịch sởi có thể bùng nổ ở người trẻ tuổi đã được tiêm 1 liều vaccin phòng sởi nên cần phải tiêm phòng nhắc lại đặc biệt là trước khi tới trường đại học, khi bắt đầu công việc của nhân viên y tế hoặc khi đi du lịch ra nước ngoài tới những vùng có dịch sởi lưu hành. Với những người bắt đầu đến trường phổ thông hoặc trường đại học và những nhân viên y tế chưa được tiêm phòng vaccin trước đây thì nên tiêm 2 liều vaccin cách nhau ít nhất là 1 tháng. Việc tiêm phòng nhắc lại ở một người đã có miễn dịch sẽ không xảy ra các dụng phụ nếu như tình trạng tiêm chủng chưa được biết rõ và nếu có chỉ định tiêm phòng vaccin thì có thể được tiến hành an toàn. Tiêm phòng vaccin cho những người dễ mắc bệnh trong vòng 72 giờ sau khi tiếp xúc với người bị bệnh sởi là một biện pháp bảo vệ.

Khoảng 5-15% số người không được tiêm chủng sẽ có sốt và có khoảng 5% có phát ban nhẹ sau khi tiêm 5-12 ngày. Sốt và phát ban tự khỏi, chỉ kéo dài trong vòng 2-3 ngày. Sưng và cứng tại nơi viêm đặc biệt thường thấy ở những người được tiêm chủng trước đó bằmg vaccin bất hoạt. Phụ nữ có

thai, những người bị suy giảm miễn dịch (loại trừ các trường hợp nhiễm HIV không triệu chứng) cần phải tiêm phòng nếu như nghi ngờ. Dữ liệu gần đây cho rằng vaccin MMR có thể vẫn an toàn đối với những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với trứng thậm chí dị ứng nặng. Có thể dùng một liều 0,5ml mà không cần thử test da hoặc giải mẫn cảm trước đó miễn là theo dõi trong vòng 90 phút sau khi tiêm.

Bệnh rubeon (Rubella)

Mục đích chính của tiêm phòng rubella là phòng ngừa sự lây truyền qua thai nhi. Tiêm phòng được đề nghị đối với tất cả người lớn nhưng đặc biệt là cho phụ nữ trong độ tuổi sinh nở mà không được tiêm phòng trước đó. Thêm vào đó tất cả nam và nữ làm việc tại bệnh viện có thể tiếp xúc với bệnh nhân bị sốt phát ban hoặc đã từng tiếp xúc với các bệnh nhân có thai thì nên tiêm phòng. Chỉ nên tiêm 1 liều vaccin tam trị MMR, nhưng nếu đã có miễn dịch với một hoặc nhiều thành phần thì có thể dùng vaccin đơn hoặc kép. Vì chi phí của các test huyết thanh thường quy để xác định các bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh và việc tiêm phòng nhắc lại của những người đã có miễn dịch không gây ra với các tác dụng phụ nên không cần thiết phải làm test huyết thanh trước khi tiêm.

Các tác dụng phụ thường là nhẹ. Khoảng trên 40% số người lớn không được tiêm chủng (thường là phụ nữ) có triệu chứng đau khớp. Triệu chứng đau khớp bắt đầu từ 1-3 tuần sau khi tiêm, kéo dài 3-10 ngày và tự khỏi. Rất hiếm có viêm khớp rõ. Mặc dù không khuyên tiêm vaccin cho phụ nữ có thai, các số liệu đã có gợi ý rằng với dòng vaccin RA 27/3 (hiện đã có loại này) thì hội chứng do rubella bẩm sinh không xuất hiện ở trẻ sinh ra từ các bà mẹ đã được tiêm chủng trong khi mang thai hoặc 3 tháng trước khi thụ thai. Những người bị suy giảm miễn dịch do mắc bệnh hoặc do thuốc thì không nên tiêm chủng. Nhiễm HIV là một trường hợp ngoại lệ - nên dùng vaccin cho những người không có triệu chứng và có thể cân nhắc đối với những bệnh nhân có triệu chứng.Vì vaccin có chứa một lượng rất nhỏ neomycin (dạng vết) nên chống chỉ định dùng cho những trường hợp có tiền sử dị ứng với loại kháng sinh này.

Quai bị

Vaccin quai bị được khuyên dùng đối với tất cả người lớn được cho là có thể mắc bệnh. Những người sinh trước 1957 được cho là có miễn dịch tự

nhiên và không cần phải dùng vaccin. Những người sinh từ 1957 trở đi được cho là dễ mắc bệnh trừ khi họ có thể cung cấp thông tin về nhiễm quai bị, bằng chứng của việc tiêm phòng hoặc có những bằng chứng xét nghiệm về tình trạng miễn dịch. Tiêm chủng cho những người đã có miễn dịch cũng không làm tăng tỷ lệ các tác dụng phụ.

Vaccin quai bị nhìn chung là an toàn. Không nên dùng cho những người bị suy giảm miễn dịch (trừ những bệnh nhân nhiễm HIV) hoặc những người có tiền sử dị ứng với neomycin.

Cúm

Vaccin cúm được khuyên dùng hàng năm. Những người có nguy cơ cao đối với biến chứng nặng của cúm thì nên được ưu tiên trong những chương trình tiêm chủng: (1) Người lớn và trẻ em có bệnh tim phổi mạn tính, bao gồm cả trẻ bị hen. (2) Những người ở các bệnh viện tư và các cơ sở chăm sóc dài ngày khác. (3) Những người khoẻ mạnh từ 65 tuổi trở nên. (4) Người lớn và trẻ em cần phải theo dõi sức khoẻ định kỳ hoặc nằm viện trong năm vừa qua do các rối loạn chuyển hoá mạn tính (bao gồm cả đái tháo đường) hoặc bệnh thận, những người có bệnh về huyết sắc tố và những người dùng thuốc ức chế miễn dịch. (5) Trẻ em và thiếu niên (từ 6 tháng đến 18 tuổi) phải dùng liệu pháp aspirin kéo dài và có thể tăng nguy cơ phát triển hội chứng Reye sau khi cúm. (6) Phụ nữ có thai mà 3 tháng thứ hai hoặc thứ ba đúng vào mùa cúm.

Một số nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao (người già, bệnh nhân AIDS, bệnh nhân cấy ghép tổ chức) có thể có đáp ứng kháng thể kém với vaccin nhưng không có lý do để không dùng vaccin cho họ. Các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng những bệnh nhân HIV dương tính thì sau tiêm vaccin có giai đoạn ngắn (2 - 4 tuần) tăng virus HIV trong máu và sự sao chép của virus. Ý nghĩa lâm sàng của phát hiện này còn chưa rõ và tiến triển của bệnh sau tiêm vaccin chưa được quan sát. Vì vậy lợi ích của tiêm phòng ở những bệnh nhân HIV dương tính là lớn hơn các nguy cơ lý thuyết. Nhằm phòng bệnh ở những bệnh nhân có nguy cơ cao, nên tiêm chủng cho cả các thành viên trong gia đình và những nhân viên y tế đã từng tiếp xúc với các bệnh nhân có nguy cao này. Mặt khác việc tiêm chủng cũng được khuyên dùng cho những người khoẻ mạnh phải làm các dịch vụ cộng cộng chủ yếu.

Phản ứng tại chỗ (ban đỏ và nhậy cảm đau) ở vị trí tiêm là thường gặp, nhưng sốt, rét run và mệt (kéo dài 2-3 ngày trong hầu hết các trường hợp) lại thường hiếm gặp. Giống như vaccin sởi, quai bị và sốt vàng, vaccin cúm được làm bằng cách sử dụng phôi trứng gà và những người có tiền sử dị ứng với trứng thì không nên tiêm phòng. Vaccin cúm có thể liên quan với các test huyết thanh dương tính giả với HIV, HTLV-1 và viêm gan C. Test huyết thanh dương tính.Viêm kéo dài từ 2 đến 5 tháng và tự mất đi.

Bệnh phổi do phế cầu

Vaccin phế cầu có các polysaccharid tinh khiết từ 23 trong số các chủng thường gặp nhất của phế cầu, nó gây ra 90% các trường hợp viêm nhiễm do vi khuẩn. Đáp ứng kháng thể sau khi dùng vaccin phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch của bệnh nhân và sự có mặt của các bệnh đồng thời. Những người khoẻ mạnh có đáp ứng kháng thể rất tốt cũng như là các bệnh nhân sau cắt lách và các bệnh nhân mắc bệnh hồng cầu hình liềm. Người già và người mắc bệnh mạn tính (đái tháo đường, xơ gan do rượu, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính) sẽ có tăng nồng độ kháng thể sau tiêm phòng nhưng vẫn thấp hơn rất nhiều so với người trẻ tuổi khoẻ mạnh. Các bệnh nhân bị bệnh Hodgkin đáp ứng với tiêm phòng nếu như họ được dùng trước khi cắt lách, điều trị tia xạ, hoặc hoá trị liệu; trong khi đó các bệnh nhân bị bệnh bạch cầu cấp, u lympho, nhiễm HIV thì đáp ứng tồi hơn.

Mặc dù hiệu quả của vaccin phế cầu vẫn còn được bàn cãi, nhưng phần lớn các nghiên cứu sau khi được công nhận đã chỉ ra rằng tiêm phòng vaccin có hiệu quả khoảng 60% trong việc phòng ngừa các bệnh nhiễm khuẩn ở các bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường. Ở những bệnh nhân có bệnh lý (không gây tổn thương miễn dịch nặng nề) hiệu quả là 50%, thậm chí còn thấp hơn ở các bệnh nhân có rối loạn miễn dịch (chỉ 10% có hiệu quả), phần lớn vì không có khả năng đáp ứng kháng thể ở nhóm bệnh nhân này. Vaccin cũng được dùng cho những bệnh nhân có tăng nguy cơ phát triển bệnh do phế cầu nặng, đặc biệt là các bệnh nhân đã cắt lách và những bệnh nhân bị bệnh hồng cầu hình liềm. Vaccin cũng được khuyên dùng đối với những người có tăng nguy cơ phát triển do bệnh phế cầu, bao gồm cả những người có bệnh mạn tính (bệnh tim phổi mạn, nghiện rượu, xơ gan, rò dịch não tuỷ) và những người bị suy giảm miễn dịch (bệnh nhân bị bệnh Hodgkin, u lympho, bệnh bạch cầu kinh dòng lympho, đa u tuỷ, suy thận mạn, hội chứng thận hư, bệnh nhân cấy ghép tổ chức, có dùng liệu pháp ức chế miễn dịch bao

gồm cả các steroid dùng đường toàn thân kéo dài, nhiễm HIV không triệu chứng hoặc có triệu chứng) và những người dùng thuốc ức chế miễn dịch. Thêm vào đó, nó còn được dùng cho người già trên 65 tuổi. Liệu rằng 65 có phải là thích hợp để tiêm vaccin cho người trưởng thành khỏe mạnh hay không vẫn chưa rõ. Đáp ứng kháng thể giảm theo tuổi và nhiều người cho rằng nên tiêm phòng thường qui ở tuổi 50 giống như uốn ván (xem trên). Một liều đơn vaccin thường cho đáp ứng miễn dịch kéo dài. Tiêm nhắc lại 5 năm/lần chỉ nên cân nhắc ở những bệnh nhân có nguy cơ cao nhất bị nhiễm phế cầu nguy hiểm (bệnh nhân cắt lách) và những người được thấy là có giảm nhanh nồng độ kháng thể (những người có hội chứng thận hư hoặc suy thận, nhiễm HIV, lơxêmi, u lympho, đa u tủy, dùng thuốc ức chế miễn dịch, cây ghép tổ chức) và những người 65 tuổi đã được tiêm vaccin trước đó 5 năm hoặc hơn, và những người dưới 65 tuổi ở thời điểm tiêm vaccin đầu tiên. Những người già chưa rõ tình trạng tiêm vaccin nên được tiêm một lần. Những người đã tiêm vaccin ở tuổi 65 hoặc nhiều hơn không tiêm nhắc lại.Tiêm nhắc lại cũng nên được xem xét đối với những người có nguy cơ cao đã được tiêm trước đó bằng loại vaccin cũ có 14 hoá trị. Vì các bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường đáp ứng tốt nhất với vaccin, nên tiêm vaccin trước khi cắt lách hoặc trước khi bắt đầu điều trị hoá chất nếu như có thể.

Phản ứng nhẹ (nổi ban đỏ, đau) xảy ra trên 50% số người cấy ghép tổ chức nhưng hiếm gặp phản ứng toàn thân. Tỷ lệ mắc các phản ứng phụ khi tiêm phòng nhắc lại chưa được biết nhưng nhiều khả năng là nó có liên quan tới khoảng cách giữa các lần tiêm. Các báo cáo ban đầu gợi ý rằng các phản ứng phụ thường có khi tiêm phòng nhắc lại trong vòng 1-2 năm. Các báo cáo tiếp theo đã chỉ ra rằng có rất ít các phản ứng phụ khi tiêm nhắc lại sau 5 năm hoặc lâu hơn.

Viêm gan B

Vaccin viêm gan B tái tổ hợp được dùng tiêm bắp vào cơ delta (vì việc tiêm phòng vaccin này thường gây ra sự ứ đọng vaccin trong mỡ nhiều hơn là ở trong cơ với sự chuyển đổi huyết thanh ít hơn) và dùng theo 3 liều: hai liều đầu cách nhau 1 tháng và liều cuối cùng cách liều thứ hai 5 tháng. Nó được khuyên dùng cho tất cả các đối tượng có tăng nguy cơ bị viêm gan B vì lý do xã hội (tiêm chích, đồng tính luyến ái nam), lý do gia đình (những người tiếp xúc trong gia đình hoặc quan hệ tình dục với người mang virus viêm gan B) hoặc vì lý do nghề nghiệp (những người thường xuyên tiếp xúc

với máu và các sản phẩm của máu, nhân viên y, những người mổ tử thi). Đối với những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch và những những bệnh nhân phải phải lọc máu liên tục, đáp ứng huyết thanh với liều chuẩn vaccin thường thấp và vì lý do đó hiện nay đã có những chế phẩm với liều vaccin cao hơn (40μg/ml). Cùng với liều vaccin cao hơn, các bệnh nhân này đòi hỏi được tiêm chủng thường xuyên hơn và một số chuyên gia đã khuyên là phải sàng lọc hàng năm để xác định xem có cần tiêm nhắc lại hay không. Mặc dù hầu hết thường sử dụng để dự phòng trước khi phơi nhiễm, vaccin cũng được dùng để phòng sau khi phơi nhiễm cùng với immunoglobulin viêm gan B, sau khi bị tổn thương do kim tiêm đâm hoặc phơi nhiễm màng niêm mạc với máu của người có HBsAg(+). Nó cũng được dùng cùng với immunoglobulin viêm gan B cho những trẻ được sinh ra từ các bà mẹ có HBsAg(+). Miễn dịch giảm đi theo thời gian nhưng không cần theo dõi huyết thanh học định kỳ và không nên khuyên tiêm vaccin một cách thường qui. Các phản ứng phụ thường rất nhẹ và chỉ là đau tại chỗ.

Sau khi tiêm phòng, 90-95% số người trẻ khoẻ sẽ có kháng thể bảo vệ. Một số yếu tố làm giảm đáp ứng huyết thanh bao gồm những người trên 30 tuổi, suy thận, nhiễm HIV, đái tháo đường, bệnh gan mạn tính, béo phì và nghiệm thuốc lá. Test huyết thanh kiểm tra sau tiêm không được làm thường qui. Nó chỉ dành cho những người làm lâm sàng dễ bị ảnh hưởng bởi tình trạng miễn dịch của họ (nhân viên chăm sóc sức khoẻ, trẻ sinh ra từ mẹ có HBsAg(+), bệnh nhân phải lọc máu) và những người có thể bị suy giảm miễn dịch đáp ứng miễn dịch. Những người không có đáp ứng có thể tiêm thêm 3 liều vaccin thứ hai và làm test huyết thanh 1-2 tháng sau khi tiêm. Những người vẫn không đáp ứng có thể đã bị nhiễm bệnh và nếu đã nhiễm bệnh cần dùng cả globulin miễn dịch của viêm gan B.

Thuỷ đậu

Vaccin virus thủy đậu sống giảm độc tính hiện nay được khuyến cáo là một loại tiêm chủng phổ biến cho trẻ em (bảng 13-4). Mặc dù chỉ có 10% người trưởng thành còn nhậy cảm với thủy đậu những bệnh thủy đậu ở trẻ vị thành niên và người trưởng thành lại nặng hơn rất nhiều, chỉ khoảng 2% trường hợp thủy đậu gặp ở người lớn nhưng tới 50% tử vong lại ở nhóm người lớn. Do đó những trẻ vị thành niên và người trưởng thành dễ mắc cần được tiêm chủng, đặc biệt chú ý tới những nhóm có nguy cơ cao như nhân viên y tế, người nhà nhậy cảm có tiếp xúc với những người bị ức chế miễn

dịch, những người ở môi trường nguy cơ cao như làm việc ở các trường nội trú và trường tiểu học, phụ nữ độ tuổi sinh đẻ chưa có thai, những người ở các cơ sở kín như nhà tù hay trại lính và những người đi du lịch quốc tế. Còn chưa nghiên cứu rộng rãi vai trò của vaccin hiện nay sau khi tiêm dự phòng nhưng có vài báo cáo của Nhật Bản và Mỹ đưa ra rằng hiệu quả tiêm phòng trong đợt bùng phát bệnh đạt tới 90%, đặc biệt nếu tiêm trong vòng 3 ngày sau phơi nhiễm. Vaccin tạo miễn dịch rất tốt. Biến đổi huyết thanh đạt ở 95% trẻ em sau một liều duy nhất. Ở trẻ vị thành niên (trên 12 tuổi) và người trưởng thành thấy biến đổi huyết thanh ở 78% sau một liều và 99% sau hai liều. Vì vậy khuyên nên tiêm hai liều cách nhau 4 - 8 tuần cho trẻ từ 12 tuổi trở lên. Thời gian duy trì miễn dịch còn chưa biết nhưng có lẽ là 10 năm. Mặc dù vaccin rất có hiệu quả phòng bệnh nhưng nếu bị nhiễm bệnh thì sẽ nhẹ hơn rất nhiều so với người không tiêm chủng (thường chỉ dưới 50 vết tổn thương kèm triệu chứng toàn thân nhẹ hơn); dù là vaccin an toàn nhưng vẫn có thể có phản ứng phụ sau tiêm 4 - 6 tuần. Nhậy cảm đau và nổi ban đỏ ở chỗtiêm gặp trong 25% trường hợp, sốt trong 10 - 15%, ban dát sẩn khu trú hoặc ban mụn nước trong 5%, có một tỷ lệ nhỏ hơn bị ban lan toả, thường kèm năm hoặc ít hơn vết tổn thương mụn nước. Có thể có lây bệnh từ vaccin đến những người nhậy cảm, nhưng nguy cơ này là ít kể cả đối với người bệnh suy giảm miễn dịch và nếu bị bệnh thì sẽ nhẹ, điều trị được bằng acyclovir. Vaccin là virus sống giảm độc tính nên không dùng cho người thiếu hụt miễn dịch, bao gồm trẻ em và người lớn có xét nghiệm HIV dương tính, phụ nữ có thai. Chống chỉ định tiêm vaccin cho người dị ứng với neomycin. Theo cơ sở lý thuyết, nên tránh dùng salicylat sau tiêm chủng 6 tuần (để phòng hội chứng Reye). Còn vài vấn đề chưa giải quyết được gồm nhu cầu dùng liều nâng lên, phải chăng tiêm phòng rộng rãi cho trẻ em làm tăng tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ vị thành niên hay tuổi trưởng thành có khả năng bị bệnh nặng hơn, phải chăng tiêm phòng có thể tránh được bệnh zona.

Viêm gan A

Vaccin viêm gan A bất hoạt trong formalin (Havaix) hiện đã được công nhận để sử dụng ở Mỹ. Nó được chỉ định cho những đối tượng từ 2 tuổi trở lên có tăng nguy cơ phát triển viêm gan A. Vaccin có tác dụng cả với người du lịch tới những vùng có dịch tễ viêm gan (châu Phi, châu Á, Trung và Nam Mỹ, Mexico, một phần Caribê), những người làm việc trong quân đội, một số vùng dân cư có những đợt bùng nổ dịch viêm gan A (Alaskans) và một số

nhóm có nguy cơ cao như là các nhân viên của các trung tâm điều trị hàng ngày, các kỹ thuật viêm phòng xét nghiệm có làm việc với virus viêm gan A sống. Liều đơn 1ml tiêm bắp cho người lớn sẽ làm xuất hiện kháng thể sau 2 tuần trong 80-90% số trường hợp và 96% sau 1 tháng. Như vậy vaccin nên được dùng ít nhất là 2 tuần và tốt hơn là 4 tuần trước khi phơi nhiễm. Người lớn nên tiêm một liều 1ml vào cơ delta và trẻ em từ 2-18 tuổi nên tiêm hai liều 0,5ml cách nhau 1 tháng. Liều nhắc lại 6-12 tháng sau liều ban đầu được khuyên dùng để bảo đảm có nồng độ kháng thể cao. Thời gian bảo vệ của miễn dịch chưa được biết nhưng có thể là kéo dài, và không nên tiêm phòng nhắc lại. Tác dụng phụ là rất ít và chủ yếu là đau tại vị trí tiêm. Nếu như không có vaccin này, có thể gây miễn dịch thụ động tạm thời dùng bằng cách tiêm bắp immunoglobulin 0,02ml/kg cứ mỗi 2-3 tháng hoặc 0,1ml/kg cứ mỗi 6 tháng. Immunoglobulin cũng được khuyên dùng cho người du lịch tới tất cả các nơi trên thế giới có tình trạng vệ sinh kém và nguy cơ phơi nhiễm cao với viêm gan A do lây truyền qua thức ăn, nước uống và tiếp xúc với bệnh nhân bị nhiễm virus. Sản xuất immunoglobulin từ plasma bao gồm cả các bước gây bất hoạt virus HIV vì vậy các sản phẩm immunoglobulin không có khả năng truyền HIV.

TẠO MIỄN DỊCH KHUYẾN CÁO CHO NHỮNG NGƯỜI DU LỊCH

Các đối tượng đi du lịch tới các nước khác thường cần phải được tiêm chủng thêm các loại vaccin ở trên và có thể dùng thuốc phòng ngừa các bệnh khác nhau. Mọi người đi du lịch nên thực hiện những yêu cầu về tiêm chủng của cơ quan y tế tại các nước khác nhau. Những điều này đã được liệt kê trong Tạp trí thông tin sức khoẻ đối với người du lịch quốc tế do Trung tâm kiểm soát bệnh tật phát hành. Các báo cáo cập nhật được công bố hàng năm do Cơ quan cung cấp tài liệu của Chính phủ Mỹ, Washington DC 20402.

Khi các đối tượng yêu cầu các bác sĩ cho biết thông tin và tiêm vaccin để đi du lịch, toàn bộ lịch tiêm chủng của họ nên được xem xét và cập nhật, bao gồm tiêm chủng đã kể trên và thường không đặc hiệu cho việc đi du lịch.

Các loại vaccin khác nhau có thể được dùng đồng thời tại các vị trí khác nhau. Một số vaccin như tả, dịch hạch và thương hàn sẽ gây ra những khó chịu rõ rệt, tốt nhất là dùng tại các thời điểm khác nhau. Nói chung, vaccin sống giảm độc lực (sởi, quai bị, Rubella, sốt vàng, vaccin bại liệt uống) không

nên dùng cho những đối tượng bị ức chế miễn dịch hoặc các thành viên trong gia đình của họ hoặc phụ nữ có thai. Không nên dùng immunoglobulin trước 3 tháng và ít nhất sau 2 tuần khi tiêm vaccin virus sống, bởi vì nó có thể làm giảm đáp ứng kháng thể.

Việc dùng thuốc phòng sốt rét được bàn luận ở chương 18.

Tả

Vì tỷ lệ mắc tả rất thấp trong số những người đi du lịch và vì vaccin chỉ có hiệu quả thấp nên Tổ chức y tế thế giới không khuyên tiêm phòng bắt buộc ngay cả khi với người đi du lịch tới và đi từ các vùng bệnh lưu hành. Mặc dù không có một quốc gia nào yêu cầu một cách chính thức tiêm phòng tả, nhưng một số chính quyền địa phương có thể vẫn yêu cầu có giấy chứng nhận tiêm phòng.

Vaccin tả là chất dịch có chứa phẩy khuẩn tả đã chết, bao gồm các loại kháng nguyên phổ biến. Hai mũi tiêm bắp cách nhau 2-6 tuần, tiếp theo là tiêm nhắc lại 6 tháng/lần trong giai đoạn có thể phơi nhiễm. Sự bảo vệ phụ thuộc rất lớn vào liều nhắc lại. Vaccin bất hoạt đường uống có hiệu quả hơn vaccin đường tiêm nhưng hiện không có ở Mỹ. Vaccin sống giảm độc lực đường ống vẫn tiếp tục được khám phá. Chứng nhận của Tổ chức y tế thế giới chỉ có giá trị trong vòng 6 tháng.

Viêm gan B

Người du lịch trên 6 tháng ở vùng dịch tễ viêm gan B, có tiếp xúc trực tiếp với dân địa phương thì nên được xem xét để tiêm phòng. Cần tiêm cho những người du lịch trong thời gian ngắn tới vùng dịch trung bình hoặc cao (Đông Nam Á, hạ sa mạc Sahara ở châu Phi) mà sẽ phải tiếp xúc với các dịch tiết của cơ thể có khả năng bị bệnh. Tiêm phòng nên bắt đầu ít nhất 6 tháng trước khi du lịch.

Viêm màng não do não mô cầu

Nếu như chuyến du lịch được dự kiến tới vùng dịch tễ viêm màng não do não mô cầu (Nepal, hạ sa mạc Sahara ở châu Phi, New Delhi) hoặc bệnh lưu hành cao, có thể chỉ định dùng vaccin polysaccharid typ A, C, W-135 và Y. Liều lượng theo chỉ dẫn của nhà sản xuất. Vaccin cũng được khuyên dùng cho những người không có lách và những người bị giảm bổ thể giai đoạn cuối.

Dịch hạch

Vaccin dịch hạch là loại dịch treo của các vi khuẩn dịch hạch đã được tiêu diệt và được tiêm vào bắp thịt. Có 3 mũi tiêm được dùng: mũi thứ hai sau mũi đầu 4 tháng, mũi thứ ba sau mũi thứ hai 5 tháng. Nguy cơ mắc dịch hạch cũng rất thấp, vì vậy không nên dùng vaccin này thường qui. Việc dùng vaccin chỉ dành cho những người du lịch sẽ phải phơi nhiễm với động vật gặm nhấm hoặc thở ở vùng nông thôn có dịch hạch lưu hành (một số vùng ở Nam Mỹ, Đông Nam Á và một vài nơi khác). Nếu tiếp tục phơi nhiễm thì cần tiêm liều nhắc lại cách 1-2 năm.

Bại liệt

Những người lớn du lịch tới vùng nhiệt đới hoặc các nước đang phát triển mà chưa có miễn dịch với bại liệt trước đó nên nhận 3 liều đầu tiên của vaccin bại liệt bất hoạt đã được tăng độc lực (IPV) như sau: hai liều 0,5ml tiêm dưới da, cách nhau 4-8 tuần và liều thứ ba cách liều thứ hai ít nhất là 4 tuần, tốt hơn là từ 5-12 tháng. Vì nguy cơ bị bệnh bại liệt do vaccin nên uống vaccin bại liệt sống đã được giảm độc lực (OPV) không nên dùng thường qui để phòng ngừa lần đầu cho người lớn. Nó có thể được sử dụng nếu việc bảo vệ là cần thiết khi du lịch trong vòng 4 tuần. Trong mỗi trường hợp liều đơn OPV hoặc IPV được dùng và miễn dịch tiên phát được hoàn thành sau đó bằng IPV hoặc OPV (miễn dịch tiên phát với OPV bao gồm hai liều cách nhau 6-8 tuần và liều thứ ba được dùng sau liều thứ hai ít nhất 6 tuần, tốt hơn là sau 8-12 tháng). Những khách du lịch đã được miễn dịch đầy đủ trước đó bằng OPV hoặc IPV thì nên dùng một liều nhắc lại hoặc với OPV hoặc với IPV.

Bệnh dại

Đối với khách du lịch tới những vùng mà dịch dại thường gặp ở động vật nuôi trong nhà (Ấn Độ, châu Á, Mexico) thì cần phòng ngừa trước phơi nhiễm bằng vaccin tế bào lưỡng bội người (Human diploid cell vaccin - HDCV) hoặc vaccin dại hấp phụ. Thường dùng hai liều tiêm bắp (vào cơ delta) 1ml HDCV hoặc vaccin dại hấp phụ, cách nhau một tuần với liều nhắc lại 2 - 3 tuần sau đó. Có thể thay thế bằng hai liều tiêm trong da 0,1 ml HDCV cách nhau một tuần và nhắc lại 2 - 3 tuần sau đó. Chloroquin có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch với vaccin dại. Nếu như cần phải dùng chloroquin để phòng sốt rét nên dùng vaccin bằng đường tiêm bắp để chắc chắn có đáp

ứng kháng thể đầy đủ. Không có những số liệu về tương tác thuốc giữa mefloquin và vaccin dại. Có lẽ nên tiêm vaccin dại vào bắp thịt nếu phải dùng mefloquin cho đến khi các nghiên cứu khác được thực hiện.

Thương hàn

Vaccin thương hàn được khuyên dùng đối với những khách du lịch tới các nước đang phát triển (đặc biệt là châu Mỹ Latinh, châu Phi và châu Á). Những người này phải phơi nhiễm lâu dài với thức ăn và nước uống bị ô nhiễm. Ba loại chế phẩm có hiệu quả gần tương đương nhau (hiệu quả 50% - 70%), có thể dùng được là (1) vaccin bất hoạt bằng phenol nhiệt, dùng đường tiêm (2) vaccin sống, giảm độc lực Ty21a uống dưới dạng viên có vỏ tan trong ruột và (3) vaccin Vi có vỏ polysaccharid (Vi CPS) dùng đường tiêm. Chế phẩm bất hoạt bằng phenol được sử dụng từ lâu có liên quan với hầu hết tác dụng phụ và không nên dùng trừ phi không có các chế phẩm khác. Vaccin Ty21a được dùng một viên cách ngày, cho bốn liều. Các viên này nên được bảo quản lạnh và dùng cùng với các dung dịch lạnh dưới 37°C, ít nhất là một giờ trước bữa ăn. Cần dùng cả bốn liều để có tác dụng bảo vệ tối đa. Tác dụng phụ rất ít và biểu hiện chính là các rối loạn về tiêu hoá. Nó được khuyên nên dùng cho trẻ nhỏ dưới sáu tuổi. Vaccin Vi CPS được dùng tiêm bắp đơn thuần. Tác dụng phụ chủ yếu là các kích ứng tại nơi tiêm nhưng sốt và đau đầu cũng được ghi nhận. Không nên dùng vaccin cho trẻ dưới hai tuổi. Nếu đoán trước là tiếp tục hoặc sẽ phơi nhiễm lại thì nên dùng liều nhắc lại. Liều nhắc lại của vaccin bất hoạt bằng nhiệt được khuyên dùng cứ 3 năm/lần. Liều nhắc lại của Vi CPS được dùng cứ 2 năm/lần. Liều nhắc lại tối ưu của Ty21a chưa được biết rõ nhưng nhà sản xuất khuyên là nên nhắc lại 4 liều cứ 5 năm/lần. Vaccin sống giảm độc lực không nên dùng cho những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, bao gồm cả các bệnh nhân nhiễm HIV.

Sốt vàng

Vaccin virus sốt vàng sống giảm độc lực được dùng bằng đường dưới da một lần. Mặc dù nguy cơ của sốt vàng là thấp đối với hầu hết người đi du lịch nhưng một số nước vẫn đòi hỏi tiêm phòng cho tất cả những người đi du lịch đến hoặc đi từ vùng dịch tễ (chủ yếu là châu Phi xích đạo, những miền ở Nam-Trung Mỹ). Chứng chỉ của Tổ chức y tế thế giới đòi hỏi đăng ký của nhà sản xuất và ký hiệu của lô vaccin. Ở Mỹ, tiêm chủng chỉ được công nhận ở một số trung tâm (liên hệ với phòng y tế địa phương để biết thêm thông tin). Tiêm phòng nên được nhắc lại cách 10 năm hoặc ngắn hơn (ở châu Phi, Nam Mỹ).

Vì là loại vaccin sống giảm độc lực làm từ phôi trứng gà, không nên dùng vaccin sốt vàng cho những đối tượng bị ức chế miễn dịch hoặc những đối tượng có tiền sử dị ứng với trứng. Phụ nữ có thai có chống chỉ định tương đối với loại vaccin này.

Viêm não Nhật Bản B

Đây là bệnh viêm não virus do muỗi truyền, ảnh hưởng chủ yếu tới trẻ nhỏ và người già (trên 65 tuổi) và gặp chủ yếu từ tháng 5 đến tháng 9. Nó là nguyên nhân hàng đầu của viêm não ở châu Á. Vì nguy cơ nhiễm virus viêm não này thấp và vì tác dụng có hại của vaccin có thể nặng nề, không nên tiêm vaccin cho tất cả mọi người du lịch tới châu Á. Vaccin nên được dùng cho những người du lịch tới vùng bệnh lưu hành mà họ sẽ ở đó ít nhất 30 ngày và những người du lịch trong thời gian chuyển mùa, đặc biệt là nếu họ du lịch tới vùng nông thôn. Những người đi du lịch dưới 30 ngày thì nên được xem xét để tiêm phòng nếu như họ dự định thăm quan các vùng có dịch bệnh lan truyền hoặc nếu có chương trình hoạt động ngoài trời mở rộng ở vùng nông thôn. Phác đồ gây miễn dịch lần đầu được khuyên dùng là 1ml vaccin tiêm dưới da vào các ngày 0,7 và 30. Nếu thời gian bó buộc thì liều cuối cùng có thể dùng vào ngày thứ 14. Liều cuối cùng nên dùng ít nhất 10 ngày trước khi khởi hành bởi vì tác dụng phụ như mày đay, phù mạch xảy ra từ vài phút đến 10 ngày sau khi tiêm phòng vaccin. Sau khi tiêm, bệnh nhân nên được theo dõi trong vòng 30 phút và được giải thích về khả năng có các phản ứng chậm của phù mạch và mày đay. Thêm vào đó, các phản ứng tại chỗ được báo cáo trong 20% số người tiêm phòng và phản ứng toàn thân (sốt, rét run, mệt, đau đầu) trong 10% số trường hợp.

TEST QUÁ MẪN VÀ GIẢI MẪN CẢM

Nên làm test quá mẫn trước khi tiêm kháng độc tố, các sản phẩm có nguồn gốc động vật hoặc thuốc (penicillin) cho những bệnh nhân có phản ứng nặng với các chất này trong quá khứ. Nếu như test được mô tả là âm tính thì không cần phải giải mẫn cảm và liều đầy đủ có thể được dùng. Nếu như test dương tính thì cần thay thuốc. Nếu như không thể thay thế được thì cần phải giải mẫn cảm.

Test trong da với trường hợp quá mẫn

Penicillin là một loại thuốc thường dùng như là một chỉ định đối với test mẫn cảm và giải mẫn cảm. Test da đòi hỏi 2 loại chế phẩm: PPL (Penicilloyl-polylysin) và hỗn hợp các thành phần quyết định. Một số điểm cần nhắn

mạnh trong việc thực hiện và giải thích các test này. Bất cứ khi nào có thể được, nên sử dụng cả 2 loại PPL và hỗn hợp các thành phần quyết định, vì có 85% phản ứng test da dương tính với PPL nhưng chỉ có 15% phản ứng với hỗn hợp các chất quyết định. Thêm vào đó, nếu penicillin G được sử dụng thay thế hỗn hợp các chất quyết định thì một số bệnh nhân dị ứng sẽ bị bỏ sót. Khoảng 25% số người có phản ứng với hỗn hợp chất quyết định có thể không phản ứng với penicillin G và vì thế bệnh nhân này vẫn có thể dị ứng nặng hoặc phản ứng nhanh hơn với penicillin. Test da được thực hiện với mỗi loại tại các vị trí khác nhau bằng cách nhỏ một giọt nhỏ dịch trên da và dùng đầu kim vạch nhẹ trên da. Nếu như không có phản ứng trong vòng 10 phút thì có thể tiêm 0,01 - 0,02 ml trong da, làm nổi lên một cục nhỏ. Nếu xuất hiện cục có đường kính >5 mm thì coi là test dương tính và chỉ định giải mẫn cảm. Nếu test âm tính, thuốc có thể dùng được với các lưu ý được kể dưới đây. Thậm chí nếu test âm tính, thì khoảng 1% số bệnh nhân sẽ có phản ứng ngay lập tức hoặc phản ứng nhanh hơn. Vì vậy thuốc có thể dùng với độ an toàn tương đối nhưng cần phải theo dõi các lưu ý kể dưới đây.

Giải mẫn cảm

A. Lưu ý

1. Quá trình giải mẫn cảm không phải là không có hại, người ta đã thấy có những trường hợp tử vong do phản vệ. Nếu nghi ngờ quá mẫn, có thể khuyên sử dụng một loại thuốc không liên quan về mặt cấu trúc thay thế và giải mẫn cảm cho những trường hợp mà điều trị không thể trì hoãn được và không có thuốc thay thế khác.
2. Thuốc kháng histamin (25-50 mg hydroxyzin hoặc diphenhydramin tiêm bắp hoặc uống) nên dùng trước khi giải mẫn cảm làm giảm nhẹ bất kỳ phản ứng nào xảy ra. Có thể phải chuẩn bị các dụng cụ đường thở.
3. Xử trí giải mẫn cảm ở đơn vị điều trị tích cực, là nơi có thể thực hiện theo dõi tim và đặt nội khí quản.
4. Epinephrin: dung dịch 1 ml 1‰, nên sẵn sàng để có thể dùng ngay lập tức.

B. Phương pháp giải mẫn cảm

Một số phương pháp giải mẫn cảm đã được mô tả với penicillin, bao gồm sử dụng cả hai chế phẩm đường uống và tiêm tĩnh mạch. Tất cả các phương pháp đều bắt đầu với liều rất nhỏ và tăng liều từ từ cho đến khi đạt được

liều điều trị. Đối với penicillin, một đơn vị thuốc được tiêm tĩnh mạch và quan sát bệnh nhân trong 10-15 phút. Nếu không có phản ứng, một số lời khuyên là dùng liều gấp đôi, trong khi một số khác lại khuyên tăng liều dùng lên gấp 10 lần cứ sau 10-15 phút cho tới 2 triệu đơn vị, khi ấy sẽ dùng nốt phần còn lại của liều mong muốn.

Có những lời khuyên dùng test da và giải mẫn cảm với cả các chế phẩm khác (kháng độc tố botulinum, kháng độc tố bạch hầu ...), có thể tham khảo lời chỉ dẫn trên bao bì của nhà sản xuất.

Điều trị những trường hợp bị phản ứng

A. Những phản ứng ở mức độ nhẹ

Nếu phản ứng ở mức độ nhẹ xảy ra thì dùng liều thấp hơn và tiếp tục giải mẫn cảm. Nếu phản ứng nặng hơn, cần dùng epinephrin (xem dưới đây) và ngừng thuốc trừ khi việc điều trị là tối cần thiết. Nếu việc giải mẫn là bắt buộc, cần tiến hành chậm và việc tăng liều thuốc cần phải từ từ hơn.

B. Những phản ứng ở mức độ nặng

Nếu co thắt phế quản xảy ra thì nên tiêm dưới da 0,3 - 0,5ml epinephrin mỗi 10-20 phút. Những can thiệp có thể áp dụng tiếp theo nếu các triệu chứng vẫn còn là: hít metaproterenol (0,3 ml dung dịch 5% trong 2,5 ml dung dịch muối sinh lý), tiêm tĩnh mạch aminophyllin (liều tấn công 6mg/kg, sau 30 phút thì duy trì với liều 0,3-0,9 ml/kg/giờ) hoặc dùng corticosteroid (250mg hydrocortison hoặc 50mg methylprednisolon tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ với 2 hoặc 4 liều). Nếu có hạ huyết áp thì cần truyền dịch (dung dịch muối sinh lý hoặc dịch keo), dùng epinephrin (1ml dung dịch pha loãng 1‰ trong 500ml D_5W tiêm tĩnh mạch với tốc độ 0,5-5µg/phút) và kháng histamin (25-50mg hydroxyzin hoặc diphenhydramin, tiêm bắp hoặc uống sau mỗi 6-8 giờ thì cần thiết). Phản ứng bì, biểu hiện như mày đay hoặc phù mạch, đáp ứng với tiêm dưới da epinephrin, và kháng histamin với liều bắt đầu phải gấp 4 lần.

Nhiễm HIV 14

BS. Harry Hollander, BS. Mitchell H.Katz
BS. Cao Thanh Thủy

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các yếu tố nguy cơ: quan hệ tình dục với người nhiễm HIV, phơi nhiễm trực tiếp với máu do truyền máu hoặc do dùng chung kim tiêm, phơi nhiễm trong thời kỳ chu sinh.
- Những biểu hiện toàn thân đáng chú ý như vã mồ hôi, ỉa chảy, sút cân, suy kiệt.
- Nhiễm trùng cơ hội do suy giảm miễn dịch tế bào, thường đe doạ cuộc sống
- Ung thư xâm lấn, đặc biệt là sarcoma Kaposi và u lympho
- Biểu hiện hệ thần kinh như sa sút trí tuệ, viêm màng não vô khuẩn và bệnh thần kinh.

Nhận định chung

AIDS được phát hiện lần đầu tiên ở Mỹ vào năm 1981, những trường hợp này được phát hiện vì có nhiễm trùng cơ hội nặng như viêm phổi do pneumocystis pneumonia -PCP và có suy giảm hoàn toàn miễn dịch tế bào mà không thấy có các nguyên nhân khác gây suy giảm miễn dịch. Khi các dấu hiệu này đã được phát hiện do virus HIV thì rõ ràng rằng nhiễm trùng cơ hội và ung thư nặng đã ở giai đoạn cuối của bệnh, trong khi đó những bệnh nhân có huyết thanh HIV (+) mà còn khoẻ thì đang ở giai đoạn đầu.

Năm 1993, Trung tâm kiểm soát dịch bệnh đã mở rộng định nghĩa AIDS (bảng 14-1). Định nghĩa 1993 bao gồm 23 loại nhiễm trùng cơ hội (Ví dụ: viêm phổi do Pneumocystis carinii) và ung thư (Ví dụ: sarcoma Kaposi) bao gồm cả định nghĩa 1987. Cũng như định nghĩa 1987, định nghĩa 1993 xác định các trường hợp AIDS gồm có HIV dương tính mà có sút cân, ỉa chảy, sa sút trí tuệ. Những tiêu chuẩn chủ yếu này áp dụng cho cả chẩn đoán xác định và chẩn đoán sơ bộ. Định nghĩa mở rộng là những người HIV dương

tính có CD4 dưới 200 tế bào/µl hoặc dưới 14% CD4 được coi là AIDS. Định nghĩa AIDS bao gồm những người có CD4 thấp phản ánh hiện tượng suy giảm miễn dịch là tiêu chuẩn xác định AIDS.

Việc lựa chọn mức CD4 là 200 tế bào/ µl thông qua nhiều nghiên cứu thuần tập cho thấy trên 80% người có HIV dương tính, đã có mức CD4 dưới 200 sẽ chuyển thành AIDS trong vòng 3 năm. Định nghĩa 1993 thì AIDS còn bao gồm những người nhiễm HIV dương tính có kèm lao phổi, viêm phổi tái phát và ung thư cổ tử cung xâm nhập. Tầm quan trọng của định nghĩa mở rộng này là những người nhiễm HIV được chẩn đoán là AIDS sớm hơn 1,6 năm so với tiến trình của bệnh. Từ định nghĩa này làm tăng gấp đôi đến gấp ba lần số lượng những trường hợp AIDS mới trong năm 1993. Tuy nhiên, kể từ đó tác động của định nghĩa mới này là làm giảm đi số trường hợp AIDS mới.

Mục tiêu của định nghĩa mới này là tăng cường nỗ lực giám sát bệnh AIDS. Định nghĩa này đã không ảnh hưởng đến sự lựa chọn phần lớn các lợi ích xã hội do cơ quan an ninh xã hội đã quyết định mà không sử dụng định nghĩa của CDC như là không có khả năng lựa chọn... .Thay vì đó, SSA đã mở rộng việc đánh giá chức năng để xác định sự lựa chọn thích hợp đối với quyền lợi của người nhiễm HIV. Trước đó, khái niệm tiền AIDS đã được sử dụng để chỉ những người nhiễm HIV đã có triệu chứng toàn thân nhưng không phù hợp với định nghĩa của CDC về AIDS. Nhóm bệnh nhân này không đồng nhất với các biểu hiện lâm sàng và tiên lượng đa dạng. Chính vì vậy, nên tránh sử dụng khái niệm tiền AIDS. Việc sử dụng thuốc kháng retrovirus có hiệu quả rõ rệt đặc biệt là chế độ điều trị kết hợp các thuốc ức chế protease đã cải thiện được tiên lượng cho người nhiễm HIV/AIDS. Vì liệu pháp điều trị kháng retrovirus và điều trị dự phòng đã trở nên phức tạp hơn, nên càng phải chú ý nhiều hơn đến kinh nghiệm của thầy thuốc điều trị bệnh nhân. Một vài nghiên cứu cho thấy rằng bệnh nhân được các thầy thuốc có kinh nghiệm điều trị thì tiên lượng và hiệu quả sẽ tốt hơn những bệnh nhân chữa ở các thầy thuốc ít có kinh nghiệm. Trong khi kinh nghiệm để giải quyết các vấn đề y tế cho người nhiễm HIV rõ ràng là quan trọng thì vấn đề đào tạo chuyên biệt lại không được coi là liên quan đến chất lượng điều trị và chăm sóc.

Hiện nay, ở Mỹ có gần 700.000 người nhiễm HIV và nhiều bệnh nhân như vậy lại ở vùng nông thôn; nơi mà có rất ít các chuyên gia về HIV - cho nên không thể mong đợi tất cả các bệnh nhân đều được các thầy thuốc có kinh nghiệm chăm sóc và điều trị. Mặt khác những điều này nhấn mạnh sự

cần thiết đối với các thầy thuốc ít kinh nghiệm ở những nơi này cần phải tự mình nâng cao chuyên môn về chẩn đoán lâm sàng và điều trị. Tiềm lực kinh tế cần thiết giúp các nhà lâm sàng chăm sóc, điều trị cho người nhiễm HIV. Các nhà lâm sàng cần phải kêu gọi các Hiệp hội y tế của bang cung cấp các nguồn lực địa phương.

Các thầy thuốc nên tư vấn cho bệnh nhân khả năng thất bại của chế độ điều trị hiện nay, sự dung nạp thuốc, sự cần thiết của liệu pháp hoá chất vào cơ thể, các biến chứng nhiễm trùng cơ hội, đặc biệt là khi cần các thủ tục can thiệp và những liệu pháp điều trị thử nghiệm. Trong nhiều trường hợp, việc tư vấn riêng của các thầy thuốc chăm sóc ban đầu này sẽ đưa ra những ý kiến chuyên môn cần thiết đảm bảo tiếp tục chăm sóc, điều trị cho bệnh nhân.

Dịch tễ học

Các đường lây truyền của HIV cũng giống như đường lây truyền của virus viêm gan B, đó là lây truyền qua đường tình dục, đường tiêm, và lây truyền dọc từ mẹ sang con. Nguy cơ của các đường lây truyền qua đường tình dục đặc biệt là các hoạt động tình dục đặc biệt như hoạt động tình dục bằng đường hậu môn có nguy cơ lây truyền cao nhất. Nguy cơ của lây nhiễm HIV từ kim tiêm dính máu nhiễm HIV được ghi nhận gần 1:300 khi không được nhận liệu pháp điều trị kháng retrovirus. Khoảng 13% đến 40% trẻ em bị nhiễm HIV sinh ra từ mẹ nhiễm HIV cũng sẽ bị nhiễm HIV. Nguy cơ lây nhiễm này có thể giảm đi khi sử dụng liệu pháp điều trị kháng retrovirus trong quá trình mang thai. Các thử nghiệm ở nhiều trung tâm cho thấy việc sử dụng Zidovudin cho mẹ khi mang thai, khi chuyển dạ, trong khi đẻ và cho trẻ sơ sinh thì tỷ lệ lây truyền HIV từ mẹ sang con giảm đi 2/3. Nhiều bà mẹ mang thai nhiễm HIV hiện nay được đề nghị dùng thuốc kháng retrovirus phối hợp để làm giảm nguy cơ lây truyền từ mẹ sang con ở mức thấp hơn. Khả năng của việc điều trị này đưa ra sự cần thiết đối với tất cả các phụ nữ có thai hoặc có ý định có thai nên được tư vấn và làm xét nghiệm HIV. Lây truyền HIV qua đường hô hấp, do muỗi đốt, qua các đường tiếp xúc không phải là đường tình dục chưa được chứng minh.

Ước tính, hiện nay có khoảng 700.000 người Mỹ nhiễm HIV. Vào năm 1990, số bệnh nhân chuyển thành AIDS đã giảm đi so với ước tính ban đầu dựa trên số liệu tỷ lệ mới chuyển thành AIDS hiện nay. Năm 1997 ở Mỹ có khoảng 230.000 trường hợp AIDS. Dự đoán đã vượt ra ngoài dự đoán của

năm đó. Ở Mỹ, 42% trường hợp AIDS được thông báo là đồng tính luyến ái nam hoặc lưỡng giới nam và 25% là người tiêm chích ma tuý có quan hệ tình dục khác giới (phần lớn những người này sống ở trung tâm các thành phố). Số còn lại là trẻ em lây truyền qua mẹ bị nhiễm HIV, tiếp xúc tình dục khác giới với người nhiễm HIV, và tiếp xúc với máu bị nhiễm HIV hoặc do truyền máu và các sản phẩm của máu. Trong số nhóm nguy cơ thì nhóm tăng nhanh nhiễm HIV là nhóm đồng tính luyến ái nam thanh niên, lưỡng giới nam và nhóm quan hệ tình dục giữa nam và nữ, đặc biệt là người da đen và Mỹ Latin.

Bảng 14-1. Định nghĩa trường hợp AIDS theo CDC để giám sát trong nhóm thanh thiếu niên và người lớn: CDC1993

Chẩn đoán xác định AIDS (có hoặc không có bằng chứng xét nghiệm nhiễm HIV)

1. Nấm candida ở thực quản, khí quản, phế quản hoặc phổi.
2. Bệnh nấm Cryptococcus neoformans ngoài phổi.
3. Bệnh ỉa chảy do động vật nguyên sinh Cryptosporidiosis với ỉa chảy kéo dài hơn một tháng.
4. Bệnh do cytomegalovirus ở gan, lách hoặc hạch.
5. Nhiễm Herpes simplex gây nên loét niêm mạc kéo dài hơn một tháng hoặc viêm phế quản, viêm phổi hoặc viêm thực quản ở bất kỳ giai đoạn nào.
6. Sarcoma Kaposi ở bệnh nhân dưới 60 tuổi.
7. U lympho ở não (tiên phát) ở bệnh nhân dưới 60 tuổi.
8. Bệnh do *Mycobacterium avium complex* hoặc bệnh do *Mycobacterium kansasii* toàn thân (tại một vị trí hoặc thêm ở phổi, da, cổ hoặc hạch thượng đòn).
9. Viêm phổi do Pneumocystis carinii.
10. Viêm não chất trắng nhiều ổ tiến triển.
11. Bệnh do toxoplasma ở não.

Chẩn đoán xác định AIDS (xét nghiệm có nhiễm HIV)

1. Bệnh nấm Coccidioides immitis rải rác (tại một vị trí hoặc thêm các cơ quan phổi hoặc cổ hoặc hạch vùng rốn).
2. Bệnh não do HIV.
3. Bệnh nấm Histoplasma lan toả (tại một vị trí hoặc thêm các cơ quan phổi hoặc cổ hoặc hạch vùng rốn).
4. Bệnh do Isospora với ỉa chảy kéo dài hơn một tháng.
5. Sarcoma Kaposi ở mọi lứa tuổi.
6. U lympho não ở mọi lứa tuổi.
7. Các loại khác của u lympho không Hodgkin tế bào B hoặc không rõ kiểu hình miễn dịch.

8. Bệnh do bất kỳ mycrobacteria khác không chỉ riêng vi khuẩn lao (tạo một vị trí khác hoặc thêm các cơ quan phổi hoặc cổ tử cung hoặc hạch vùng rốn).

9. Bệnh nhân lao ngoài phổi.

10. Nhiễm khuẩn huyết do salmonella tái phát (không phải do thương hàn).

11. Hội chứng gầy mòn suy kiệt do HIV.

12. Lao phổi.

13. Viêm phổi tái phát.

14. Ung thư cổ tử cung xâm lấn.

Chẩn đoán AIDS sơ bộ (xét nghiệm có nhiễm HIV)

1. Nấm Candida ở thực quản.

(a) Tiến triển hiện tại, đau sau xương ức khi nuốt và (b) nấm candida họng.

2. Viêm võng mạc do cytomegalovirus. Phát hiện các biểu hiện khi thăm khám mắt hàng loạt.

3. Nhiễm Mycobacterium: mẫu bệnh phẩm từ phân hoặc các dịch vô khuẩn bình thường hoặc mô của phổi, da, cổ tử cung hoặc hạch vùng rốn kháng cốn kháng toan, không có chỉ định nuôi cấy.

4. Sarcoma Kaposi.

5. Viêm phổi do Pneumocystis carinii:

(a) Tiền sử khó thở khi gắng sức hoặc ho khan (trong ba tháng qua) và (b) X quang biểu hiện thâm nhiễm khoảng kẽ hai bên lan toả hoặc chụp quét bằng gali cho thấy bệnh phổi hai bên lan tỏa và (c) phân tích khí máu động mạch cho thấy áp lực oxy máu động mạch < 70 mmHg và khả năng khuyếch tán đường hô hấp < 80% so với giá trị dự định hoặc tăng gradien áp lực oxy trong động mạch và phế nang và (d) không có bằng chứng viêm phổi do vi khuẩn.

6. Bệnh não do toxoplasma.

(a) Khởi phát là biểu hiện bất thường thần kinh khu trú với bệnh dày thần kinh sọ hoặc giảm các mức độ ý thức.

(b) Chụp não cho thấy có tổn thương chèn ép hoặc có hiện tượng hình vòng khi tiêm thuốc cản quang.

(c) Kháng thể toxoplasma hoặc đáp ứng tốt khi điều trị toxoplasma.

7. Viêm phổi tái phát

(a) Một thời kỳ kéo dài hơn một năm

(b) Viêm phổi cấp (dấu hiệu mới hoặc X quang không biểu hiện sớm) được các thầy thuốc chẩn đoán dựa vào lâm sàng hoặc các vị trí X quang

8. Lao phổi

(a) Thâm nhiễm đỉnh phổi hoặc hạ đòn

(b) Đáp ứng về lâm sàng và X quang khi điều trị lao.

Sự tăng nhanh các trường hợp nữ giới bị AIDS đang là một mối lo ngại lớn. Năm 1985, chỉ có 7% các trường hợp AIDS là phụ nữ, 1996 là 25%. Tiêm chích ma tuý và quan hệ tình dục với bạn tình nhiễm HIV là hai yếu tố nguy cơ chính lây nhiễm HIV cho phụ nữ. Sự tăng nhanh nhiễm HIV ở phụ nữ sẽ làm gia tăng số trẻ em lây nhiễm HIV thời kỳ chu sinh.

Nhiễm HIV có lịch sử tự nhiên khác nhau giữa nam và nữ, rất khó để xác định sự khác nhau này do yếu tố sinh học hay yếu tố xã hội. Nói chung những người phụ nữ nhận được sự chăm sóc điều trị muộn hơn nam giới. Vì thế những nghiên cứu so sánh giữa nam và nữ để xem xét tỷ lệ tiến triển thành AIDS cho thấy phụ nữ tiến triển thành AIDS nhanh hơn đàn ông. Hầu hết các nghiên cứu đã đưa ra đầy đủ về các giai đoạn của bệnh thì không thấy có sự khác nhau về tỷ lệ tiến triển của bệnh. Tuy nhiên một nghiên cứu lớn đã cho thấy thời gian sống sót của người phụ nữ ngắn hơn so với nam giới và nhiều người đã chết mà không được chẩn đoán AIDS. Bạo lực đối với phụ nữ, ma tuý, thai nghén, và nghèo đói có thể đóng vai trò làm cho tỷ lệ chết ở phụ nữ cao. Thêm nữa, phụ nữ có nguy cơ biến chứng phụ khoa do nhiễm HIV bao gồm viêm âm đạo do nấm Candida tái phát, bệnh viêm nhiễm trùng khung chậu, loạn sản cổ tử cung.

Nhiễm HIV sẽ tiếp tục lan tràn từ khu trung tâm đô thị ra ngoại ô và khu vực nông thôn. Ở Mỹ, do sử dụng phương pháp ELISA trong sàng lọc máu người cho máu một cách thường quy nên số những trường hợp AIDS mới do truyền máu đã thực sự ở đỉnh và giảm xuống thấp hơn. Nguy cơ hiện nay của tiếp xúc với HIV trong một đơn vị được sàng lọc máu là 1: 100000. Mặc dù chiến dịch "tình dục an toàn" nhanh chóng giảm tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh trong số những người đàn ông đồng tính luyến ái ở khu vực thành thị vào giữa năm 1980, nhưng có sự trở lại của hiện tượng hoạt động tình dục không an toàn làm gia tăng số lượng người mới chuyển đổi huyết thanh. Đặc biệt những tiến bộ hiện nay về hiệu quả điều trị có thể làm giảm bớt nỗi sợ hãi khi nhiễm HIV trong nhóm người có nguy cơ. Một nghiên cứu của CDC cho thấy rằng số lượng và tỷ lệ bị lậu ở những người đồng tính luyến ái nam tăng lên từ năm 1993 đến năm 1996 ở vài thành phố lớn của Mỹ.

Ước tính có khoảng 10 triệu người nhiễm HIV trên toàn thế giới. Ở Trung và Tây Phi trong một số khu vực thành thị, 1/3 người lớn hoạt động tình dục bị nhiễm HIV. Nhiễm HIV đã bắt đầu lan truyền đến châu Á vào cuối năm 1980 và dự đoán rằng số trường hợp nhiễm mới ở châu Á sẽ vượt xa ở châu Phi vào cuối những năm 1990. Đường lây truyền chủ yếu là lây truyền qua

quan hệ tình dục khác giới. Lý do nguy cơ lây truyền qua đường tình dục ở châu Á và châu Phi lớn hơn ở Mỹ có thể liên quan đến đồng yếu tố như tình trạng sức khoẻ, loét sinh dục, và số lượng bạn tình.

Nguyên nhân

Các hội chứng bệnh lý mô tả dưới đây là do nhiễm retrovirus ở người, gọi là virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus - HIV hoặc HIV I, trước đây gọi là HTLV-III hoặc LAV). Retrovirus dựa vào men phiên mã ngược để nhân lên trong tế bào vật chủ. Loại retrovirus khác là HTLV-I có liên quan đến u lympho, HIV không trực tiếp tạo ra khối u. Hệ gen của HIV gồm ba loại gen cơ bản: gag, pol, env và còn tối thiểu năm gen khác có chức năng điều hoà; gag mã hóa cho kháng nguyên nhóm; pol mã hóa cho polymerase và env mã hóa cho protein vỏ bọc bên ngoài. Hàng loạt các biến đổi của các chủng HIV xảy ra ở vỏ của virus. Do hoạt động ly giải của kháng thể trực tiếp tác động lên vỏ virus, nên sự biến đổi này đã đưa đến vấn đề sản xuất vaccin.

Bên cạnh virus cổ điển gây bệnh AIDS, còn có virus liên quan đến nhóm, đó là HIV 2 được phân lập ở các bệnh nhân Tây Phi. HIV 2 có cấu tạo gen giống như HIV 1, nhưng khác nhau cơ bản là glycoprotein vỏ. Một số bệnh nhân nhiễm HIV 2 có biểu hiện như AIDS, nhưng hầu hết các trường hợp nhiễm HIV 2 ở Tây Phi lại không có triệu chứng. HIV 2 cũng phát hiện thấy ở một vài người ở Mỹ. Vì vậy, biến thể này ít khi là nguyên nhân sinh bệnh học, hoặc có thời gian dài hơn tiến triển thành bệnh. Các trường hợp được thông báo có biểu hiện giống như AIDS nhưng không thấy có nhiễm HIV. Hội chứng suy giảm T lympho bào CD4 tự phát xuất hiện dẫn đến hiện tượng suy giảm miễn dịch không đồng nhất. Không có nhiễm khuẩn có tính thuyết phục hoặc không tìm ra nguyên nhân khác.

Cơ chế bệnh sinh

Dấu hiệu nhiễm HIV có triệu chứng là sự suy giảm miễn dịch do virus HIV tiếp tục nhân lên. Tất cả các tế bào T CD4 đều có thể nhiễm virus, các kháng nguyên này đóng vai trò là thụ thể tiếp nhận HIV. Khi virus xâm nhập vào trong tế bào, HIV nhân lên và làm tế bào tan ra hoặc chết mà không rõ cơ chế. Nhiều trường hợp giai đoạn tiếp sau xảy ra, có sự gắn gen của virus HIV vào gen của tế bào vật chủ. Các tế bào bị nhiễm chủ yếu là T CD4 (Tế bào lympho T hỗ trợ), tế bào này có ảnh hưởng trực tiếp đến toàn bộ

hệ thống miễn dịch cơ thể. Với sự gia tăng của quá trình nhiễm khuẩn thì số lượng lympho T CD4 sẽ giảm đi. Tuy nhiên, trong một số trường hợp suy giảm miễn dịch được giải thích không chỉ do sự bất thường về số lượng tế bào T lympho mà còn do có sự suy giảm chất lượng đáp ứng của CD4 đối với HIV. Các tế bào khác trong hệ miễn dịch cũng bị nhiễm HIV bao gồm lympho B và thực bào. Sự suy giảm tế bào lympho B chủ yếu do rối loạn chức năng lympho T CD4. Tác động trực tiếp hoặc gián tiếp như vậy sẽ dẫn đến giảm gammaglobulin của cơ thể và suy giảm sự đáp ứng của tế bào lympho B đối với những thách thức của các kháng nguyên mới. Như vậy sự suy giảm miễn dịch do HIV gây ra là suy giảm hỗn hợp miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào, đặc biệt là ở trẻ em. Hoạt động của thực bào giống như ổ chứa virus HIV và tác động rải rác lên các cơ quan khác nhau như hệ thần kinh.

Ngoài tác động lên hệ thống miễn dịch, HIV còn là tác nhân trực tiếp gây hàng loạt các ảnh hưởng hệ thần kinh. Tế bào thần kinh đệm và tế bào thần kinh đệm ít gai hiếm khi trình diện kháng nguyên CD4 và vì thế có thể cũng bị nhiễm virus HIV. Tuy nhiên những tế bào này hiếm khi bị nhiễm HIV, mặt khác nhận thấy khi quan sát bệnh phẩm não của người nhiễm HIV các tế bào khổng lồ nhiều nhân có nguồn gốc đại thực bào thường bị nhiễm HIV. Tổn thương thần kinh ở mức độ lớn là do các đại thực bào giải phóng các cytokin và yếu tố gây độc tế bào. Những yếu tố khác như là đồng nhiễm CMV cũng rất quan trọng. Sự đảo lộn các dẫn truyền kích thích và kênh calci có thể đã tạo ra những rối loạn thần kinh.

Sinh lý bệnh học

Về mặt lâm sàng, các biểu hiện do HIV gây ra do một trong ba cơ chế đã được biết. Tuy nhiên, một số biểu hiện liên quan đến HIV như ỉa chảy tự phát thì không giải thích được bằng bất kỳ cơ chế nào.

A. Suy giảm miễn dịch

Suy giảm miễn dịch là kết quả trực tiếp của HIV tác động lên tế bào miễn dịch. Bệnh cảnh nhiễm khuẩn và ung thư cũng giống như biểu hiện của suy giảm miễn dịch mắc phải và bẩm sinh. Hai đặc tính nổi bật của suy giảm miễn dịch là tỷ suất nhiễm mới còn thấp của nhiễm khuẩn nào đó như là listeria, nấm aspergillus và hay gặp loại ung thư nào đó như u lympho hoặc sarcoma Kaposi. Những biến chứng muộn này đầu tiên thấy ở những người đàn ông có quan hệ đồng tính luyến ái nam và quan hệ tình dục khác giới.

Tỷ suất nhiễm mới này giảm dần trong vông mười năm đầu đại dịch. Hiện nay có bằng chứng chắc chắn là virus herpes (KSHV hoặc HHV-8) gây ra sarcoma Kaposi.

B. Tự miễn

Hiện tượng tự miễn có thể xảy ra do rối loạn chức năng miễn dịch tế bào và rối loạn chức năng tế bào lympho B. Các vi dụ cho thấy xảy ra cả hiện tượng thâm nhiễm lympho vào các cơ quan (hạch đường tiêu hóa, phổi) và sản xuất tự kháng thể như giảm tiểu cầu miễn dịch. Hiện tượng này có thể chỉ là bệnh biểu hiện về mặt lâm sàng hoặc có thể đồng thời tồn tại bệnh lý suy giảm miễn dịch có từ trước.

C. Rối loạn chức năng thần kinh

Xem phần thảo luận ở mục cơ chế bệnh sinh ở trên.

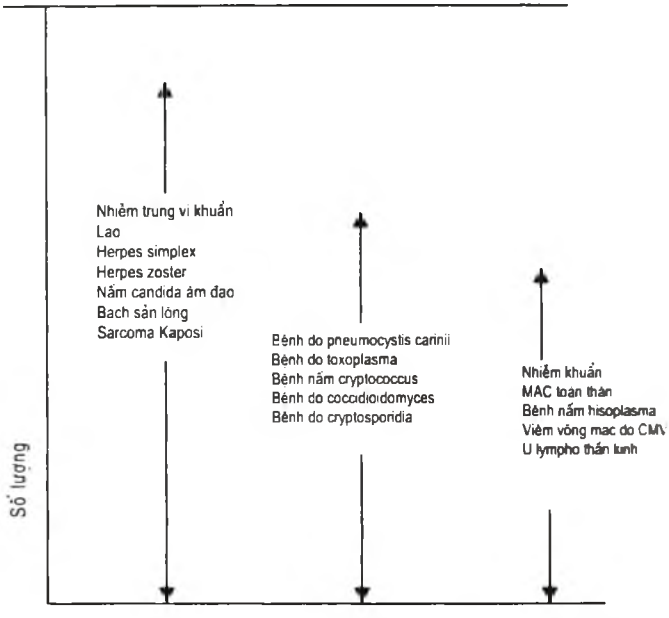
Biểu hiện lâm sàng

Biến chứng của nhiễm khuẩn và ung thư do HIV sẽ ảnh hưởng đến hầu hết các cơ quan của cơ thể. Đối với bệnh nhân nhiễm HIV có triệu chứng phải sử dụng các biện pháp đánh giá hệ thống cơ quan để giúp cho việc chẩn đoán, điều trị kịp thời. Hình 14-1 cho thấy, việc đếm tế bào lympho CD4 cung cấp những thông tin rất quan trọng về tiên lượng bệnh. Một số nhiễm khuẩn có thể mắc ở bất cứ mức CD4 nào, nhưng có một số nhiễm khuẩn rất hiếm gặp trừ khi CD4 giảm thấp. Ví dụ: một bệnh nhân có CD4 là 600 tế bào/ µl thì dấu hiệu ho, sốt có thể là viêm phổi do vi khuẩn nhưng không phải là biểu hiện của viêm phổi do Pneumocystis carinii.

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nhiều người bị nhiễm HIV không có biểu hiện lâm sàng trong nhiều năm mà không được điều trị bằng thuốc kháng retrovirus, với thời gian trung bình khoảng 10 năm kể từ khi phơi nhiễm HIV tới khi trở thành AIDS. Các biểu hiện bệnh lý xuất hiện có thể thay đổi không rõ rệt và không đặc hiệu. Bởi vì hầu hết các dấu hiệu phát hiện giống như các bệnh khác, sự phối hợp nhiều triệu chứng gợi ý nhiễm HIV hơn so với biểu hiện một triệu chứng.

Thăm khám lâm sàng có thể bình thường, các biểu hiện bất thường có thể dao động từ chưa hoàn toàn đặc hiệu đến mang tính đặc hiệu cao của nhiễm HIV. Những dấu hiệu dự đoán nhiễm HIV bao gồm bạch sản lông ở lưỡi, sarcoma Kaposi rải rác, u mạch do trực khuẩn.



Hình 14-1. Mối liên quan giữa CD4 và nhiễm khuẩn cơ hội

1. Dấu hiệu toàn thân

Sốt, ra mồ hôi ban đêm và sụt cân là triệu chứng phổ biến ở bệnh nhân nhiễm HIV mà chưa có nhiễm khuẩn cơ hội. Bệnh nhân sốt dai dẳng, không có dấu hiệu khu trú nên cần được thăm khám kỹ lưỡng và chụp phổi (Viêm phổi do Pneumocystis carinii có thể có biểu hiện trên phim mà không có biểu hiện hô hấp), cấy máu khi bệnh nhân có sốt > 38,5° tìm kháng nguyên cryptococcus huyết thanh, cấy máu tìm mycobacteria. Chụp xoang hoặc chụp cắt lớp xoang để phát hiện viêm xoang sâu. Nếu các xét nghiệm và thăm dò chức năng bình thường, bệnh nhân nên được theo dõi chặt chẽ. Dùng thuốc hạ nhiệt cho các bệnh nhân nhiễm HIV có sốt cao, phòng mất nước. Nói chung dùng thuốc giảm đau chống viêm không có steroid thì có hiệu quả hơn aspirin và acetaminophen để hạ sốt.

Sút cân là một biến chứng nặng khi nhiễm HIV lâu dài. Điển hình là sự mất cân đối do mất khối cơ. Cơ chế sụt cân liên quan đến HIV chưa được giải thích đầy đủ nhưng có thể do nhiều yếu tố. Nhận thấy yếu tố hoại tử u (TNF) tăng cao ở bệnh nhân AIDS có nhiễm khuẩn thứ phát thể viêm phổi do Pneumocystis carinii TNF làm giảm hoạt tính của men lipoprotein lipase, làm giảm sự tổng hợp các acid béo, và thúc đẩy quá trình phân huỷ chất béo. Bệnh nhân AIDS cũng có tăng alpha interferon đó là do giảm tiêu hủy triglycerid. Tuy nhiên, vai trò cụ thể của TNF, alpha interferon và các cytokin khác cũng như ảnh hưởng phối hợp của các yếu tố này với sụt cân còn chưa rõ.

Bệnh nhân AIDS thường có chán ăn, nôn, buồn nôn, và các biểu hiện này góp phần làm giảm cân nặng do giảm cung cấp calo. Trong một số bệnh nhân thường là thứ phát sau nhiễm khuẩn đặc biệt như viêm gan. Tuy nhiên, trong một số trường hợp khác, việc đánh giá các hội chứng không đưa ra nguyên nhân đặc hiệu mà chỉ giả định là do nhiễm HIV tiên phát. Giảm hấp thu cũng đóng vai trò giảm cung cấp calo. Những bệnh nhân này có thể bị ỉa chảy do nhiễm khuẩn, virus, và ký sinh trùng.

Do giảm trầm trọng cung cấp calo nên ở nhiều bệnh nhân AIDS có sự tăng cường chuyển hóa. Sự tăng chuyển hóa này có thể thấy nó tồn tại ngay ở người nhiễm HIV không triệu chứng, nhưng điều này cũng làm tăng tiến triển bệnh và xuất hiện nhiễm khuẩn thứ phát. Các bệnh nhân AIDS có nhiễm khuẩn thứ phát giảm tổng hợp protein dẫn đến duy trì các khối cơ khó khăn.

Một vài chiến lược đưa ra để làm giảm hiện tượng sụt cân ở bệnh nhân AIDS. Bệnh nhân cần được tư vấn để duy trì chế độ ăn kiêng giàu calo. Việc cung cấp thức ăn cùng với đồ uống có hàm lượng calo cao có thể giúp bệnh nhân ăn không ngon miệng, duy trì được việc cung cấp calo. Mặt khác, các bệnh nhân được lựa chọn có các tình trạng chức năng còn tốt và giảm cân là do nôn, buồn nôn và ỉa chảy không bớt có thể có hiệu quả khi dùng các chế độ tổng hợp dinh dưỡng. Tuy nhiên cần phải chú ý rằng TPN hầu như làm tăng việc dự trữ chất béo hơn là việc duy trì quá trình tiêu hủy cơ. Hai nghiên cứu về dược lý học để làm tăng việc ăn ngon và tăng cân là tác nhân thai nghén megestrol acetat (80mg, 4 lần một ngày) và tác nhân chống nôn dronabinol (2,5-5mg, 3 lần một ngày). Tác dụng phụ của megestrol acetat thì hiếm gặp. Đông máu, phù, nôn, buồn nôn và các nốt ở da cũng đã gặp. Sảng khoái, chóng mặt, trầm cảm thậm chí nôn, buồn nôn cũng đã gặp từ 3-10% ở bệnh nhân sử dụng dronabinol.

Hormon tăng trưởng với liều 0,1 mg/kg/ngày, tiêm dưới da trong 12 tuần sẽ tăng phần thịt của toàn bộ khối cơ ở mức vừa phải. Giá của nó là khoảng 150USD/ngày. Mặc dù không có những nghiên cứu để chứng minh rằng các steroid đồng hóa làm tăng khối cơ thể phần thịt của các bệnh nhiễm HIV, nhưng kinh nghiệm lâm sàng đã cho thấy rằng, các thuốc này làm cho nhiều bệnh nhân tăng cân. Các steroid đồng hoá được xem như là tốt nhất cho các bệnh nhân có thể tập luyện để tăng cân. Thuốc điều trị phổ biến nhất hiện nay là testosteron enanthat hoặc testosteron cypionat (100-200 mg, tiêm bắp 2-4 tuần một lần). Các miếng dán testosteron được sử dụng để đặt vào vùng bìu.

Có thể dùng bằng cách tiết thấm qua da bằng cách dán vào khu vực không có lông trên cơ thể. Steroid đồng hóa oxandrolon (15-20 mg dùng đường uống chia 2-4) được chứng minh làm tăng khối thịt cơ thể.

Nôn gây sụt cân đôi khi là do nấm candida thực quản. Bệnh nhân bị nấm candida họng và nôn nên được điều trị thử bằng kháng sinh chống nấm. Bệnh nhân sút cân do nôn không rõ nguyên nhân thi có thể dùng thuốc chống nôn trước khi ăn (prochlorperazin 10 mg, 3 lần một ngày; metoclopramid 10 mg, 3 lần một ngày hoặc ondansetron 8 mg, 3 lần một ngày). Các biện pháp làm hạ sốt có hiệu quả sẽ làm giảm sự chuyển hóa và có thể làm chậm quá trình sút cân. Dronabinol (5 mg, 3 lần một ngày) có thể được dùng để làm tăng sự ngon miệng. Suy nhược cơ thể và suy giảm tuyến thượng thận là hai nguyên nhân tiềm tàng gây sút cân.

2. Bệnh xoang - phổi

a. Bệnh viêm phổi do Pneumocystis carinii

(xem thêm phần thảo luận ở chương 19).

Phổi là vị trí thường bị bệnh. Viêm phổi là nhiễm khuẩn cơ hội hay gặp nhất ở 70% bệnh nhân. Viêm phổi rất khó chẩn đoán do các triệu chứng như: sốt, ho, khó thở không đặc hiệu. Thêm vào đó, mức độ nặng của các triệu chứng bệnh có thể thay đổi từ sốt và các triệu chứng không phải ở đường hô hấp đến ho hoặc khó thở vừa, đến mức suy hô hấp.

Thiếu oxy máu trở nên trầm trọng khi PO_2 dưới 60 mm Hg. Yếu tố quan trọng để chẩn đoán là chụp phổi. Sự thâm nhiễm là tinh chất quan trọng nhưng chỉ có 2/3 bệnh nhân viêm phổi có biểu hiện này. Có 5-10% bệnh nhân bị viêm phổi nhưng phim X-quang lại bình thường do sự thâm nhiễm không điển hình. Sự thâm nhiễm không điển hình phổ biến ở bệnh nhân viêm phổi

được điều trị dự phòng bằng aerosolized pentamidin. Tràn dịch màng phổi diện rộng hay gặp ở những bệnh này. Khi có tràn dịch màng phổi nhiều sẽ gợi ý viêm phổi do sarcoma Kaposi. Sự tăng LDH gợi ý để chẩn đoán viêm phổi do Pneumocystis carinii cũng như u lympho, bệnh nhiễm nấm histoplasma rải rác và điều trị dài hạn bằng zidovudin.

Chẩn đoán xác định dựa vào nhuộm Wright-Giemsa đờm, tỷ lệ dương tính 50-80% các trường hợp. Việc lấy đờm được thực hiện khi các bệnh nhân nuốt một dung dịch muối 3% dưới sự hỗ trợ của khí dung siêu âm. Bệnh nhân nên nhịn ăn ít nhất trong 8 giờ và không nên sử dụng thuốc đánh răng hoặc nước súc miệng bởi vì có thể sẽ có hiện tượng sai lạc trong chẩn đoán. Bước tiếp theo nếu như bệnh nhân có xét nghiệm đờm âm tính mà vẫn nghi ngờ viêm phổi do Pneumocystis carinii thì nên rửa phế quản. Kỹ thuật này được thực hiện để chẩn đoán trên 95% các trường hợp.

Nếu bệnh nhân có triệu chứng gợi ý viêm phổi do Pneumocystis carinii nhưng chụp phổi bình thường hoặc không điển hình và xét nghiệm đờm âm tính thì các xét nghiệm chẩn đoán khác sẽ cung cấp thêm các thông tin để quyết định xem có tiếp tục rửa phế quản nữa hay không. Tăng LDH gặp ở 95% bệnh nhân viêm phổi do Pneumocystis carinii nhưng độ đặc hiệu đạt 75%. Bệnh nhân có LDH 220 đơn vị/lít hoặc ít hơn và tốc độ máu lắng dưới 50 mm/giờ thì có thể là viêm phổi không phải do Pneumocystis carinii mà có thể là các biểu hiện lâm sàng khác. Thêm nữa, số lượng tế bào CD4 lớn hơn 250 tế bào/ μL trong hai tháng trước khi có những dấu hiệu đường hô hấp thì cũng không nên chẩn đoán là viêm phổi do Pneumocystis carinii nếu lượng CD4 ở mức này (hình 14-1).

Tràn khí màng phổi phổ biến ở bệnh nhân HIV có tiền sử viêm phổi do Pneumocystis carinii, đặc biệt nếu như họ được điều trị bằng pentamidin đường khí dung. Bởi vì những bệnh nhân có tràn khí màng phổi do có triệu chứng hiện tại của viêm phổi do Pneumocystis carinii tái phát, mà những bệnh nhân này đã không được điều trị viêm phổi do Pneumocystis carinii trong ba tháng có thể chẩn đoán là viêm phổi do Pneumocystis carinii. Tràn khí màng phổi ở những bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị ban đầu giống như những bệnh nhân khác nhưng đáng tiếc là ho hay bị hẹp ống thở hoặc bị lệch ống thở. Việc làm xơ cứng bằng bleomycin hoặc talc là biện pháp lựa chọn để điều trị đối với tràn khí màng phổi tái phát nhưng phương pháp điều trị này cũng không thành công nhiều, thậm chí cả khi kết hợp với nhiều phương pháp điều trị khác. Nếu phương pháp gây xơ cứng thất bại thì thực hiện nội soi khoang màng phổi hoặc mở thông thành ngực.

b. Những bệnh viêm phổi nhiễm khuẩn khác

Các nguyên nhân nhiễm khuẩn khác của bệnh phổi trên bệnh nhân AIDS bao gồm vi khuẩn và virus. Tỷ lệ mới nhiễm của viêm phổi do phế cầu với biểu hiện nhiễm khuẩn huyết đang tăng lên và cũng gặp viêm phổi do Haemophilus influenza. Trực khuẩn mủ xanh là nguyên nhân quan trọng gây bệnh đường hô hấp nặng. Tỷ lệ mới nhiễm do vi khuẩn lao đang tăng ở các khu vực đô thị do nhiễm HIV cũng giống như do tình trạng vô gia cư. Ước tính bệnh lao gặp ở 4% người bị AIDS. Điều này có thể do phản ứng của nhiễm khuẩn trước đó, thâm nhiễm không điển hình và nhiễm rải rác xảy ra phổ biến hơn ở những cơ thể có khả năng miễn dịch. Sự đa kháng thuốc lao là một vấn đề khẩn cấp và cũng là một vấn đề chủ yếu ở một số vùng đô thị. Việc không tuân thủ đầy đủ việc dùng thuốc chống lao là yếu tố nguy cơ chính gây kháng thuốc. Một vài báo cáo cho thấy nhiễm khuẩn bệnh viện cũng đã lan tràn thành dịch. Vấn đề kháng thuốc đòi hỏi phải đánh giá làm test thử độ nhạy kháng sinh đối với trường hợp cấy dương tính. Thuốc điều trị nên theo từng cá nhân cụ thể. Các bệnh nhân nhiễm chủng lao đa kháng thì nên nhận được ba thứ thuốc vẫn nhạy cảm. Các mycobacteria không điển hình gây nên bệnh phổi ở bệnh nhân AIDS có hoặc không có bệnh phổi trước đó và các mycobacteria này đáp ứng khác nhau với điều trị. Phân biệt vi khuẩn lao và các mycobacteria không điển hình bằng cách cấy mẫu đờm. Nếu cấy đờm tìm trực khuẩn kháng cồn, kháng toan thì phải mất vài tuần mới xác định được. Thăm dò ADN cho phép xác định sơ bộ trong vòng vài ngày khi chưa có kết quả cấy dương tính. Trong khi chờ đợi chẩn đoán xác định, các thầy thuốc nên xem xét vấn đề trị liệu xem liệu bệnh nhân có nhiễm vi khuẩn lao không? Một số bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm vi khuẩn mycrobacteria không điển hình. Ví dụ: bệnh nhân không có nguy cơ phơi nhiễm với bệnh lao có CD4 dưới 50- xem hình 14-1). Các nhà lâm sàng cần phải đợi để chẩn đoán xác định nếu trong trường hợp bệnh nhân có xét nghiệm đờm âm tính với trực khuẩn kháng cồn kháng toan và bệnh nhân này không sống trong khu chung cư. Phân lập CMV từ dịch rửa phế quản không giúp cho việc chẩn đoán xác định. Chẩn đoán bệnh phổi do CMV phải làm sinh thiết, đáp ứng điều trị kém.

c. Bệnh phổi không nhiễm khuẩn

Các nguyên nhân không nhiễm khuẩn gây bệnh phổi bao gồm: sarcoma Kaposi, u lympho không Hodgkin và viêm phổi kẽ. Bệnh nhân có sarcoma

Kaposi biểu hiện phổi gặp ở khoảng 1/3 các trường hợp. U lympho không Hodgkin có thể bao gồm cả tổn thương chỉ ở phổi nhưng hay gặp tổn thương ở nhiều cơ quan khác đặc biệt là tổn thương ở não, gan và hệ thống tiêu hóa. Cả hai loại tổn thương này đều có biểu hiện trên phim phổi là những hạch hoặc thâm nhiễm nhu mô phổi hoặc là hạch trung thất. Viêm phổi kẽ không đặc hiệu có thể giống như viêm phổi do Pneumocystis carinii. Khi sinh thiết phổi có thể thấy biểu hiện viêm phổi kẽ do HIV.

Dù loại nguyên nhân do nhiễm HIV hay là do đáp ứng miễn dịch tự miễn đối với nhiễm khuẩn đều không rõ ràng. Loại nguyên nhân này phổ biến ở trẻ em nhiễm HIV và cũng gặp nhiều ở người lớn. Biểu hiện lâm sàng của nó cũng khác nhau. Điển hình, những bệnh nhân này sẽ có ho và khó thở nhẹ trong vài tháng, hình ảnh thâm nhiễm khoảng kẽ trên phim phổi. Nhiều bệnh nhân phải làm sinh thiết phế quản để cố gắng chẩn đoán viêm phổi do Pneumocystis carinii. Sinh thiết thấy mô sinh thiết biểu hiện thâm nhiễm khoảng kẽ với mức độ từ thâm nhiễm các tế bào lympho (phù hợp với viêm phổi kẽ do lympho bào) đến viêm do các tế bào đơn nhân vừa. Corticosteroid có hiệu quả điều trị đối với bệnh này.

d. Viêm xoang

Viêm xoang mạn tính có thể là một vấn đề lo ngại ở bệnh nhân nhiễm HIV. Triệu chứng của viêm xoang là sung huyết, chảy nước mũi, đau đầu và sốt. Một số bệnh nhân có biểu hiện viêm xoang trên phim chụp xoang hoặc là chụp cắt lớp xoang ngay cả khi không có biểu hiện lâm sàng rõ rệt. Bệnh nhân không hút thuốc có chảy mủ cần phải được điều trị bằng amoxicillin (500 mg uống ba lần/ngày). Các bệnh nhân hút thuốc nên được điều trị bằng amoxicillin kết hợp với clavulanic (500 mg uống ba lần/ngày) để không bỏ sót điều trị H. influenza. Nên điều trị lâu dài (3-6 tuần) bằng kháng sinh kết hợp với guaifenesin (600 mg, uống hai lần/ngày) để giảm sung huyết trong viêm xoang. Đối với bệnh nhân không đáp ứng với amoxicillin kết hợp với clavunanic thì dùng ciprofloxacin (500 mg uống hai lần/ngày). Một số bệnh nhân cần phải được chuyển đến chuyên gia Tai mũi họng để đặt một ống dẫn từ xoang.

3. Bệnh của hệ thống thần kinh trung ương

Bệnh của hệ thống thần kinh trung ương trên bệnh nhân nhiễm HIV có thể phân ra làm những tổn thương choán chỗ bên trong não, viêm não, viêm màng não và tổn thương cột sống.

a. Bệnh do toxoplasma

Bệnh do toxoplasma là một tổn thương choán chỗ hay gặp nhất ở bệnh nhân nhiễm HIV. Bệnh nhân có triệu chứng đau đầu, động kinh, tình trạng tâm thần biến đổi, tổn thương thần kinh khu trú. Thường chẩn đoán sơ bộ dựa trên đặc tính xuất hiện của các chẩn đoán hình ảnh não. Điển hình, bệnh do toxoplasma ảnh hưởng có tổn thương nhiều ổ, chụp cắt lớp có dùng thuốc cản quang có hình ảnh thiên về u hạch (hình vòng nhẫn).

Tổn thương đơn độc là không điển hình của bệnh do toxoplasma. Khi tổn thương đơn độc được xác định bằng chụp cắt lớp, chụp cộng hưởng từ- bởi vì đây là phương pháp nhạy cảm nhất- có thể thấy nhiều tổn thương. Nếu bệnh nhân có tổn thương đơn độc biểu hiện trên phim chụp cộng hưởng từ và ổn định về mặt thần kinh, các thầy thuốc có thể điều trị thử theo hướng bệnh do toxoplasma trong hai tuần. Chụp cắt lớp nhắc lại sau hai tuần. Nếu tổn thương không thay đổi kích thước thì nên sinh thiết tổn thương để chẩn đoán. Vì có nhiều bệnh nhân nhiễm HIV có nồng độ kháng thể có thể phát hiện được nên xét nghiệm huyết thanh toxoplasma dương tính cũng không chẩn đoán xác định được. Ngược lại có khoảng 15% bệnh nhân bị bệnh do toxoplasma nhưng huyết thanh chẩn đoán bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch gắn men âm tính. Phản ứng chuỗi polymerase xác định trong dịch não tủy cũng là một xét nghiệm có hứa hẹn.

b. U lympho hệ thống thần kinh trung ương

U lympho không Hodgkin là một tổn thương choán chỗ hay gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV. Triệu chứng giống như bệnh do toxoplasma. Trong khi kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh không phân biệt chắc chắn được hai bệnh này thì u lympho thường tổn thương đơn độc. Những tổn thương ít gặp khác có thể nghĩ đến nếu như có nhiễm khuẩn, xét nghiệm lao dương tính, nhiễm nấm hoặc tiêm chích ma tuý. Những tổn thương này bao gồm áp xe do vi khuẩn do nấm cryptococcus, u lao, vi sinh vật.

Do kỹ thuật sinh thiết não đã có những tiến bộ, điều này đóng vai trò ngày càng tăng trong chẩn đoán các tổn thương não. Sinh thiết nên được cân nhắc khi tổn thương đơn độc hoặc không đáp ứng điều trị toxoplasma, đặc biệt nếu các tổn thương là dễ tiếp cận. Chẩn đoán u lympho là rất quan trọng nếu bệnh nhân không có nhiễm khuẩn cơ hội trước đó và điều trị bằng tia xạ có hiệu quả. Trong tương lai nếu có thể tránh được sinh thiết não bằng cách dùng phản ứng PCR dịch não tủy tìm ADN virus Epstein- Barr, virus gặp ở 90% các trường hợp u lympho.

c. Phức hợp sa sút trí tuệ do AIDS

Phức hợp sa sút trí tuệ do AIDS (Phức hợp nhận thức/vận động liên quan tới HIV) là nguyên nhân hay gặp của tình trạng thay đổi tâm thần ở bệnh nhân nhiễm HIV. Chẩn đoán là loại chẩn đoán loại trừ dựa trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh của não và phân tích dịch não tuỷ để loại trừ các nguyên nhân khác. Các xét nghiệm về tâm thần kinh sẽ giúp chẩn đoán phân biệt các bệnh nhân sa sút trí tuệ do hội chứng trầm cảm. Bệnh nhân có phức hợp sa sút trí tuệ điển hình là có sự khó khăn trong nhận thức và giảm độ tập trung. Trước hết ta phát hiện thấy có triệu chứng là viết bằng tay thì xấu hơn. Biểu hiện của sa sút trí tuệ với nhiều bệnh nhân, biểu hiện lúc nhớ lúc quên vào lúc nào đó ban ngày. Mặc dù cơ chế rối loạn thần kinh do HIV không được hiểu biết một cách đầy đủ, nhưng nhiều bệnh nhân được cải thiện khi được điều trị bằng zidovudin hoặc các thuốc uống chống retro-virus khác. Thuốc chẹn kênh calci nimodipin cho thấy có sự dung nạp tốt nhưng hiệu quả của nó không rõ ràng lắm. Sự bất thường do chuyển hóa cũng có thể là nguyên nhân thay đổi tình trạng tâm thần: hạ đường huyết, hạ natri máu, thiếu oxy và việc uống thuốc quá liều là những giả thiết quan trọng. Nguyên nhân nhiễm trùng ít phổ biến khác như: viêm não nhiều ổ tiến triển, nhiễm cytomegalovirus, giang mai và viêm não do virus herpes.

d. Viêm màng não do cryptococcus

Viêm màng não do cryptococcus điển hình có biểu hiện sốt và đau đầu. Dưới 20% bệnh nhân có dấu hiệu kích thích màng não. Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm ngưng kết latex dương tính hoặc cấy có cryptococcus trong dịch não tủy. Có 70-90% bệnh nhân viêm màng não do cryptococcus có xét nghiệm ngưng kết dương tính với cryptococcus (CRAG). Vì vậy, xét nghiệm CRAG có thể âm tính nhưng vẫn chẩn đoán viêm màng não do cryptococcus và có thể có hữu ích trong việc đánh giá biểu hiện lâm sàng như đau đầu, sốt, tình trạng tâm thần vẫn bất thường. Viêm màng não do HIV có đặc tính tăng lympho trong dịch não tủy và cấy dịch não tuỷ âm tính thấy sớm ở những người nhiễm HIV và có thể giống VMN do cryptococcus về lâm sàng.

e. Bệnh tủy sống do HIV

Chức năng tuỷ sống có thể bị ảnh hưởng do nhiễm HIV. Bệnh tủy sống có biểu hiện yếu chân và mất chủ động. Khi thăm khám thấy có liệt cứng nửa người, mất điều hoà cảm giác. Bệnh tủy sống thường biểu hiện muộn ở bệnh

nhân HIV và hầu hết bệnh nhân có kèm theo bệnh não do HIV. Đánh giá về nguyên nhân của bệnh tủy sống biểu hiện bằng các hốc chất trắng. Do bệnh tủy sống trong HIV là chẩn đoán loại trừ, cho nên các triệu chứng gợi ý phải được đánh giá bằng chọc tủy sống loại trừ viêm đa rễ thần kinh (mô tả ở dưới) và cộng hưởng từ hoặc chụp cắt lớp để loại trừ u lympho ngoài màng cứng.

4. Hệ thống thần kinh ngoại vi

Triệu chứng của hệ thống thần kinh ngoại vi bao gồm viêm nhiều rễ thần kinh, rối loạn thần kinh cảm giác và thần kinh vận động. Trong viêm nhiều rễ thần kinh do tiêu hủy myelin giống như hội chứng Guillain - Barrê có thể gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV thường xảy ra khi suy giảm miễn dịch. Triệu chứng của nhiều bệnh nhân được cải thiện khi dùng huyết tương đã tinh chế hoặc là tăng cường cơ chế tự miễn của bệnh. Cryptococcus là nguyên nhân gây viêm đa rễ thần kinh có đặc điểm yếu ở chi dưới và tăng lympho bào trong dịch não tủy, cấy vi khuẩn âm tính. Viêm tủy cắt ngang có thể còn gặp do CMV và herpes - zoster.

Khoảng 30% bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển có rối loạn thần kinh cảm giác. Những bệnh nhân như vậy triệu chứng điển hình gồm có tê bì, đau chói dây thần kinh và đau ở phần thấp. Các triệu chứng rối loạn cảm giác và vận động thường xuất hiện không cân đối. Ngược lại ở những bệnh nhân viêm đa rễ thần kinh rối loạn cảm giác xảy ra ở giai đoạn muộn của bệnh và đều do mất sợi trục thần kinh. Khi thăm khám cần phải tìm các nguyên nhân khác gây rối loạn cảm giác như ngộ độc rượu, suy giáp, bệnh thiếu hụt vitamin B_{12} và giang mai. Hiện tượng rối loạn cảm giác nặng còn do biến chứng khi bắt đầu sử dụng thuốc chống retrovius như: dideoxynucleosid didanosin (ddI), zalcitabin (ddC) và stavudin (d4T). Đôi khi rối loạn cảm giác sẽ được cải thiện khi sử dụng zidovudin, nhưng thông thường điều trị các triệu chứng bằng amitriptylin. Nghiên cứu ngẫu nhiên sử dụng các yếu tố tăng trưởng thần kinh tiêm dưới da phối hợp cho kết quả không rõ ràng.

5. Biểu hiện khớp

Viêm khớp bao gồm một hoặc nhiều khớp, có hoặc không có tràn dịch khớp cũng thường xuyên cần được chú ý ở bệnh nhân nhiễm HIV. Tổn thương khớp lớn thường phổ biến nhất trong khi nguyên nhân của viêm khớp liên quan tới HIV còn không được rõ thì hầu hết bệnh nhân đều đáp ứng với thuốc giảm đau chống viêm không steroid. Bệnh nhân có tràn dịch khớp,

đặc biệt nếu như khớp nóng hoặc có ban, nên cần phải lấy dịch cây để tìm ra nguyên nhân gây viêm khớp có mủ như nấm hoặc bệnh do vi sinh vật. Một vài hội chứng bệnh khớp như hội chứng Reiter, viêm khớp vảy nến, hội chứng khô, lupus ban đỏ hệ thống cũng gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV (chương 17, tập I). Tuy nhiên, điều này cũng không rõ ràng nếu như tỷ lệ mắc ở nhóm bệnh nhân nhiễm HIV nhiều hơn trong quần thể dân cư nói chung.

6. Bệnh ở cơ

Bệnh lý ở cơ đang tăng một cách đáng chú ý ở bệnh nhân nhiễm HIV. Yếu cơ gần điểm bám cơ là triệu chứng điển hình và bệnh nhân có thể có nhiều mức độ đau cơ khác nhau. Dấu hiệu lâm sàng quan trọng nhất để phân biệt giữa bệnh cơ do ảnh hưởng của HIV tiên phát và bệnh cơ do zidovudin. Bệnh nhân có biểu hiện bệnh cơ toàn thân thường có mức creatin kinase lớn hơn 1000 đơn vị trên 1 lít. Khi đó nên giảm liều hoặc ngừng zidovudin hoặc cân nhắc thay thế thuốc (didanosin hoặc zalcitabin). Sinh thiết cơ có thể phân biệt bệnh cơ do zidovudin và sẽ cân nhắc trong trường hợp bệnh nhân cần tiếp tục điều trị zidovudin.

7. Viêm võng mạc

Biểu hiện thay đổi thị lực cần phải được đánh giá ngay lập tức ở bệnh nhân nhiễm HIV. Viêm võng mạc do cytomegalovirus có đặc tính xuất huyết quanh mạch và có dịch tiết là nhiễm khuẩn võng mạc phổ biến trên bệnh nhân AIDS và có thể tiến triển rất nhanh. Ngược lại, những điểm đốm cũng phổ biến ở người nhiễm HIV, thường là nhẹ, nó tự thuyên giảm và xuất hiện như là một điểm trắng mờ, nhỏ không có tiết dịch hoặc xuất huyết. Sự phân biệt này có thể rất khó khăn nếu không có chuyên khoa sâu và các bệnh nhân khi có rối loạn thị lực cần phải được khám bác sĩ chuyên khoa mắt. Nguyên nhân khác gây biểu hiện võng mạc là nhiễm virus herpes hoặc bệnh do toxoplasma.

8. Tổn thương ở miệng

Nhiễm nấm candida và bạch sản lông có ý nghĩa là do một vài nguyên nhân. Đầu tiên những tổn thương này có giá trị gợi ý nhiễm HIV. Thứ hai, một vài nghiên cứu cho thấy rằng những bệnh nhân có tổn thương như vậy thì có tỷ lệ cao tiến triển thành AIDS, mặc dù không rõ rằng liệu việc tăng nguy cơ này trong 3 năm có độc lập với các thông số khác của chức năng miễn dịch như tế bào CD4 hay không.

Virus Epstein - Barr gây ra bạch sản lông. Tổn thương này không phải thường xuyên ảnh hưởng đến bệnh nhân và đôi khi nó tự khỏi. Bạch sản lông thường gặp là một tổn thương màu trắng trên bề mặt của lưỡi. Nó có thể phẳng, nhỏ và thường là nhăn và theo đường song song dọc lồi ra mỏng hoặc dày. Bệnh nhân có bạch sản lông có thể điều trị bằng acyclovir 800 mg uống bốn lần ngày. Nấm candida ở miệng có thể làm cho bệnh nhân khó chịu và nhiều bệnh nhân thì phàn nàn rằng họ thường khó chịu khi nếm hoặc mất cảm giác hoặc khô miệng. Có hai loại nấm candida ở miệng có giả mạc (mảng trắng có thể di chuyển) và ban đỏ (mảng mủn màu đỏ). Điều trị tại chỗ bằng clotrimazol viên 10 mg (một viên, bốn hoặc năm lần một ngày). Bệnh nhân bị nấm candida không đáp ứng với thuốc chống nấm tại chỗ thì có thể điều trị bằng flucolazol (50-100 mg uống một lần trong ngày, trong 3-7 ngày). Dùng flucolazol để ngăn chặn tái phát nấm candida miệng nhưng có thể xuất hiện kháng thuốc chống nấm, vì thế cần phải tránh trừ trường hợp tái phát.

Viêm góc môi - khe giữa hai môi - thường do candida và có thể điều trị bằng ketoconazol (2%) bôi tại chỗ, ngày hai lần.

Bệnh lợi hay gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV có thể do sự phát triển quá mức của các vi sinh vật. Bệnh thường có đáp ứng tốt khi làm sạch răng và súc miệng bằng chlorhexidin. Một số bệnh nhân nhiễm HIV có thể xuất hiện viêm lợi và viêm quanh răng, những bệnh nhân này cần được điều trị bắt đầu bằng kháng sinh bao gồm điều trị vi khuẩn kỵ khí (Ví dụ metronidazol, 250 mg, 4 lần một ngày, điều trị 5 ngày) và phải chuyển bệnh nhân đến khoa phẫu thuật miệng có kinh nghiệm.

Loét áptơ gây đau và đau tăng khi ăn. Điều trị bằng fluocinonid (0,05%, thuốc mỡ 6 lần một ngày bôi vào chỗ loét). Đối với những tổn thương mà lâu khỏi thì nên sử dụng dung dịch dexamethason (0,5 mg pha trong 5 ml cồn, 3 lần trong ngày). Sử dụng thuốc tê (10% lidocain) để xịt làm giảm đau do vết loét. Đối với những tổn thương dai dẳng thì sử dụng thalidomid, 100-200 mg uống hàng ngày, có hiệu quả và được chứng minh thông qua các nghiên cứu so sánh. Những tổn thương khác ở miệng trên bệnh nhân nhiễm HIV bao gồm sarcoma Kaposi (thường ở trên vòm miệg cứng) và khối u.

9. Biểu hiện hệ thống tiêu hóa

a. Nhiễm nấm candida thực quản (xem phần thảo luận chương 13 tập 1)

Nhiễm nấm candida thực quản hay gặp ở bệnh nhân AIDS. Khi bệnh

nhân có biểu hiện lâm sàng, điều trị thử bắt đầu bằng fluconazol (200 mg một ngày). Cần tiếp tục tìm nguyên nhân khác của viêm thực quản (herpes, simplex CMV) khi điều trị không kết quả.

b. Bệnh gan

Những nghiên cứu khi mổ xác cho thấy trên bệnh nhân nhiễm HIV, gan thường bị nhiễm khuẩn và có khối u. Tuy nhiên, nhiều trường hợp nhiễm khuẩn không có biểu hiện lâm sàng. Các thầy thuốc có thể thấy alkalin phosphatase và aminotransferases tăng thường xuyên. Bệnh do vi sinh vật, CMV, virus viêm gan B, C và u lympho có thể gây nên bệnh gan và có thể biểu hiện lâm sàng ở các mức độ khác nhau như: buồn nôn, nón, đau hạ sườn phải. Các thuốc sulphonamid, imidazol, thuốc chống lao, pentamidin, clarithromycin và didanosin có thể gây viêm gan. Ở bệnh nhân nhiễm HIV có viêm gan mạn tính thể hoạt động, có thể không nặng do suy giảm miễn dịch. Sinh thiết gan qua da có thể có ích để chẩn đoán bệnh gan nhưng để xác định nguyên nhân cần phải làm thêm các xét nghiệm khác như cấy máu, sinh thiết nhiều vị trí hơn. Hơn thế nữa, vì phần lớn nhiễm khuẩn gan mật không đáp ứng tốt với điều trị (ví dụ phức hợp M.avium), thì cần sinh thiết gan khi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng dai dẳng và các xét nghiệm bất thường mà không biết các nguyên nhân khác.

c. Bệnh đường mật

Bệnh đường mật hay gặp ở bệnh nhân AIDS. Viêm đường mật biểu hiện với triệu chứng tương tự như ở người có khả năng miễn dịch bình thường. Viêm đường mật xơ cứng và hẹp đường mật do u ngày càng tăng ở bệnh nhân AIDS. Triệu chứng điển hình là nôn và buồn nôn nhiều, đau hạ sườn phải. Các xét nghiệm chức năng gan nói chung cần làm là alkalin phosphatase và aminotransferase. Mặc dù ống mật có thể nhìn thấy trên siêu âm, nhưng để chẩn đoán cần làm siêu âm nội soi, biểu lộ không đều khoảng giữa các ống mật của đường mật trong gan với sự cắt cụt của các nhánh đường mật tận cùng. Hay gặp sự cố hẹp ống mật do khối u, CMV, cryptosporidium và microsporidia có thể đóng vai trò gây các biểu hiện trên. Những thông báo sơ bộ cho thấy phẫu thuật cắt cơ thắt để cải thiện các triệu chứng trên có tác dụng, nhưng nhiều bệnh nhân cũng hay bị tái phát.

d. Viêm ruột

Viêm ruột hay gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV. Các nguyên nhân gây viêm ruột bao gồm các vi khuẩn (campylobacter, salmonella, shigella), virus (cytomegalovirus, adenovirus), đơn bào (cryptosporidium, amip, giardia, isopora, microsporida). Bản thân HIV có thể gây viêm ruột. Một vài vi sinh vật gây viêm ruột ở bệnh nhân nhiễm HIV cũng gây ỉa chảy ở người suy giảm miễn dịch. Tuy nhiên, ở bệnh nhân nhiễm HIV thì các biểu hiện có xu hướng nặng hơn và hay gặp biểu hiện mạn tính hơn. Những triệu chứng bao gồm sốt cao, đau bụng nhiều có thể gây biểu hiện cấp tính ở bụng. Nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn đường mật cũng hay gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV có viêm ruột. Sự tái phát của viêm ruột do nhiễm salmonella và shigella thể xuất hiện sau khi đã điều trị thích hợp.

Do có nhiều nguyên nhân gây nên viêm ruột cho nên phải cấy phân và làm nhiều loại xét nghiệm phân khác tìm trứng và ký sinh trùng (bao gồm nhuộm nhanh acid tìm cryptosporidium). Những bệnh nhân trong phân có cryptosporidium dần dần tự khỏi sau một tháng thì những bệnh nhân này có thể không phải là AIDS và cryptosporidium cũng chỉ là nguyên nhân gây ỉa chảy ở bệnh nhân HIV âm tính. Trên bệnh nhân nhiễm HIV hay gặp cryptospordium gây viêm ruột kéo dài với biểu hiện ỉa chảy mất nước.

Cho tới nay, chưa có biện pháp thật hữu hiệu đáng kể nào đối với cryptosporidium, có những báo cáo theo dư luận là đáp ứng tốt với paromomycin (500 mg uống 4 lần một ngày trong hai tuần). Bệnh nhân có số lượng CD4 cao đáp ứng tốt hơn với loại thuốc này. Những bệnh nhân như vậy nên tiếp tục dùng 500 mg, 2 lần trong ngày hạn chế nhiễm mạn tính. Những bệnh nhân không đáp ứng điều trị, nên dùng paromomycin cùng với azithromycin 500 mg ngày, trong 21 ngày. Nitazoxanid (NTZ) cho kết quả hứa hẹn trong điều trị cryptosporidium và NTZ cho thấy có giá trị thông qua các nghiên cứu so sánh. Sữa non của bò có tinh miễn dịch, kháng sinh nhóm macrolid mới và diclazuril được đánh giá là liệu pháp điều trị tốt bằng đường uống. Các bệnh nhân nên được điều trị bằng diphenoxylat kết hợp với atropin (1 hoặc 2 viên uống 3 hoặc 4 lần trong ngày). Những bệnh nhân không đáp ứng tốt với các thuốc trên có thể dùng xen kẽ cùng với bismuth (5-10 ml, uống 3 đến 4 lần trong ngày). Octreotid với liều tăng dần (bắt đầu liều 0,05 mg dưới da, 8 giờ một lần, trong 48 giờ) có tác dụng cải thiện các triệu chứng gần 40% bệnh nhân HIV có ỉa chảy do nhiễm cryptosporidium hoặc ngẫu phát

Bệnh nhân xét nghiệm phân âm tính và triệu chứng kéo dài thì nên soi trực tràng và sinh thiết. Bệnh nhân có triệu chứng kéo dài ít nhất một tháng mà không xác định được nguyên nhân ỉa chảy, cần xem xét để chẩn đoán sơ bộ bệnh ruột non do AIDS. Ảnh hưởng ban đầu của HIV lên biểu mô trực tràng có thể là một nguyên nhân. Nội soi cao để sinh thiết ruột non cũng không được khuyến cáo như một biện pháp thường quy để chẩn đoán. Nhiều bệnh nhân khi được nội soi có thể thấy những biểu hiện bất thường không đặc hiệu, nhưng rất hiếm khi là bệnh có thể điều trị được.

e. Các rối loạn khác

Hai biểu hiện bất thường đường tiêu hóa quan trọng ở bệnh nhân nhiễm HIV là bệnh dạ dày và hấp thụ kém. Ở một số bệnh nhân có hiện tượng giảm tiết acid dạ dày, vì thế không có khả năng hấp thụ một số thuốc như itraconazol đòi hỏi môi trường acid. Giảm tiết acid có thể giải thích là do sự nhạy cảm của bệnh nhân nhiễm HIV với campylobacter, salmonella, và shigella, tất cả các loại trên nhạy cảm với nồng độ acid. Không có bằng chứng cho rằng *Helicobacter pylori* phổ biến ở bệnh nhân nhiễm HIV.

Hội chứng kém hấp thu hay gặp ở bệnh nhân AIDS, có thể do nhiễm trùng ruột non do cryptosporidium, M. avium hoặc microsporidia. Trong một số trường hợp khác, sinh thiết ruột non không rõ nguyên nhân nhưng thay đổi về mặt mô học có thể là bệnh Whipple.

10. Biểu hiện nội tiết

Ở bệnh nhân AIDS, tuyến thượng thận là tuyến nội tiết bị ảnh hưởng nhất. Biểu hiện bất thường khi mổ xác là nhiễm khuẩn (CMV, M. avium), thâm nhiễm sarcoma Kaposi, tổn thương do xuất huyết và miễn dịch tự miễn. Tỷ lệ biểu hiện lâm sàng điển hình của suy tuyến thượng thận là thấp. Bệnh nhân khi có triệu chứng lâm sàng thì gợi ý nên làm xét nghiệm kích thích cosyntropin.

Trong khi sự thiếu hụt cortisol hiếm gặp thì sự thiếu hụt trong cơ chế chuyển hóa corticoid điều hoà muối có thể dẫn tới tiêu huỷ muối và tăng kali huyết. Những bệnh nhân như vậy nên được điều trị bằng fludrocortison (0,1-0,2 mg/ngày).

Bệnh nhân AIDS có thể có xét nghiệm chức năng tuyến giáp bất thường khác với các bệnh nhân bị bệnh mạn tính khác. Bệnh nhân AIDS có nồng độ T_3, T_4 và globulin gắn thyroid cao và dự trữ T_3 thấp. Nguyên nhân và ý nghĩa lâm sàng các bất thường như vậy không được biết rõ.

11. Biểu hiện da

Bệnh nhân nhiễm HIV thường có biểu hiện tổn thương da, có thể phân nhóm nguyên nhân do virus, vi khuẩn, nấm, ung thư và viêm da không đặc hiệu.

Nhiễm virus herpes simplex là hay gặp, thường tiến triển nặng hơn và hay biểu hiện toàn thân hơn so với người không có suy giảm dịch. Vì nguy cơ bệnh tại chỗ tiến triển nên hầu hết bệnh nhân bị herpes phải được điều trị bằng acyclovir (200 mg uống 5 lần/ngày) hoặc famciclovir (500 mg uống ba lần/ngày) trong 7 ngày. Để tránh biến chứng của bệnh, các nhà lâm sàng khuyến cáo điều trị acyclovir lâu dài (400 mg uống hai lần một ngày) cho bệnh nhân có tiền sử bị herpes tái phát. Tuy nhiên, có dấu hiệu một số chủng herpes kháng acyclovir phân lập được từ bệnh nhân HIV, do đó làm tăng mối lo ngại về vấn đề này.

Herpes zoster là biểu hiện hay gặp ở những bệnh nhân nhiễm HIV giống như nhiễm herpes simlex, bệnh nhân bị zona phải được điều trị bằng acyclovir để dự phòng lan ra toàn thân (800 mg, uống 4 đến 5 lần một ngày, trong 7 ngày). Nên cấy tổn thương mụn nước nếu không biết nguyên nhân của nó và herpes đáp ứng tốt với liều thấp acyclovir. Nhiễm zoster toàn thân và những bệnh nhân có biểu hiện mắt phải được điều trị bằng acyclovir đường tĩnh mạch (10 mg/kg, 8 giờ một lần, trong 7-10 ngày), tốt hơn là bằng đường uống.

U mềm lây bệnh gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV cũng như các bệnh nhân tổn thương miễn dịch khác. Tổn thương này có chiều hướng lan ra toàn thân và nên được điều trị bằng dung dịch nitrogen bôi.

Tụ cầu là một nguyên nhân hay gây nên tổn thương da ở bệnh nhân nhiễm HIV. Đó thường là viêm nang, áp xe bề mặt (nhọt) hoặc chốc lở có bọng nước. Do nhiễm trùng huyết cũng đã xảy ra nên cần cố gắng điều trị những tổn thương này. Viêm da được điều trị ban đầu bằng clindamycin hoặc mupirocin bôi và bệnh nhân có thể điều trị bằng cách tắm bằng dung dịch chống vi khuẩn như chlorhexidin. Mupirocin nhỏ mũi sử dụng tốt đối với quần thể tụ cầu. Ở bệnh nhân nhiễm HIV có nhiễm khuẩn tụ cầu tái phát thì dùng mupirocin nhỏ mũi hàng tuần nên cân nhắc kết hợp với bôi tại chỗ và dùng kháng sinh toàn thân. Áp xe thường phải đặt ống dẫn lưu. Bệnh nhân cần được điều trị bằng kháng sinh chống tụ cầu như dicloxacillin 250-500 mg, uống 4 lần/ngày hoặc erythromycin 250 mg uống 4 lần/ngày (với rifampin 600 mg uống hàng ngày trong một ngày đối với nhiễm trùng tụ cầu ở mũi) đối với viêm nang lông nặng.

U mạch do vi khuẩn được mô tả ở bệnh nhân nhiễm HIV. Có hai nguyên nhân bao gồm *Bartonella henselae* và *Bartonella quintama*. Dịch tễ học của nhiễm khuẩn *B.henselae* cho thấy đây là bệnh lây truyền qua súc vật nuôi (mèo con). B.quintama có thể cư trú ở loài bọ chét. Biểu hiện phổ biến nhất là tổn thương da vùng mạch máu, màu hơi đỏ, nổi gồ lên có thể giống tổn thương sarcoma Kaposi. Sốt là biểu hiện phổ biến khi nhiễm khuẩn loại này: có thể gặp những tổn thương nội tạng như ở xương, hạch và gan. Điều trị bằng doxycyclin 100 mg uống 2 lần một ngày và erythromycin 250 mg uống 4 lần một ngày cho thấy có đáp ứng tốt. Điều trị kéo dài trong mười bốn ngày, đối với bệnh nhân nặng có tổn thương phủ tạng thì cần phải được điều trị trong một tháng.

Phần lớn ban nấm làm bệnh nhân khó chịu là do nấm da và candida. Những tổn thương này thường hay gặp ở vùng bẹn và có thể ở bất kỳ vị trí nào trên cơ thể. Ban do nấm nói chung đáp ứng tốt với bôi clotrimazol tại chỗ (1%, hai lần một ngày) hoặc ketoconazol (2%, hai lần một ngày).

Tổn thương sarcoma Kaposi có màu đỏ hoặc tía, phẳng hoặc nốt sần, nói chung không có màu xanh tía. Khi tổn thương không rõ ràng là u mạch do vi khuẩn thì nên sinh thiết da để chẩn đoán xác định. Những tổn thương da này có thể điều trị bằng tia xạ hoặc tiêm vinblastin vào tổn thương 0,001-0,002 mg trong 0,1 ml nước muối sinh lý. Tổn thương ác tính khác không cân xứng ở bệnh nhân AIDS bao gồm ung thư biểu mô tế bào đáy và tế bào vẩy.

Viêm tuyến bã cũng hay gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV. Những mảnh tổn thương của tuyến bã cho thấy có **Malasezzia furfur** (**Pityrosporum ovale**), gợi ý viêm tuyến bã là do loại nấm này, phù hợp với phân lập loại nấm này là dấu hiệu lâm sàng mà tuyến bã đáp ứng tốt với điều trị bằng mỡ clotrimazol 1% cũng như hydrocotison 1%.

Bệnh khô da cũng gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV với biểu hiện ngứa nhiều. Bệnh nhân có thể không có ban hoặc các lớp trầy da không đặc hiệu từ các mảnh tổn thương. Điều trị bằng chất làm mềm da (như kem hấp thụ) và thuốc rửa chống ngứa (như camphor 9,5% và menthol 0,5%).

Bệnh vẩy nến có thể rất nặng ở bệnh nhân nhiễm HIV. Liệu pháp quang học và etretinat (0,25-9,75mg/kg/ngày, uống chia liều) có thể dùng cho các trường hợp lâu khỏi khi đã được tư vấn của bác sỹ da liễu. Bởi vì bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch nên tránh dùng Methotrexat.

12. Biểu hiện ác tính liên quan đến HIV

Cho đến nay, có bốn loại ung thư được CDC đưa vào phân loại AIDS: sarcoma Kaposi, u lympho không Hodgkin, u lympho tiên phát ở não và ung thư cổ tử cung xâm nhập. Những nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng từ 1973 đến 1987, trong số những người độc thân ở San Francisco, thì nguy cơ của sarcoma Kaposi tăng hơn 5000 lần và nguy cơ bị u lympho không Hodgkin tăng gấp 10 lần. Sự gia tăng tỷ lệ mới mắc của bệnh lý ác tính có thể là do chức năng miễn dịch qua trung gian tế bào bị ảnh hưởng.

Sarcoma Kaposi vẫn là nguyên nhân phổ biến nhất của các biểu hiện ác tính liên quan đến HIV. Tổn thương sarcoma Kaposi có thể xuất hiện ở mọi nơi. Việc thăm khám kỹ lưỡng mắt, kết mạc, vành tai, vòm miệng, khe các ngón chân là bắt buộc để tìm ra những tổn thương kín tiềm ẩn. Ở những bệnh nhân có tổn thương da mức độ nhẹ thì tổn thương sarcoma Kaposi thường xuất hiện màu hơi đỏ tía, nốt sần hoặc dạng nốt. Những bệnh nhân có tổn thương da màu sẫm thì những tổn thương này xuất hiện màu nâu hơn. Ở miệng, tổn thương là các nốt sần vòm miệng, tổn thương lồi lên bề mặt lưỡi và lợi có thể nhìn thấy được. Tổn thương Kaposi có thể khó phân biệt với các tổn thương mạch máu khác như u mạch và u hạt có mủ. Khoảng 40% bệnh nhân bị sarcoma Kaposi da là có tổn thương nội tạng (ví dụ ở đường tiêu hóa, phổi). Khi viêm da tiến triển nhanh hoặc bệnh nội tạng thì tốt nhất là điều trị bằng liệu pháp hoá toàn thân. Thường sử dụng vincristin và vinblastin hàng tuần hoặc phối hợp với doxorubicin, blelomycin và vincristin. Alpha interferon có tác dụng chống lại sarcoma Kaposi và có thể có hiệu quả làm giảm các tổn thương này ở các bệnh nhân có CD4 cao và không có nhiễm khuẩn cơ hội. Tuy nhiên, thậm chí ngay cả ở bệnh nhân có dấu hiệu chủ quan như mệt mỏi, chán ăn thì kết quả điều trị sẽ hạn chế ngay từ đầu. Những tổn thương sarcoma Kaposi nhiều nơi ở chi dưới cùng với hạch dưới da cũng gay gặp. Điều trị tia xạ và các biện pháp duy trì (nâng cao chân và đi tất đàn hồi) cũng được thực hiện.

U lympho không Hodgkin ở những bệnh nhân nhiễm HIV có xu hướng xâm nhập. Biểu hiện ác tính thường do nguồn gốc tế bào B và có đặc điểm u lớn, lan toả. Trên 70% biểu hiện ác tính là tổn thương ngoài hạch.

Các bệnh nhân có u lympho ở não tiên phát được điều trị bằng tia xạ. Bệnh toàn thân được điều trị bằng hóa chất. Phác đồ điều trị là CHOP (cyclophosphamid, doxarybicin, vincristin, prednisolon) và phác đồ tương tự MBACOD (methotrexat, bleomucin, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin và dexamethason). Hóa chất nội tuỷ cũng được sử dụng để điều trị dự phòng

hoặc điều trị viêm màng não khi có. Yếu tố kích thích tế bào hạt (G-CSI; philgrastim) được dùng để điều trị duy trì bạch cầu.

Mặc dù bệnh Hodgkin không được đề cập trong định nghĩa AIDS của CDC nhưng các nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ mắc bệnh Hodgkin có liên quan đến nhiễm HIV tăng gấp năm lần so với bệnh Hodgkin đơn thuần. Người nhiễm HIV có bệnh Hodgkin thường có biến đổi hỗn hợp tế bào và mất thể trung gian lympho bào và chúng thường biểu hiện ở giai đoạn tiến triển của bệnh.

Ung thư tế bào vẩy và loạn sản ở hậu môn cũng cần được chú ý ở bệnh nhân HIV đồng tính luyến ái nam. Những tổn thương này thường có liên quan chặt chẽ đến những virus gây u nhú ở người (HPV). Trong khi nhiều người đàn ông nhiễm HIV cho biết họ có khối u ở hậu môn từ trước hoặc nhiều khối sùi có thể nhìn thấy được thì có một tỷ lệ có ý nghĩa nhiễm khuẩn HPV im lặng, làm tế bào học (sử dụng phết kinh papanicolaou) và phân tích ADN của HPV có thể dễ dàng thực hiện trên các mẫu bệnh phẩm lấy từ hậu môn. Mặc dù vẫn còn có nhiều vấn đề chưa được biết rõ nhưng việc tăng tần số các biểu hiện trên và nguy cơ tiến triển từ loạn sản thành ung thư ở các bệnh nhân thay đổi miễn dịch đã gợi ý là nên làm phiến đồ tế bào học hậu môn hàng năm ở những người nhiễm HIV có quan hệ tình dục đường hậu môn.

HPV cũng đóng vai trò nguyên nhân của loạn sản cổ tử cung và ung thư cổ tử cung. Tỷ lệ mới mắc và diễn biến lâm sàng của bệnh lý cổ tử cung của nhiều phụ nữ nhiễm HIV sẽ được thảo luận dưới đây.

13. Biểu hiện phụ khoa

Nhiễm nấm âm đạo, loạn sản và ung thư cổ tử cung, bệnh lý viêm hố chậu phổ biến ở phụ nữ nhiễm HIV hơn so với phụ nữ không bị nhiễm HIV. Những biểu hiện này có xu hướng tiến triển nặng khi có kèm theo nhiễm HIV. Vì vậy những phụ nữ nhiễm HIV cần thường xuyên được khám phụ khoa. Nhiễm nấm âm đạo do candida có thể điều trị tại chỗ (xem chương 19). Tuy nhiên, ở phụ nữ nhiễm HIV thì nhiễm nấm âm đạo thường tái phát và diễn biến nặng nên cần được điều trị một cách hệ thống.

Tỷ lệ mới mắc loạn sản cổ tử cung ở phụ nữ nhiễm HIV là 40%. Vì những phát hiện như vậy, nên phụ nữ nhiễm HIV cần phải làm phết kinh cổ tử cung Papanicolaou sáu tháng một lần (một tháng một lần). Một số nhà lâm sàng khuyến cáo soi âm đạo, chụp cổ tử cung thường kỳ bởi vì ung thư dưới

biểu mô cổ tử cung có thể xảy ra mà phết cổ tử cung âm tính. Chỉ định sinh thiết tế bào nón cho những bệnh nhân có loạn sản cổ tử cung nặng.

Ung thư cổ tử cung xuất hiện và gây xâm lấn ở phụ nữ nhiễm HIV. Hầu hết nhiều phụ nữ nhiễm HIV bị ung thư cổ tử cung chết vì bệnh này trước so với bệnh AIDS. Bởi vì tính chất phổ biến và nặng nên ung thư cổ tử cung được thêm vào định nghĩa của CDC về AIDS năm 1993.

Trong khi bệnh viêm hố chậu phổ biến ở phụ nữ nhiễm HIV thì về mặt vi sinh học cũng giống như phụ nữ không nhiễm HIV. Hiện nay, phụ nữ nhiễm HIV có bệnh viêm vùng hố chậu cần được điều trị giống như phác đồ điều trị cho người không nhiễm HIV (xem chương 15 tập I). Tuy nhiên, liệu pháp điều trị bệnh nhân nội trú đã được khuyến cáo.

B. Xét nghiệm cận lâm sàng

Các xét nghiệm đặc hiệu để xác định kháng nguyên và kháng thể HIV (bảng 14-2). Sàng lọc huyết thanh được thực hiện bằng phản ứng ELISA. mẫu bệnh phẩm dương tính cần được khẳng định lại bằng một phương pháp khác (Ví dụ Western Blot). Tính nhạy cảm của test sàng lọc huyết thanh phải lớn hơn 99,5%. Tính đặc hiệu của kết quả dương tính bằng hai kỹ thuật khác nhau là 100% ngay cả ở những quần thể có nguy cơ thấp. Test sàng lọc huyết thanh có thể xảy ra dương tính giả do hàng loạt vấn đề sinh học bình thường hoặc kèm theo bệnh nhân hiện có tiêm vaccin cúm kết hợp bệnh lý khác như bệnh mô liên kết. Cần phải thường xuyên xác định bằng test khẳng định âm tính, kỹ thuật sinh học phân tử (phản ứng chuỗi khuyếch đại gen) cho thấy tỷ lệ mới mắc thấp (<1%) trong số những bệnh nhân nhiễm HIV trong vòng 36 tháng mà không tạo ra kháng thể. Tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân sẽ có kháng thể mà có thể xác định được bằng test sàng lọc trong vòng vài tháng sau khi nhiễm virus.

Nhiều kết quả xét nghiệm không đặc hiệu ở người nhiễm HIV bao gồm thiếu máu, giảm bạch cầu (đặc biệt giảm lympho) và giảm tiểu cầu phối hợp, giảm đa dòng gamaglobulin và tăng cholesterol máu. Dị ứng da cũng gặp phổ biến. Một vài dấu hiệu có giá trị tiên lượng và chỉ dẫn quyết định điều trị (bảng 14-2). Dấu hiệu được sử dụng nhiều nhất là số lượng tế bào CD4. Nếu tế bào này giảm, nguy cơ nhiễm trùng cơ hội xảy ra trong vòng 3-5 năm (hình 14-1).

Bảng 14-2. Các xét nghiệm nhiễm HIV

Xét nghiệm	Ý nghĩa
ELISA	Xét nghiệm sàng lọc nhiễm HIV. Độ nhạy cảm>99%, để tránh kết quả dương tính giả, cần phải xác định lại kết quả bằng thử nghiệm Western Blot
Western Blot	Xét nghiệm khẳng định nhiễm HIV. Độ đặc hiệu > 99, 99% khi kết hợp với Elisa. Không xác định khi nhiễm HIV sớm, nhiễm HIV 2, bệnh tự miễn, phụ nữ có thai, và hiện đang nhiễm độc tố uốn ván.
Công thức máu	Thiếu máu, hạ bạch cầu, hạ tiểu cầu hay gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển.
Số lượng CD4 tuyệt đối	Được sử dụng nhiều nhất để dự báo tiến triển của nhiễm HIV. Nguy cơ cao tiến triển thành AIDS với nhiễm khuẩn cơ hội hoặc ác tính khi CD4<200 tế bào/µL
%CD4	%có thể nhận thấy rõ hơn số lượng tế bào CD4. Nguy cơ cao tiến triển thành AIDS với nhiễm khuẩn cơ hội hoặc ác tính khi CD4<20%
Xét nghiệm nồng độ virus HIV	Xét nghiệm này đo được số lượng virus HIV đang sao chép. Liên quan đến tiến triển bệnh và việc đáp ứng thuốc kháng retrovirus.

Việc đếm tế bào CD4 cũng có nhiều hạn chế. Có sự thay đổi số lượng tế bào một cách đáng kể trong ngày (nói chung số lượng tế bào thấp hơn vào buổi sáng) và có thể giảm đi khi bị thêm bất cứ một bệnh khác. Vì vậy, khuynh hướng đếm tế bào quan trọng hơn mọi giá trị đơn độc. Do có sự khác nhau giữa các phòng xét nghiệm nên việc đếm tế bào cần được thực hiện tại phòng xét nghiệm giống nhau. Số lần đếm tế bào CD4 phụ thuộc vào tình trạng sức khoẻ bệnh nhân. Các bệnh nhân khi bắt đầu liệu pháp điều trị kháng retrovirus có CD4 cao hơn đáng kể ngưỡng CD4=500 thì đếm CD4 sáu tháng một lần. Còn những bệnh nhân có CD4 gần khác dưới 500 tế bào / µL thì đếm CD4 ba tháng một lần. Việc đếm CD4 rất cần thiết để đánh giá hiệu quả liệu pháp phòng chống retrovirus và bắt đầu điều trị dự phòng Pneumocystis carinii khi CD4 xuống dưới 200 tế bào/ µL. Một số nghiên cứu cho thấy % tế bào CD4 là chỉ số có giá trị hơn so với số lượng tuyệt đối để tiên lượng bệnh nhân bởi vì % tế bào CD4 không phụ thuộc vào việc tính toán. Trong khi đếm tế bào CD4 chỉ đánh giá rối loạn chức năng miễn dịch,

mà nó không đánh giá được hoạt động của virus HIV đang nhân lên như thế nào trong cơ thể. Kẽ hở của khả năng đánh giá sự nhân lên của virus được bổ sung bằng kỹ thuật đo nồng độ virus. Kỹ thuật này sẽ được thảo luận sâu hơn trong phần điều trị kháng retrovirus.

Chẩn đoán phân biệt

Nhiễm HIV có thể hơi giống hàng loạt các bệnh khác. Chẩn đoán phân biệt đặc hiệu phụ thuộc vào loại biểu hiện triệu chứng. Bệnh nhân có biểu hiện toàn thân như giảm cân và sốt cần chẩn đoán phân biệt như: ung thư, nhiễm khuẩn mạn tính như lao, viêm nội tâm mạc và bệnh nội tiết như cường giáp. Khi có biểu hiện phổi là chính thì cần phải cân nhắc xem bệnh nhân có bị nhiễm khuẩn ở phổi cấp hay mạn tính cũng như các nguyên nhân khác như thâm nhiễm khoảng kẽ lan toả. Khi có biểu hiện hệ thống thần kinh như đau đầu và tăng tế bào lympho ở dịch não tủy thì cũng cần chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân khác gây viêm màng não mạn tính. Khi bệnh nhân có dấu hiệu ỉa chảy là chủ yếu thì cần phải xem xét các biểu hiện viêm ruột nhiễm khuẩn, loạn khuẩn do dùng kháng sinh, bệnh lý viêm vùng hố chậu và các biểu hiện kém hấp thu.

Phòng bệnh

A. Phòng bệnh tiên phát

Dự phòng tiên phát: vaccin vẫn là phương pháp tốt nhất, dự phòng nhiễm HIV sẽ phụ thuộc vào biện pháp ngăn ngừa có hiệu quả, đáng chú ý là hoạt động tình dục, người sử dụng ma tuý đường tĩnh mạch, sàng lọc các chế phẩm máu và các biện pháp kiểm soát khử trùng trong hoạt động y tế. Các thầy thuốc chăm sóc sức khoẻ ban đầu nên thường xuyên khai thác tiền sử quan hệ tình dục và đánh giá các yếu tố nguy cơ, khi có thì cần phải làm xét nghiệm HIV sàng lọc và phải tư vấn về HIV trước và sau khi làm xét nghiệm. Tư vấn trước xét nghiệm bao gồm cả việc xem xét các yếu tố nguy cơ của HIV và thảo luận các vấn đề về hoạt động tình dục an toàn và ý nghĩa của xét nghiệm HIV dương tính. Tư vấn sau xét nghiệm bao gồm cả việc xem xét tầm quan trọng của hoạt động tình dục an toàn. Đối với bệnh nhân có HIV dương tính, cần phải cung cấp những chỉ dẫn về dịch vụ sức khỏe tâm thần và dịch vụ y tế khi bệnh nhân có quan hệ tình dục với bạn tình và người dùng chung bơm kim tiêm. Nhiệm vụ của người thầy thuốc đối với người xét

nghiệm HIV âm tính là tư vấn để cho người này phòng tránh phơi nhiễm HIV. Bệnh nhân cũng nên được tư vấn không thay dịch cơ thể trừ khi họ có sự quan hệ một vợ một chồng trong thời gian dài với người kia được xét nghiệm tìm kháng thể HIV âm tính và thực hiện tình dục an toàn ít nhất trong sáu tháng kể từ khi làm xét nghiệm âm tính. Chỉ nên dùng bao cao su bằng nhựa có chất bôi trơn hoà tan trong nước. Mặc dù nonoxylnol-9 là một chất diệt tinh trùng, diệt HIV nhưng không thể khuyến cáo chắc chắn về thành phần của chất nhờn có thể gây ra loét sinh dục tạo điều kiện thuận lợi để lây truyền HIV. Cần nói cho bệnh nhân rằng sử dụng bao cao su không phải đạt hiệu quả phòng lây nhiễm 100%. Họ cần phải có thói quen sử dụng thường xuyên bao cao su, đặc biệt khuyên họ khi sử dụng bao cao su nên để khoảng trống ở đầu bao cao su để chứa tinh trùng, hoạt động tình dục có sử dụng bao cao su không nên cố gắng nếu dương vật chỉ cương lên một phần, người đàn ông nên giữ phần chính của bao cao su khi đút dương vật đề phòng tụt ra, không nên sử dụng lại bao cao su. Mặc dù quan hệ tình dục đường hậu môn là chủ yếu trong nhóm hoạt động tình dục nguy cơ cao lây truyền HIV, việc chuyển đổi huyết thanh HIV dương tính cũng được báo cáo khi có quan hệ tình dục đường miệng và âm đạo. Vì vậy, có thể sử dụng bao cao su trong quan hệ tình dục như vậy. Người phụ nữ cũng như người đàn ông nên hiểu sử dụng bao cao su như thế nào cũng như chắc chắn rằng bạn tình của họ cũng sử dụng bao cao su đúng cách.

Người tiêm chích ma tuý nên được cảnh báo không bao giờ được dùng chung kim tiêm hoặc thuốc gây nghiện paraphernalia. Khi kim tiêm vô trùng không có thì sát trùng kim tiêm để làm mất hoạt tính của HIV và nên sử dụng kim tiêm sạch. Nỗ lực hiện nay để sàng lọc máu và các chế phẩm máu làm nguy cơ lây truyền giảm xuống còn 1: 100000.

Tại bệnh viện, sự lo ngại về nhiễm khuẩn bệnh viện đã đưa ra những khuyến cáo thận trọng với các dịch cơ thể. Bao gồm sử dụng nghiêm ngặt găng tay khi tiếp xúc với các dịch cơ thể, ngoài ra phải dùng áo choàng, khẩu trang, kính bảo hộ đúng quy định để ngăn cản không bị bắn những giọt dịch. Những thông báo về sự lây truyền bệnh lao kháng thuốc khi làm công tác chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân cũng được coi là công việc kiểm soát nhiễm khuẩn. Tất cả các bệnh nhân bị ho ở phòng khám ngoại trú nên đeo khẩu trang. Những bệnh nhân nhiễm HIV đang nằm viện bị ho nên được cách ly tại phòng riêng cho đến khi hoàn thành các xét nghiệm đờm.

Những số liệu mô hình động vật gợi ý rằng có thể tạo ra được vaccin dự phòng nhưng các thử nghiệm lâm sàng ở người sử dụng gp 160 hoặc tiền thân của gp 120 cho thấy sự tạo ra kháng thể hoà tan ở phòng thí nghiệm nhưng không phân lập HIV và không thể bảo vệ được nhiễm khuẩn.

B. Dự phòng thứ phát

Trong giai đoạn trước khi có liệu pháp điều trị kháng retrovirus hiệu quả cao, những nghiên cứu thuần tập các ca bệnh cho thấy có khoảng 50% các bệnh nhân không được điều trị sẽ trở thành AIDS trong vòng 10 năm. Hiện nay, lĩnh vực điều trị có thể có triển vọng cải thiện tiên lượng bệnh. Có quá ít người được điều trị bằng liệu pháp này trước khi trở thành AIDS nhưng cũng đưa ra được số liệu tốt về tiến triển bệnh này. Vì vậy, việc làm giảm tỷ lệ mới mắc AIDS đã phản ánh việc điều trị HIV có hiệu quả và việc nỗ lực dự phòng HIV thành công đã được thông báo ở Mỹ. Có bằng chứng rõ ràng rằng can thiệp y học bằng điều trị kháng retrovirus và liệu pháp điều trị dự phòng nhiễm khuẩn cơ hội và nâng cao thời gian sống sót. Điều trị ngăn cản các bệnh nhiễm khuẩn như lao, giang mai là những bệnh có thể lây truyền sang người khác. Những khuyến cáo này được liệt kê tại bảng 14-3.

Do việc tăng sự nhiễm lao ở bệnh nhân nhiễm HIV nên tất cả các bệnh nhân nhiễm HIV nên được làm kiểm tra PPD (phản ứng Mantoux). Mặc dù dị ứng cũng hay gặp ở bệnh nhân AIDS, nhưng khả năng kết quả âm tính giả thường thấp hơn khi xét nghiệm này được làm ở giai đoạn sớm ở nhiễm khuẩn. Nếu xét nghiệm dương tính (xác định ở bệnh nhân nhiễm HIV có đường kính lớn hơn 5mm) thì cần chụp X quang phổi. Nếu trên phim bệnh nhân có hình ảnh thâm nhiễm ở bất kỳ vị trí nào đặc biệt có kèm theo hạch trung thất, nên gửi mẫu đờm để nhuộm. Những bệnh nhân có PPD dương tính nhưng xét nghiệm khác không chỉ rõ bệnh đang có hoạt tính thì nên điều trị bằng isoniazid (300mg/ngày), trong 9 tháng đến một năm tuỳ theo tuổi. Những phân tích gần đây cũng gợi ý những bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ cao bị nhiễm lao nên điều trị dự phòng bằng isoniazid bất kể phản ứng PPD thế nào. Có thể điều trị dự phòng cho cả bệnh nhân vô gia cư và người nghiện ma túy.

Bảng 14-3. Duy trì chăm sóc sức khỏe cho người nhiễm HIV

Đối với tất cả người nhiễm HIV
Đếm CD4 3-6 tháng/lần
Đo nồng độ virus 3-6 tháng/ lần và 3 tháng sau khi thay đổi điều trị
Cân nhắc liệu pháp điều trị kháng retrovirus
Làm phản ứng PPD để kiểm soát dị ứng
Dùng INH cho bệnh nhân có PPD dương tính và chụp phổi bình thường
Làm RPR hoặc VDRL (chẩn đoán giang mai)
IgG Toxoplasma trong huyết thanh
IgG Cytomegalovirus trong huyết thanh
Tiêm vaccin cúm
Tiêm vaccin viêm gan B cho bệnh nhân có kháng thể âm tính
Làm phiến đồ cổ tử cung 3-6 tháng một lần cho bệnh nhân nữ
Cân nhắc làm phiến đồ hậu môn để đánh giá về tế bào học bệnh nhân nam có hoạt động tình dục đường hậu môn
Đối với người nhiễm HIV có CD4 < 200 tế bào/ μL
Dự phòng viêm phổi do P. carinii (Xem bảng 14-6)
Đối với người nhiễm HIV có CD4 < 100 tế bào/ μL
Dự phòng M.avium
Cân nhắc dự phòng CMV

Bệnh nhân nhiễm HIV có nguy cơ cao bị giang mai và tiến triển giang mai tinh hoàn mặc dù điều trị đúng. Do chỉ có xét nghiệm có giá trị nhất để chẩn đoán giang mai là huyết thanh và do bệnh nhân nhiễm HIV có rối loạn về sản xuất kháng thể nên khó có thể giải thích về hiệu giá kháng thể. Về điểm khó khăn này còn thêm tình hình của bệnh nhân nhiễm HIV có nhiễm giang mai thứ phát và xét nghiệm huyết thanh âm tính. Ngoài ra, bệnh nhân nhiễm HIV có thể mất phản ứng FTA-ABS sau điều trị giang mai, đặc biệt nếu bệnh nhân có mức CD4 thấp. Vì vậy, ở quần thể này, xét nghiệm xoắn khuẩn không phản ứng không có vai trò trong tiền sử bị giang mai. Ngoài ra, sự tồn tại dai dẳng của xoắn khuẩn trong dịch não tủy sau một liều điều trị bằng penicillin sẽ có biểu hiện nhiễm giang mai thứ phát và tiên phát ở bệnh nhân HIV. Vì vậy, CDC khuyến cáo cách chẩn đoán tiến triển ở bệnh nhân HIV có phản ứng RPR hoặc VDRL lớn hơn một năm hoặc

không rõ thời gian. Tất cả các bệnh nhân như vậy nên được chọc dịch não tủy để đếm tế bào dịch não tuỷ và làm phản ứng VDRL. Nếu dịch não tuỷ bình thường thì điều trị bằng benzathin penicillin G 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp hàng tuần trong ba tuần và theo dõi hiệu giá kháng thể. Nếu có tăng lympho dịch não tủy và phản ứng VDRL dịch não tủy dương tính thì điều trị giang mai thần kinh bằng penicillin G 2-4 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch bốn giờ một lần, hoặc penicillin procain 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp hàng ngày, kết hợp với probenecid, 500 mg bốn lần trong ngày, trong mười ngày. Một số nhà lâm sàng đưa ra phương pháp ít hơn cho các bệnh nhân có hiệu giá thấp (nhỏ hơn 1: 8), có tiền sử điều trị giang mai và khám hiện tại các dấu hiệu giá kháng thể là bắt buộc, nếu như có quá trình này xảy ra. Sẽ thảo luận chi tiết hơn về chủ đề này ở chương 17.

Hiệu quả của vaccin chống phế cầu còn bàn cãi nhưng nó vẫn an toàn, người nhiễm HIV có thể dự phòng bằng vaccin này. Những bệnh nhân không có HBsAg hay kháng thể HBsAg thì nên tiêm vaccin viêm gan B. Vaccin sởi là vaccin sống, biểu hiện an toàn khi dùng cho bệnh nhân nhiễm HIV và nên sử dụng nếu bệnh nhân chưa bao giờ bị sởi hoặc được chủng vaccin tương tự.

Người nhiễm HIV nên được tư vấn về tình dục an toàn. Do nguy cơ lây truyền, họ cần có kiến thức dùng bao cao su khi quan hệ tình dục, kể cả quan hệ tình dục đường miệng. Người phụ nữ nhiễm HIV nên sử dụng vật ngăn cản bằng nhựa như là những chụp răng để dự phòng bạn tình có quan hệ tình dục trực tiếp đường miệng với dịch tiết âm đạo. Điều trị cai nghiện cần được khuyến cáo cho bệnh nhân sử dụng ma tuý. Họ cần có kiến thức để không ăn thịt hoặc trứng sống tránh nhiễm toxoplasma, campylobacter và salmonella. Do tác hại của các nguyên nhân ở người nhiễm HIV và hậu quả của nó nên nhiều người nhiễm HIV sẽ có lợi khi được tư vấn.

C. Nguy cơ lây nhiễm HIV của nhân viên y tế

Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy các vết kim đâm xảy ra phổ biến ở nhân viên y tế, đặc biệt trong số các nhân viên ngoại khoa thực hiện các thủ thuật can thiệp và các nhân viên bệnh viện không có kinh nghiệm. Những nỗ lực để giảm việc kim đâm nên tập trung để tránh kim đâm và bất cứ lúc nào khi thực hiện các thủ thuật can thiệp phải được kiểm soát. Nguy cơ lây truyền HIV do kim đâm bị nhiễm máu của bệnh nhân nhiễm HIV là khoảng 1:300. Nguy cơ do tiếp xúc niêm mạc thì quá thấp để tính đến.

Các nhân viên y tế có vết kim đâm cần được tư vấn và xét nghiệm HIV càng sớm càng tốt. Xét nghiệm HIV phải làm để xác định âm tính trước khi bị, đối bồi thường cho nhân viên y tế trong trường hợp chuyển đổi huyết thanh. Theo dõi và làm xét nghiệm thường xuyên vào tuần thứ sáu, tháng thứ ba và tháng thứ sáu.

Những nghiên cứu hồi cứu của CDC cho thấy rằng việc sử dụng zidovudin sau khi bị kim đâm sẽ làm giảm tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh 79%. Ngoài ra những số liệu từ các mô hình động vật cho thấy hiệu quả rõ ràng của zidovudin sử dụng ngay lập tức sau khi phơi nhiễm HIV. Vì vậy, cần được điều trị ngay bằng zidovudin (200 mg, uống 3 lần trong ngày) và lamivudin (150 mg, uống 2 lần một ngày). Những người được điều trị là những người có nguy cơ phơi nhiễm cao (vết đâm sâu), phơi nhiễm với bệnh nhân AIDS tiến triển nặng có nồng độ virus cao (ví dụ lớn hơn 50.000 bản sao chép/ml) hoặc phơi nhiễm với bệnh nhân kháng với liệu pháp điều trị kháng retrovirus, những người này cần được điều trị thêm chất ức chế protease cùng với liệu pháp điều trị trên (Ví dụ: indinavir 800 mg, uống ba lần một ngày). Liệu pháp điều trị được bắt đầu ngay sau khi phơi nhiễm và tiếp tục trong bốn tuần. Không may là vẫn có những trường hợp được thông báo chuyển đổi huyết thanh khi bị phơi nhiễm HIV ngoài đường tiêu hóa mặc dù đã được điều trị dự phòng bằng zidovudin. Cần tư vấn những chỉ dẫn an toàn tình dục.

D. Dự phòng sau phơi nhiễm cho người có quan hệ tình dục và sử dụng ma túy

Những thông tin của nghiên cứu hồi cứu cho thấy rằng liệu pháp điều trị kháng retrovirus làm giảm tỷ lệ chuyển đổi huyết thanh trong số các nhân viên y tế bị phơi nhiễm nghề nghiệp, một số chuyên gia đưa ra khuyến cáo điều trị kháng retrovirus cho người có phơi nhiễm trong quan hệ tình dục và dùng ma tuý. Trong khi không có số liệu chứng minh cho hiệu quả này, thì có sự giống nhau giữa đáp ứng miễn dịch phơi nhiễm qua đường dưới da và niêm mạc. Mục đích của dự phòng sau phơi nhiễm là giảm hoặc ngăn cản sự nhân lên của virus tại chỗ trước khi lan ra toàn thân. Như vậy, nhiễm khuẩn có thể không phát triển.

Việc lựa chọn thuốc kháng retrovirus và thời gian điều trị cũng giống như với phơi nhiễm nghề nghiệp, một số trường hợp có thể đến muộn hơn sau khi phơi nhiễm. Do khả năng thành công giảm đi theo thời gian kể từ khi phơi nhiễm HIV mà việc điều trị dự phòng không được khuyến cáo cho

Bảng 14-4. Điều trị nhiễm khuẩn cơ hội và ung thư do AIDS[1]

Nhiễm khuẩn hoặc ung thư	Điều trị	Biến chứng
Nhiễm khuẩn P carinii	Trimethoprim- sulfamethoxazole 15mg/kg/ngày (Dựa vào thanh phần trimethoprim) uống hoặc tiêm tĩnh mạch 14 - 21 ngày	Buồn nôn, hạ bạch cầu, thiếu máu, viêm gan, ban, hội chứng Steven - Johnson
	Pentamidin, 3 - 4mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch 14 - 21 ngày	Hạ huyết áp, hạ đường máu, thiếu máu, hạ bạch cầu, viêm tụy, viêm gan
	Trimethoprim 15mg/kg/ngày uống kết hợp với dapson 100mg/ngày uống, 14 - 21 ngày[3]	Buồn nôn, ban, thiếu máu tan huyết ở bệnh nhân thiếu hụt G6PD, methemoglobin huyết (hàng tuần mức độ<10% hemoglobin tổng số)
	Primaquin, 15 - 30mg/ngay uống và clindamycin, 600mg 8 giờ 1 lần uống, 14 - 21 ngày	Thiếu máu tan máu ở bệnh nhân thiếu hụt G6PD, methemoglobin huyết, hạ bạch cầu, viêm ruột
	Acvaquone, 750 mg uống 3 lần/ngày, 14 - 21 ngày	Ban, men gan tăng, thiếu máu, hạ bạch cầu
	Trimetrexate, 45mg/m^2 tiêm tĩnh mạch, 21 ngày (uống cùng leucovorin calcium) nếu dung nạp tất cả các phác đồ điều trị khác	Giảm bạch cầu, ban, viêm niêm mạc
Nhiễm khuẩn M.avium comple	Clarithromycin 500mg 2 lần/ngày, kết hợp với ethambutol 15mg/kg/ngày (Tối đa 1g) Có thể them rifabutin 300mg uống/ngày	Clarithromycin: Viêm gan, buồn nôn, ỉa chảy Ethambutol: viêm gan, viêm thần kinh thị giác Ban, viêm gan, viêm mạng mạch nhỏ
Bệnh do toxoplasma	Pyrimethamin, 100 - 200mg uống liều tấn công, sau đó 50 - 75mg/ngày phối hợp với sulfadiazin 4 - 6g uống chia làm 4 lần, và acid folic 10mg/ngày, 4 - 8 tuần, sau đó pyrimethamin 25 - 50mg/ngày kết hợp với clindamycin 2g/ngày, và acid folic cho đến khi có đáp ứng lâm sàng và chụp	Giảm bạch cầu, ban
Ulympho	Phối hợp hoá trị liệu (VD CHOP, M-BACOD[4], Có hoặc không có G-CSF hoặc GM-CSF)[5], bệnh hệ thống thần kinh trung ương: Điều trị tia xạ kết hợp dexamethasone chống phù não	Buồn nôn, nôn, hạ bạch cầu, thiếu máu, độc tính lên tim mạch (với doxorubicin)
Viêm màng não do cyptococcus	Amphotericin B 0,6mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch kết hợp hoặc không kết hợp với flucytosine 100mg/kg/ngày chia 4lần, 2 tuần, tiếp sau đó:	Sốt, thiếu máu, hạ kali, tăng u rê huyết
	Fluconazol 400mg uống/ngày, trong 4 tuần, sau đó 200 mg uống hàng ngày	Viêm gan

Nhiễm cytomegalovirus	Ganciclovir 10mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch chia 2 lần trong 10 ngày, sau đó 6mg/ngay, trong 5 ngày/tuần (giảm liều nếu suy thận), có thể sử dụng ganciclovir duy trì 1g uống với thức ăn nhiều chất béo 3 lần trong ngày	Giảm bạch cầu trung tính đặc biệt khi dùng với zidovudin
	Foscenet 60mg/kg tiêm tĩnh mạch 8 giờ/lần, trong 10 -14 ngày, sau đó 90mg/kg, 1 lần trong ngày (xem chức năng thận)	Buồn nôn, giảm kali,calci, phospho. ure
Nấm Candida nào hoặc nấm âm đạo tái phát	Fluconazol 100 - 200mg uống/ngày, trong 10 - 14 ngày Ketoconazol, 200mg, uống 2 lần trong ngày, trong 10 - 14 ngày	Viêm gan, tăng kháng thuốc imidazole Viêm gan, suy nhược thận, nhịp nhanh thất khi dùng terfenadin hoặc astemizol
Herpes simplex	Acyclovir, 200 mg 5 lần/ngày 7 - 10 ngày hoặc acyclovir 5mg/kg tiêm tĩnh mạch 8 giờ 1 lần đối với bệnh nhân nặng	Kháng Herpes simplex khi điều trị kéo dài
	Foscarnet 40mg/kg tiêm tĩnh mạch 8 giờ/lần cho đến khi khỏi và khi kháng acyclovir (Xem xét thay đổi chức năng thận)	Xem ở trên
Herpes zoster	Acyclovir, 800mg uống/4 hoặc 5 lần trong ngày, dùng 7 - 10 ngày. Acyclovir 10mg/kg tiêm tĩnh mạch 8 giờ/lần khi có tổn thương mắt, bệnh toàn thân thì 3 - 5 ngày sau đó dùng uống, tổng số ngày điều trị là 10 ngày.	Xem ở trên
	Foscarnet 40mg/kg tiêm tĩnh mạch 8 giờ/lần khi kháng acyclovir (Xem xét thay đổi chức năng thận)	Xem ở trên
	Famciolorvir 50mg uống 3lần/ngày	Đau đầu, buồn nôn
Sarcoma Kaposi (Giới hạn trong tổn thương da)	Vinblastin tiêm nơi tổn thương	Viêm, đau tại nơi tiêm
Bệnh da xâm lấn	Hoá trị liệu toàn thân (VD: Liposomally viêm nang mềm có doxorubicin). Alpha interferon (cho bệnh nhân CD4>200 tế bào/µL: không có triệu chứng toàn thân) Tia xạ.	Giảm sinh tuỷ, viêm dây thần kinh ngoại vi, hội chứng giả cúm
Bệnh nội tạng (như: bệnh phổi)	Phối hợp hoá trị liệu (daunorubicin, bleomycin, vinblastin)	Ức chế tuỷ xương, độc tính lên tim, sốt

1. Điều trị nhiễm khuẩn lao (Mycobacterium tubercolosis), xem chương 16.
2. Nhiễm khuẩn P. carinii từ mức độ vừa đến nặng (oxy bão hòa 90%) nên dùng corticosteroid trong những trường hợp điều trị đặc biệt. Prednisolon liều 40mg, 2 lần/ngày trong 5 ngày, sau đó mỗi ngày 40mg trong 5 ngày, nối tiếp mỗi ngày 20mg trong suốt quá trình điều trị.
3. Khi sử dụng dapson, phải kiểm tra men G6PD ở những bệnh nhân Phi - Mỹ và người gốc Địa Trung Hải.
4. CHOP = cyclophosphamid, doxorubicin, vicnristin (ancovin) và prednison.

   M-BACOD dạng biến đổi = methotrexat, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamid, vincristin (oncovin) và dexamethason.
5. G-CSF = yếu tố kích thích dòng tế bào hạt (filgrastim)

GM - CSF = yếu tố kích thích dòng tế bào hạt đại thực bào (sargramostim)

nhiều trường hợp đến sau 72 giờ. Thêm nữa, do các vấn đề tâm lý bao gồm dự phòng sau phơi nhiễm do quan hệ tình dục và sử dụng ma tuý là vấn đề phức tạp, cho nên đối với những trường hợp này nên tập trung vào vấn đề dự phòng phơi nhiễm tiếp về sau.

E. Dự phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con

Thử nghiệm ở nhiều nơi đã cho thấy khi sử dụng zidovudin cho phụ nữ nhiễm HIV khi mang thai, khi chuyển dạ, khi đẻ và sau đó cho con của họ thì tỷ lây truyền HIV từ mẹ sang con giảm tới 2/3. Vì lý do này mà tất cả các bà mẹ có thai đều được làm xét nghiệm HIV. Ít nhất, những bà mẹ bị nhiễm HIV nên được bắt đầu điều trị zidovudin vào ba tháng giữa của thời kỳ thai nghén. Nhiều nhà sản khoa đã đưa ra khuyến cáo phối hợp điều trị kháng retrovirus, đặc biệt nếu có nghi ngờ kháng zidovudin. Những người phụ nữ có thai nhiễm HIV được điều trị kháng retrovirus là những người phụ nữ được khám vào ba tháng đầu phải được tư vấn về lợi ích và nguy cơ tiềm tàng cho điều trị thai nhi trong ba tháng đầu. Do sức khỏe của người mẹ ảnh hưởng đến sức khỏe của con nên vấn đề tiếp tục điều trị cần được cân nhắc. Bởi vì có khoảng một nửa số nhiễm khuẩn từ thời kỳ bào thai không liên quan đến việc người mẹ cho con bú sữa, xảy ra trước và trong khi sinh, do đó liệu pháp điều trị kháng retrovirus nên được thực hiện bất cứ khi nào thậm chí nếu bệnh nhân không bắt đầu điều trị ở ba tháng giữa. Bú sữa mẹ có thể tăng tỷ lệ lây truyền đến 20-30% và nên tránh cho con bú.

Điều trị

Điều trị nhiễm HIV được phân chia thành bốn loại điều trị:

- Điều trị nhiễm khuẩn cơ hội và bệnh lý ác tính
- Điều trị kháng retrovirus
- Điều trị bằng các yếu tố kích thích tạo hồng cầu
- Dự phòng các nhiễm khuẩn cơ hội

Các phác đồ điều trị thử nghiệm cho người nhiễm HIV thay đổi không ngừng. Các nhà lâm sàng cần cập nhật thông tin điều trị thử nghiệm bằng cách liên hệ với cơ quan thông tin các thử nghiệm lâm sàng AIDS (ACTIS), 800-TRIALS-A (Tiếng Anh và tiếng Tây Ban Nha); đường dây nóng quốc gia về AIDS, 800-342-AIDS (Tiếng Anh), 800-344-SIDA (Tiếng Tây Ban Nha) và 800-AIDS-TTY (cho người khiếm thính).

A. Điều trị nhiễm khuẩn cơ hội và bệnh lý ác tính

Điều trị nhiễm khuẩn cơ hội hay gặp và ung thư được trình bày chi tiết ở bảng 14-4. Nói chung, bệnh nhân AIDS cần được kéo dài liệu pháp điều trị, bao gồm kéo dài đối với toxoplasma, nấm cryptococcus và viêm võng mạc do CMV. Có thể ngừng điều trị đối với một số bệnh nhân chắc chắn có sự cải thiện miễn dịch khi điều trị kháng retrovirus hiệu quả cao nhưng tiêu chuẩn cho việc dùng thuốc này vẫn chưa được thống nhất. Vấn đề lo ngại về sự kháng thuốc hay gặp ở một số bệnh nhân nhiễm HIV. (Ví dụ acyclovir, kháng virus herpes) hơn so với người có hệ thống miễn dịch bình thường. Thêm nữa, ở bệnh nhân nhiễm HIV tăng tỷ lệ bị tác dụng phụ của thuốc như trimethoprim-sulfamethoxazol.

Điều trị bệnh nhân bị nhiễm khuẩn cơ hội tái phát có thể khó khăn. Ví dụ bệnh nhân bị nhiễm khuẩn P. carinii lần hai hoặc lần ba có thể có phản ứng dị ứng với thuốc điều trị và có hiệu quả khi nhiễm lần một. Nhưng may mắn thay, có nhiều loại thuốc thay thế có giá trị để điều trị nhiễm khuẩn P. carinii. Trimethoprim kết hợp với dapson và primaquin thường dung nạp tốt ở bệnh nhân mà trước đó bị dị ứng với trimethoprim-sulfamethoxazol và tiêm tĩnh mạch pentamidin. Hướng tốt là những bệnh nhân nhiễm P.carinii lần hai mà được điều trị dự phòng sẽ có khuynh hướng bệnh nhẹ hơn.

Phác đồ điều trị thay thế được thiết lập rất tốt cho hầu hết các bệnh nhân AIDS có nhiễm khuẩn cơ hội: amphotericin B hoặc fluconazol để điều trị viêm màng não do cryptococcus và sulfadiazin hoặc clindamycin kết hợp với pyrimethamin điều trị toxoplasma.

Corticoid mặc dù về mặt khái niệm thì dường như nên tránh liệu pháp điều trị bằng corticosteroid đối với bệnh nhân nhiễm HIV, tuy nhiên steroid được sử dụng để cải thiện tình trạng bệnh nhân bị nhiễm Pneumocystis carinii từ mức độ trung bình đến nặng (bão hoà oxy <90%, áp lực oxy <65 mm Hg), được dùng trong vòng 72 giờ sau khi chẩn đoán. Cơ chế của tác dụng có lẽ là do giảm viêm phế nang.

Bảng 14-5. Điều trị kháng retrovirus

Thuốc	Liều	Tác dụng phụ hay gặp	Theo dõi	Giá[1] (dola/mg)	Giá/tháng (dola)
Đồng dạng của nucleosid zidovudin (AZT)(Retrovir)	500 - 600mg uống/ngày, chia 2-3 lần	Thiếu máu, hạ bạch cầu trung tính, nôn, mệt, đau đầu, mất ngủ, bệnh cơ	Công thức máu và xét nghiệm khác (3 tháng 1 lần khi ổn định)	1,59/100	286,20
Didanosin (ddI) (Videx)	12 - 300mg uống 2 lần/ngày (viên nén)	Bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, khô miệng, viêm gan	Công thức máu và xét nghiệm khác, men gan, K^+, men tụy, triglyxerit, những câu hỏi về thần kinh 2 tháng 1 lần	2,32/150 3,87/250 mg bột	139,20
Zalcitabin (ddC) (Hivid)	0,375 - 0,750mg uống 3 lần trong ngày	Bệnh thần kinh ngoại biên, loét áptơ, viêm gan	Những câu hỏi về thần kinh 2 tháng/lần, men gan	2,29/75	206,10
Stavudin (d4T) (Zerit)	40mg uống 2 lần 1 ngày	Bệnh thần kinh ngoại biên, viêm tụy, viêm gan	Những câu hỏi về thần kinh 2 tháng/lần, men gan	4,23/40	253,80
Lamivudin (3 TC) (Epivir)	150mg uống 2lần/ngày	Ban, bệnh thần kinh ngoại biên	Không theo dõi thêm	3,84/150	240,40
Ức chế protease Saquinavir (Invirase)	600mg 3 lần 1 ngày	Rối loạn tiêu hoá, đau đầu	Không theo dõi thêm	2,12/200	572,40
Ritonavir (Norvir)	600mg uống 2 lần/ngày 400mg uống 2 lần/ngày Phối hợp một ức chế Protease khác	Rối loạn tiêu hoá, dị cảm	Men gan, CK, acid uric, triglyxerit, 2 tháng/lần	1,86/100	669,60
Indinavir (Crixivan)	800mg uống 3 lần/ngày	Sỏi thận	Men gan, bilirubin 2 tháng/lần	1,25/200 2,50/400	450,00
Nelfinavir (Veracept)	750mg uống 3 lần/ngày	Ỉa chảy	Không theo dõi thêm	2,06/250	556,20
Ức chế men sao chép ngược không phải nucleosid (NNRTIs)			Không theo dõi thêm	4,13/200	247,80
Nervirapin (Vinamune)	200mg uống hàng ngày, trong 2 tuần sau 200mg uống 2 lần/ngày	Ban			
Delavirdin (Rescriptor)	400mg uống 3 lần/ngày	Ban	Không theo dõi thêm	0,61/100mg	219,60

[1] Giá cho 30 ngày điều trị giá bán (giá bán buôn trung bình) cho 1 liều được chỉ định. Trích Drug Topics Red Book, tháng 3, 1998, tập 17 số 3

B. Liệu pháp điều trị kháng retrovirus

Tác dụng của các thuốc dùng đơn độc hay phối hợp ức chế sự sao chép của HIV (bảng 14-5) có ảnh hưởng rõ ràng lên tiến triển tự nhiên của nhiễm HIV. Các bệnh nhân đạt được kết quả tốt ức chế virus HIV có tình trạng ổn định hoặc cải thiện được diễn biến lâm sàng do khôi phục miễn dịch từng phần và giảm được các biến chứng của suy giảm miễn dịch. Những khái niệm về thời điểm quyết định điều trị như vậy có nhiều thay đổi đáng kể. Việc nhận biết sự tiếp tục nhân lên của virus trong giai đoạn nhiễm HIV sớm và nguy cơ tiến triển của các bệnh nhân thậm chí ARN ở mức thấp thúc đẩy ý tưởng điều trị các bệnh nhân nhiễm HIV bằng liệu pháp điều trị kháng retrovirus ngay cả nếu việc đếm CD4 được duy trì. Mặc dù hiệu quả lâu dài của chiến lược điều trị vẫn chưa được chứng minh nhưng có thể chấp nhận để điều trị liệu pháp kháng retrovirus ngay cho tất cả các bệnh nhân trừ bệnh nhân có nguy cơ thấp nhất tiến triển bệnh (ví dụ tế bào CD4 bình thường hoặc không đo được nồng độ virus). Một khi quyết định bắt đầu điều trị cần chỉ dẫn một vài nguyên tắc quan trọng. Đầu tiên, do virus HIV gây kháng thuốc với hầu hết các thuốc kháng retrovirus nên mục đích chính của điều trị là làm suy yếu toàn bộ quá trình sao chép của virus và được đánh giá bằng cách đo nồng độ virus trong huyết thanh mà có biểu hiện tương quan với hiệu quả kháng retrovirus. Để đạt được việc virus không tiếp tục sao chép và kiểm soát được virus trong thời gian tiếp theo thì cần phải phối hợp điều trị và tránh dùng phối hợp ngăn chặn cục bộ như là liệu pháp nucleosid kép. Tương tự như vậy, nếu có ngộ độc xảy ra thì tốt nhất là ngừng điều trị hơn là giảm liều. Tiêu chuẩn điều trị hiện nay là sử dụng ít nhất ba loại thuốc. Vì số lượng thuốc và khả năng phối hợp thuốc bị hạn chế và có hiện tượng kháng thuốc xảy ra, có thể gây ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị, do đó bệnh nhân phải sẵn sàng chịu đựng nhiều vấn đề phức tạp, chi phí và các độc tính của thuốc và cần phải tư vấn nghiêm túc cho bệnh nhân về tầm quan trọng của sự tuân thủ nghiêm ngặt chế độ điều trị.

Theo dõi điều trị kháng retrovirus có hai mục tiêu. Đánh giá xét nghiệm về độc tính của thuốc phụ thuộc vào loại thuốc khi phối hợp, nhưng nói chung nên theo dõi đánh giá 2-3 tháng một lần khi bệnh nhân đang điều trị ổn định. Vấn đề thứ hai cần theo dõi là đo các dấu hiệu đánh giá hiệu quả điều trị đều đặn. Cần phải đếm tế bào CD4 và nồng độ virus HIV ba tháng một lần sau khi bắt đầu điều trị và về sau theo dõi 4-6 tháng một lần nếu bệnh nhân ổn định về lâm sàng. Lý do thay đổi phác đồ điều trị kháng

retrovirus bao gồm phản ứng phụ, không dung nạp, diễn biến lâm sàng, tiếp tục suy giảm miễn dịch phản ánh bằng sự giảm tế bào CD4. Mặc dù sự phản ánh về nồng độ virus đưa ra chỉ định thay đổi phác đồ điều trị, nhưng những thông số chính xác không phải lúc nào cũng được thực hiện và nhiều bệnh nhân có cải thiện tiến bộ về lâm sàng nhưng có thể tăng nồng độ virus. Khi liệu pháp điều trị thay đổi, các nhà lâm sàng cố gắng bắt đầu điều trị ít nhất bằng hai loại thuốc mà bệnh nhân chưa tiếp xúc.

Mặc dù sự phối hợp thuốc một cách lý tưởng có lẽ không xác định được, các lựa chọn chấp nhận có thể được hiểu là tốt hơn sau khi đánh giá các thuốc có hiệu quả. Các thuốc điều trị được chia làm ba nhóm chính:

- Nhóm nucleosid ức chế men sao chép ngược
- Nhóm không phải nucleosid ức chế sao chép ngược
- Nhóm ức chế protease

Bảng 14-6. Dự phòng viêm phổi do PCP

Thuốc	Liều	Tác dụng phụ	Hạn chế
Trimethoprimsulfamethoxazol	1 viên kép, 3 lần/tuần	Buồn nôn, hạ bạch cầu, thiếu máu, viêm gan, ban, hội chứng Steven-Johnson	Phản ứng quá nhạy cảm, nếu nhẹ có thể điều trị khôi
Dapson	50 - 100mg/ngày hoặc 100mg 2 - 3 lần/tuần	Thiếu máu, buồn nôn, thiếu máu tan huyết methemoglobin huyết	Hiệu quả không rõ. Kiểm tra G6PD trước khi điều trị, kiểm tra methemoglobin sau 1 tháng
Aerosolized pentamidin	300mg hàng tháng	Co thắt phế quản (trước đó điều trị thuốc giãn phế quản), hiếm khi viêm tuỵ.	Viêm phổi do PCP không điển hình, nhiễm PCP ngoài phổi, tràn khí màng phổi

1. Các đồng đẳng nucleotid và nucleosid

a. Zidovudin (còn gọi là azidothymidin; AZT)

Là thuốc chống virus HIV đầu tiên được chấp nhận và vẫn là thuốc quan trọng. Liều điều trị 300 mg, uống 2 lần/ngày. Sự phối hợp AZT và lamivudin 150 mg (Combivir) giúp thuận lợi cho bệnh nhân khi sử dụng cả hai thuốc này. Giá của zidovudin (với liều 600 mg/ngày) khoảng 270 USD/tháng. Liều cao của zidovudin (1000-2000 mg/ngày) cho thấy có hiệu quả đối với bệnh nhân nhiễm HIV có sa sút trí tuệ. Tác dụng phụ của zidovudin có thể xem

tại bảng 14-5. Khoảng 40% bệnh nhân có tác dụng phụ sẽ thuyên giảm đi sau sáu tuần điều trị. Tác dụng phụ hay gặp là thiếu máu và giảm bạch cầu. Biểu hiện này sẽ trầm trọng hơn khi kết hợp thêm các thuốc khác như ganciclovir, có thể gây suy tủy xương. Biểu hiện thiếu máu thường nhẹ, không đau có đặc tính thiếu máu hồng cầu to. Điều trị bằng vitamin B_{12} và bổ sung folat không đáp ứng. Một số ít bệnh nhân diễn biến nhanh tới bất sản hồng cầu. Độc tính lên tuỷ xương nói chung có thể hồi phục nếu ngừng thuốc. Yếu tố tạo hồng cầu (epoein alpha, liều bắt đầu 8000 đơn vị tiêm dưới da, ba lần/tuần) và G-CSF (filgrastim, với liều 300 mg tiêm dưới da, 1 đến 3 lần/tuần) có thể làm giảm tác dụng phụ trong trường hợp việc khả năng thay thuốc zidovudin hạn chế. Điều trị zidovudin lâu dài có thể có biến chứng cơ với biểu hiện suy kiệt, yếu cơ, hay gặp ở cơ tứ đầu.

Theo dõi bệnh nhân điều trị zidovudin phải làm công thức máu tiểu cầu và các tế bào khác- nên làm hai tháng sau khi bắt đầu điều trị và sau đó ba tháng làm công thức máu một lần. Kiểm tra creatinin phosphokinase sáu tháng một lần. Zidovudin có thể uống cùng với các thuốc khác trừ probenecid, vì nó kéo dài thời gian bán hủy của zidovudin. Khi điều trị kéo dài zidovudin với ganciclovir có thể gây ra những vấn đề phức tạp. Chỉ có 15% bệnh nhân khi điều trị phối hợp dung nạp thuốc mà không có độc tính lên hệ thống tế bào máu. Điều trị giảm bạch cầu có thể dùng G-CSF (filgrastim) thêm vào liệu trình điều trị, phương pháp khác là thay thế zidovudin.

b. Didanosin

Thuốc này cũng đã được chứng minh là có tác dụng chống virus một cách có ý nghĩa trong những thử nghiệm phác đồ đơn trị liệu sớm và bây giờ thuốc này được kết hợp chặt chẽ trong phác đồ phối hợp.

Cách dùng didanosin không thuận tiện vì thuốc này bị thoái hóa trong môi trường acid. Bệnh nhân cần phải uống thuốc khi dạ dày rỗng (một giờ trước hoặc sau bữa ăn 2-3 giờ). Thuốc này có hai dạng: viên bầu dục và đóng gói bột. Khi nhận được chất đệm đủ thì uống viên bầu dục thành hai lần và nhai hoặc hoà tan trong nước. Ỉa chảy (do sử dụng chất đệm) hay gặp khi dùng dạng bột.

Liều lượng của hai dạng này được tính theo cân nặng. Đối với người cân nặng 35-49 kg thì liều là 125 mg (viên) hoặc 167 mg (bột), hai lần một ngày. Không giống như zidovudin, didanosin không gây thiếu máu nhưng gây giảm

bạch cầu. Thuốc này cũng có thể liên quan đến viêm tụy. Tỷ lệ viêm tụy do didanosin là 5-10% và chết do viêm tụy là dưới 0,4%. Bệnh nhân có tiền sử viêm tụy có thể do dùng thuốc khác như trimethoprim-sulphamethoxazol và pentamidin tiêm tĩnh mạch. Bệnh nhân nên được khuyến cáo thận trọng khi uống rượu mà đang dùng didanosin. Các thầy thuốc nên hướng dẫn cho bệnh nhân biết về các triệu chứng viêm tụy và ngừng điều trị khi bệnh nhân đau bụng, nôn và buồn nôn đang dùng didanosin cho đến khi xác định bị viêm tụy. Các tác dụng phụ khác của didonosin liên quan đến liều dùng như đau dây thần kinh ngoại biên (15% bệnh nhân) và khô miệng. Suy gan tối cấp và rối loạn điện giải, bao gồm giảm kali, calci và magie huyết cũng gặp ở một số bệnh nhân dùng didanosin.

c. Zalcitabin

Zalcitabin có một số lợi điểm vì là thuốc chống virus có tác dụng. Thuốc không đắt, dễ dùng và không có tác dụng phụ lên hệ tạo máu. Liều của zalcitabin là khoảng 0,005-0,01 mg/kg uống 8 giờ một lần. Thuốc này có dạng viên với hàm lượng 0,375 mg và 0,75 mg.

Zalcitabin giống didanosin có thể gây viêm thần kinh ngoại vi. Thuốc này có thể gây loét Aptơ, ban và hiếm gặp viêm tụy.

d. Stavudin

Stavudin (d4T) được xem là thuốc kháng virus có hiệu quả. Tác dụng phụ là viêm thần kinh ngoại vi và hiếm hơn là viêm gan. Viêm tụy cũng gặp ở bệnh nhân dùng stavudin, nhưng cũng không có bằng chứng rõ ràng là nguyên nhân gây viêm tụy. Liều dùng là 40 mg uống 2 lần/ngày đối với bệnh nhân trên 70 kg.

e. Lamivudin

Lamivudin (3TC) là thuốc an toàn, dung nạp tốt và được coi là loại thuốc có hứa hẹn nhất khi sử dụng phối hợp với zidovudin hoặc stavudin. Kết quả phối hợp thuốc này sẽ làm giảm đáng kể sự sao chép của virus và tăng tế bào CD4 hơn so với phác đồ kết hợp thuốc nucleosid khác theo các nghiên cứu hiện nay. Zidovudin và lamivudin có tương tác qua lại là do zidovudin làm giảm sự đột biến kháng thuốc của zidovudin. Liều của lamivudin là 150 mg uống 2 lần/ngày.

f. Abacavir (công thức 1592)

Đây là một thuốc mới có hứa hẹn nhưng chưa được cấp giấy phép cho đến đầu năm 1998, tuy có hiệu quả dựa trên cơ sở sử dụng. Những số liệu ban đầu liều hàng ngày 600 mg gợi ý có tác dụng kháng retrovirus và đặc tính dược động học cho phép liều 2 lần một ngày.

Abacavir có tác dụng chống lại một số chủng HIV đã kháng với thuốc nucleosid khác. Độc tính chủ yếu là hội chứng tăng nhạy cảm gặp khoảng 5% có đặc điểm sốt và phát ban. Các bệnh nhân có biểu hiện này thì không nên dùng lại thuốc.

g. Adefovir (công thức PMEA)

Adephovir là thuốc nucleotid đầu tiên cũng được cấp giấy phép như một thuốc kháng retrovirus. Thuốc này cho thấy có tác dụng mức trung bình ở giai đoạn I và II của thử nghiệm lâm sàng, có thể dùng 2 lần/ngày, là thuốc có giá trị hiện nay về mặt cơ sở sử dụng đối với các bệnh nhân mà sự lựa chọn thuốc kháng retrovirus bị hạn chế do không dung nạp thuốc hoặc do điều trị thất bại.

2. Ức chế protease

Có 4 loại ức chế protease: saquinavir, ritonavir, indinavir và nelfinavir đã được phép sử dụng. Ức chế protease có tác dụng ngăn chặn một cách có hiệu lực sự sao chép của HIV cả in vitro và in vivo do đó nó luôn được sử dụng như là một thành phần của phác đồ điều trị phối hợp. Có thể sử dụng một hoặc hai thuốc thuộc nhóm này. Nếu chỉ có một loại ức chế protease được chọn là một thuốc trong phác đồ điều trị thì sự lựa chọn có tính khả thi có thể là indinavir, ritonavir hoặc nelfinavir.

Liều chuẩn của **indinavir** là 800 mg, uống 3 lần một ngày nhưng số liệu mới nhất cho thấy rằng có thể phân tổng liều thành hai liều trong ngày khi không dung nạp hoặc không có hiệu lực. Khuyến cáo không dùng indinavir cùng thức ăn mà uống với nước một giờ trước khi ăn hoặc sau khi ăn hai giờ. Khi dùng thuốc này, biểu hiện nôn và đau đầu là hay gặp. Tinh thể indinavir có mặt trong nước tiểu gần 40%. Thực tế lâm sàng cho thấy có khoảng 15% bệnh nhân dùng indinavir bị sỏi thận. Hiếm khi thấy các triệu chứng của đường tiết niệu dưới và suy thận cấp. Cần chỉ dẫn các bệnh nhân uống thuốc này ít nhất là 47 aoxơ (đơn vị đo lường = 28,35 g) dịch một ngày để

đảm bảo bù dịch đầy đủ, cố gắng tránh các biến chứng do thuốc. Nhưng nếu xuất hiện sỏi thận thì nên thay thế thuốc ức chế protease. Tăng bilirubin gián tiếp mức độ nhẹ có thể gặp ở bệnh nhân dùng indinavir nhưng biểu hiện này cũng không báo trước ngộ độc gan nặng hơn và cũng không có chỉ định để ngừng thuốc.

Nelfinavir có tác dụng kháng retrovirus kém hơn cả indinavir hoặc ritonavir nhưng có hiệu quả trong thời gian ngắn khi dùng phác đồ phối hợp. Thuốc này cũng cần thiết trong trường hợp có đột biến kháng các thuốc chủ yếu dẫn đến kháng thuốc nặng đối với indinavir hoặc ritonavir, tuy nhiên ý nghĩa lâm sàng của hiện tượng này cũng không được rõ ràng. Liều của nelfinavir là 750 mg, uống 3 lần/ngày và cách dùng thuốc này thuận tiện hơn indinavir vì có thể uống cùng với thức ăn. Mặt khác, kết quả ban đầu khi dùng 2 lần trong ngày tốt hơn dùng 3 lần trong ngày. Tác dụng phụ khi dùng nelfinavir là ỉa chảy, gặp ở khoảng 25% bệnh nhân và triệu chứng này có thể kiểm soát được ở phần lớn các bệnh nhân bằng cách dùng thuốc chống ỉa chảy.

Ritonavir là một ức chế protease có hiệu lực. Tác dụng của nó bị hạn chế do nó ức chế bằng con đường sắc tố tế bào P450 sẽ gây ra rất nhiều tương tác thuốc và tác dụng phụ là mệt mỏi, nôn và dị cảm khi dùng đủ liều 600 mg uống 2 lần trong ngày. Tuy nhiên, đặc tính về dược động học sẽ mạnh hơn khi phối hợp ritonavir đã giảm liều với saquinavir. Vì là thuốc đơn độc, trong công thức gốc của nó thì saquinavir có hạn chế khả năng sinh học, điều này rút ngắn hoạt động kháng retrovirus. Ritonavir làm giảm độ thanh thải của saquinavir ở gan, vì thế làm tăng cường tác dụng kháng retrovirus của saquinavir. Sự phối hợp thuốc cho thấy có tác dụng ngăn chặn một cách có hiệu quả virus HIV. Khi sử dụng phối hợp, liều của ritonavir giảm xuống còn 400 mg, uống 2 lần trong ngày. Độc tính của thuốc khi phối hợp sẽ được đánh giá bằng men gan aminotransferase. Vì vậy, cần phải theo dõi men gan thường xuyên, đặc biệt ở bệnh nhân có bệnh gan. Dạng viên nang mềm của saquinavir có tác dụng sinh học tốt hơn đang được nghiên cứu, do đó có sự phối hợp khác của các thuốc ức chế protease.

Amprenavir là thuốc thứ năm trong nhóm này, đang được xem xét để cấp giấy phép, nhưng thuốc này không biểu lộ tính chất dược động học duy nhất hoặc kiểu kháng thuốc khác với các thuốc ức chế protease thế hệ trước.

Do cơ chế chuyển hóa của các thuốc này phụ thuộc vào sắc tố tế bào (cytochrom) P450, các thuốc như rifabutin thuộc hệ thống này nên tránh

dùng cùng nhau. Vì có nhiều thuốc nên tránh dùng cùng với các thuốc này, các nhà lâm sàng nên tham vấn khi đưa ra sản phẩm này trước lúc kê đơn ritonavir, indinavir hoặc nelfinavir cùng với các thuốc khác.

Khi bất cứ thuốc ức chế protease nào sử dụng không đúng thì sẽ xuất hiện hiện tượng kháng thuốc nhanh. Vì lý do rất quan trọng này mà ta phải nhấn mạnh cho bệnh nhân về tầm quan trọng của sự tuân thủ phác đồ điều trị đã được kê đơn. Cần tư vấn cho bệnh nhân nếu như cảm thấy họ sẽ quên uống thuốc hoặc bỏ thuốc điều trị, do đó tốt nhất là không dùng thuốc ức chế protease. Không nên sử dụng ức chế protease đơn độc. Nói chung, bệnh nhân không nên tăng liều. Ngoài ritonavir có thể nên bắt đầu kế hoạch điều trị với liều tăng dần. Lý do là cơ thể chuyển hóa thuốc này chậm tại thời điểm bắt đầu điều trị, vì vậy liều đủ sẽ là quá liều trong giai đoạn đầu. Nhà sản xuất khuyến cáo cách dùng thuốc: 300 mg 2 lần/ngày, trong một ngày; 400 mg 2 lần/ngày, trong hai ngày; 500 mg 2 lần/ngày, trong hai ngày sau đó là 600 mg 2 lần/ngày, trong những ngày sau. Một số nhà lâm sàng đã làm chậm việc tăng dần liều, thậm chí kéo dài từ 10 ngày đến ba tuần, bắt đầu với liều 200 mg uống 2 lần/ngày, trong hai ngày.

3. Các thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleosid

Các thuốc ức chế men sao chép ngược tại các vị trí khác ngoài nucleosid và được mô tả dưới đây. Trong khi những thuốc này có tác dụng kháng retrovirus một cách hiệu quả thì sự kháng thuốc cũng xuất hiện nhanh, do đó quyết định sử dụng những thuốc này như một thành phần của phác đồ điều trị ngăn chặn virus hoàn chỉnh. Việc kháng một loại thuốc dự báo sẽ kháng tất cả các loại thuốc khác trong nhóm và sự kháng thuốc sẽ làm hạn chế đối với chế độ sinh hoạt của các bệnh nhân đã được tiếp xúc trước đó với bất kỳ loại thuốc nào thuộc nhóm này.

Hiện nay, có hai loại thuốc có tác dụng tốt là **nevirapin và delavirdin**. Cả hai đều cho thấy rõ tác dụng kháng retrovirus, được thể hiện rõ bằng cách đo ARN của HIV và sự đáp ứng của CD4. Các số liệu thử nghiệm lâm sàng biểu hiện lợi ích về mặt lâm sàng khi dùng phác đồ nucleosid kép. Liều tấn công của nevirapin là 200 mg, uống ngày 2 lần, nhưng liều ban đầu là 200 mg, ngày một lần để giảm biểu hiện ban. Khi dùng đủ liều có khoảng 40% bệnh nhân có biểu hiện ban bắt đầu ngay lập tức. Delavirdin với liều 400 mg, uống 3 lần/ngày. Tác dụng hay gặp cũng là ban, nhưng tỷ lệ mắc ít hơn so với nevirapin. Cả hai thuốc này có thể gây thay đổi độ thanh thải của thuốc ức chế protease mà những thuốc này đòi hỏi phải thay đổi liều nếu dùng cả hai nhóm thuốc.

Efavirenz (công thức DMP-266), là thuốc mới nhất trong nhóm này, đang được thử nghiệm lâm sàng và có thể được đưa ra dùng. Thuốc này nếu được cấp giấy phép thì sẽ là thuốc kháng retrovirus đầu tiên cho phép dùng liều 1 lần/ngày vì thời gian bán hủy kéo dài.

4. Phối hợp thuốc

Hiện nay có ít dữ liệu về sự cần thiết phải phối hợp thuốc từ tất cả các nhóm thuốc có giá trị để đạt được kết quả ngăn chặn virus HIV và chúng có liên quan đến hiệu quả lâm sàng. Chỉ có phối hợp thuốc mới làm giảm nồng độ virus tới 2-3 logs và cho phép ức chế ARN của virus HIV xuống dưới mức có thể phát hiện được, kéo dài hơn hai năm ở một số bệnh nhân. Số liệu từ các thử nghiệm lâm sàng, phác đồ điều trị tốt cho thấy đây là thuốc ức chế men sao chép ngược không phải nucleosid hoặc ức chế protease.

Tuy nhiên, phác đồ lý tưởng để điều trị ban đầu và điều trị sau đó cũng không xác định được. Vì vậy, các thầy thuốc và bệnh nhân (phải đối mặt) gặp phải những quyết định khó khăn khi lựa chọn liệu pháp điều trị.

Có một vài nguyên tắc chung cần chỉ dẫn để lựa chọn sự phối hợp thuốc: đầu tiên, phải có sự mong muốn điều trị và có hiệu quả về lâm sàng. Do không có số liệu các cách phối hợp nên vì thế cần phải biết rằng sự phối hợp thuốc được cân nhắc có hiệu quả theo nồng độ ARN của HIV trong những nghiên cứu ngắn hạn. Nguyên tắc thứ hai là ở một mức độ nào đó có thể thì những thuốc mà bệnh nhân chưa dùng sẽ tốt hơn những thuốc mà đã có đột biến kháng thuốc. Nguyên tắc thứ ba là độc tính các thuốc không nên xảy ra chồng chéo. Thứ tư là vấn đề chống chỉ định dùng thuốc hoặc các thuốc cần phải nhắc lại. Thứ năm là phác đồ điều trị không bao gồm các thuốc đối kháng về mặt virus học hoặc không tương hợp về tương tác thuốc. Cuối cùng là phác đồ điều trị phức hợp cao nên được dùng cho các bệnh nhân có khả năng gắn bó với yêu cầu nghiêm ngặt khi uống nhiều loại thuốc và được theo dõi chặt chẽ trong điều trị.

Những cách có thể không phối hợp nhóm không phải là nucleosid và ức chế protease, trong liệu pháp phối hợp thuốc được thảo luận dưới đây. Số điểm về liệu pháp phối hợp đã trở lên rõ ràng hơn. Đầu tiên, phối hợp hai nucleosid với một loại thuốc có thể có hiệu quả tốt nhất như: zidovudin + lamivudin, zidovudin + didanosin; stavudin + lamivudin và stavudin + didanosin. Trong những cặp đôi này, cả hai thuốc đều phải uống đủ liều. Sự

phối hợp muộn hơn không được coi là tương tác gây biểu hiện của hệ thần kinh mặc dù sử dụng cả hai loại thuốc sẽ gây ra tác dụng phụ. Trong thực tế, khi kết hợp lamivudin với didanosin không gây mức ngăn chặn virus HIV giống như kết hợp lamivudin với zidovudin hoặc stavudin. Cuối cùng cặp nucleosid zidovudin và stavudin có sự đối kháng nên không bao giờ sử dụng với nhau. Điều này do stavudin ức chế phosphoryl của zidovudin trong cơ chế chuyển hóa.

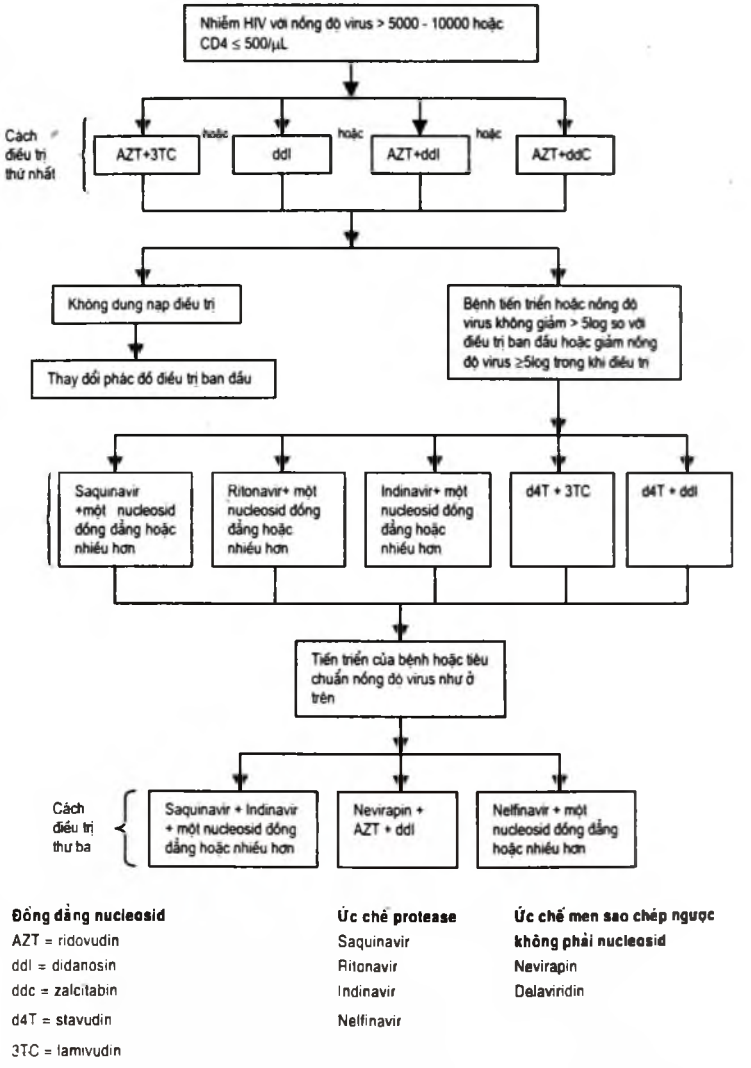
Hình 14-2. Phác hoạ những cách tiếp cận hiện nay của liệu pháp chống retrovirus ban đầu và thay đổi

C. Các yếu tố kích thích hệ tạo máu

Epoetin alpha (erythropoietin) được phép sử dụng cho bệnh nhân HIV có thiếu máu bao gồm cả thiếu máu thứ phát do sử dụng zidovudin. Điều này cho thấy đã giảm được sự cần thiết phải truyền máu. Thuốc này đắt, cần xác định mức erythropoein là thấp (dưới 500 mU/mL) trước khi bắt đầu điều trị

Liều bắt đầu là 8.000 đơn vị tiêm dưới da 3 lần/tuần. Nếu hematocrit 35-40%, có thể tăng liều đến 12.000 đơn vị, 4-6 tuần/lần và liều tối đa là 48.000 đơn vị/tuần. Tăng huyết áp là tác dụng phụ hay gặp nhất.

Yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt ở người (G-CSF - filgrastim) và yếu tố kích thích dòng đại thực bào và bạch cầu hạt (GM-CSF - sargramostim) có tác dụng làm tăng tế bào bạch cầu trung tính ở bệnh nhân nhiễm HIV. G-CSF tốt hơn vì có giả thuyết cho rằng G-CSF kích thích sự sao chép của HIV ở tế bào đơn nhân bị nhiễm. Trên bệnh nhân điều trị u lympho hoặc sarcoma Kaposi bằng hóa chất thì liều G-CSF tiêm dưới da hàng ngày khoảng 5 μg/kg (300 μg hoặc 480 μg/người tuỳ thuộc cân nặng), trong 5-7 ngày cho đến khi bạch cầu trung bình trên 1000/ μl.Yếu tố G-CSF có thể cũng đóng vai trò cải thiện việc hạ bạch cầu trung tính do tác dụng của các thuốc khác như zidovudin hoặc ganciclovir, khi mà không thay thế liệu pháp điều trị khác. Giá tiền của liệu pháp điều trị này gần 150USD/ngày, liều dùng phải được theo dõi chặt chẽ và giảm đến mức tối thiểu để đạt tới số lượng bạch cầu trung tính là 1000/ μl. Khi thuốc được dùng theo chỉ định, liệu pháp điều trị hóa chất gây độc tế bào thì dùng một hoặc hai liều 5 μg/kg, trong một tuần là đủ.



Hình 14-2. Tiếp cận điều trị kháng retrovirus

D. Điều trị dự phòng nhiễm khuẩn cơ hội

Bệnh nhân có tiền sử bị viêm phổi do P.carinii nên được điều trị dự phòng thứ phát. Các bệnh nhân có CD4 dưới 200 tế bào hoặc dưới 14%, hoặc sút cân hoặc nấm candida họng nên được điều trị dự phòng tiên phát.

Ba loại thuốc điều trị dự phòng là trimethoprim-sulfamethoxazol, pentamidin xịt khí và dapson (xem bảng 14-6). Trimethoprim-sulfamethoxazol không đắt và có hiệu quả. Gần đây có hai nghiên cứu so sánh dùng một lần/ngày viên kép trimethoprim-sulfamethoxazol so với pentamidin xịt khi để điều trị dự phòng tiên phát và dự phòng thứ phát viêm phổi do P.carinii. Các bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng trimethoprim-sulfamethoxazol thì ít bị viêm phổi do P.carinii hơn. Trong nghiên cứu dự phòng viêm phổi thứ phát thì nguy cơ tái phát viêm phổi do P. carinii giảm đi ba lần. Các nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng các bệnh nhân được dùng trimethoprim-sulfamethoxazol ít mắc các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn (ví dụ viêm phổi, viêm xoang) hơn là nhóm điều trị dự phòng bằng aerosolized pentamidin... đó là lý do khác để sử dụng trimethoprim-sulfamethoxazol thay thế aerosolized pentamidin. Khi dùng trimethoprim-sulfamethoxazol sẽ có một tỷ lệ cao bệnh nhân có tác dụng phụ (sốt, ban, nôn, buồn nôn) hơn so với aerosolized pentamidin. Vì thế trimethoprim-sulfamethoxazol (liều một viên kép/ngày, 3 lần/tuần) là thuốc được lựa chọn để điều trị dự phòng nếu thuốc dung nạp. Bệnh nhân có ban mức độ nhẹ thì có thể điều trị bằng diphenhydramin (25-50 mg, 4 giờ một lần). Tuy nhiên các thầy thuốc và bệnh nhân phải được xem cẩn thận về hội chứng Stevens-Johnson. Một số thầy thuốc cũng đang dùng phương pháp gây tê để điều trị phản ứng dị ứng. Theo báo cáo thì có khoảng 40% bệnh nhân thành công khi dùng phương pháp gây tê. Xịt khí pentamidin có ưu điểm là ít có tác dụng phụ nhưng nhược điểm là đắt (xấp xỉ 160 USD/tháng) và giảm hiệu quả ở đỉnh cũng như ngoại vi phổi. Có một số báo cáo đưa ra đã có nhiễm khuẩn P.carinii ngoài phổi được điều trị pentamidin xịt khí.

Pentamidin dạng xịt khí cũng gây tăng tỷ lệ tràn khí màng phổi ở bệnh nhân có tiền sử viêm phổi do Pneumocystis carinii.

Mặc dù dapson không được nghiên cứu rộng rãi, nhưng nó cũng được xem như là một loại thuốc dự phòng có hiệu quả mà ít tác dụng phụ. Giống như trimethoprim-sulfamethoxazol, dapson không đắt mà sẵn có và được dùng cho bệnh nhân dị ứng với trimethoprim-sulfamethoxazol. Trước khi

dùng dapson, các thầy thuốc cần xem xét sự thiếu hụt G6PD. Những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị thiếu máu tan huyết khi dùng dapson. Bệnh nhân dùng dapson cùng với didanosin thì nên uống dapson trước, uống didanosin ít nhất 2 giờ. Dapson không được hấp thụ tốt ở pH kiềm trong môi trường dạ dày tạo ra bởi các chất đệm của didanosin. Cuối cùng atovaquon cũng có thể là lựa chọn cho bệnh nhân không dung nạp các phương pháp điều trị khác.

Bệnh nhân nhiễm khuẩn do P.carinii khi đang ở chế độ điều trị dự phòng nên chuyển sang thuốc khác, hoặc sang chế độ điều trị phối hợp (như pentamidin dạng xịt khi + trimethoprim-sulfamethoxazol). Nhiễm trùng MAC gặp ở 1/3 bệnh nhân AIDS. Khi CD4 dưới 75-100 tế bào/ μL thì nên bắt đầu điều trị dự phòng bằng marcrolid. Clarithomycin (500 mg uống 2 lần/ngày) và azithromycin (1200 mg uống hàng tuần), cả hai cho thấy giảm được tỷ lệ bệnh toàn thân xấp xỉ 75%, và có tỷ lệ kháng thuốc thấp. Điều trị muộn hơn nói chung tốt nhất là dựa vào việc dễ dàng tuân thủ và giá cả. Điều trị kết hợp rifabutin sẽ làm tăng độc tính của chế độ điều trị này nhưng không tăng hiệu quả điều trị một cách có ý nghĩa và vì thế không được khuyến cáo. Khi dùng đơn độc thì rifabutin (300 mg uống/ngày) ít hiệu quả hơn mà lại nhiều độc tính hơn clarithomycin và azithromycin. Các thầy thuốc nên chắc chắn rằng bệnh nhân không nhiễm vi khuẩn lao bởi vì sẽ có sự kháng thuốc rifabutin và kháng chéo với rifabutin. Tương tự như vậy, các thầy thuốc nên cấy máu nếu bệnh nhân không có biểu hiện nhiễm MAC toàn thân. Tác dụng phụ hay gặp của clarithromycin và azithromycin là buồn nôn và ỉa chảy. Hai tác dụng phụ có thể bao gồm các men gan vì thế làm giảm tác dụng một số thuốc chuyển hoá qua gan.

Dự phòng lao bằng isoniazid, 300mg/ngày, trong 9 tháng đến 1 năm cho tất cả các bệnh nhân nhiễm HIV nếu phản ứng PPD dương tính (đối với bệnh nhân nhiễm HIV thì đường kính lớn hơn 5mm xác định là dương tính).

Dự phòng bệnh do toxoplasma đối với bệnh nhân có IgG toxoplasma trong huyết thanh. Trimethoprim-sulfamethoxazole (một viên kép/ngày) có tác dụng dự phòng tốt với toxoplasma. Có thể phối hợp với pyrimethamin 25 mg/ngày, 1 lần/tuần cộng thêm dapson, 100 mg/ngày.

Nhiễm cytomegalovirus hay gặp ở bệnh nhân nhiễm HIV giai đoạn cuối. Được phép uống ganciclovir để dự phòng cho bệnh nhân nhiễm HIV có CD4 dưới 50 tế bào/ μL. Tuy nhiên, do thuốc này có thể gây giảm bạch cầu trung

tính nên nó không được sử dụng rộng rãi. Các thầy thuốc nên làm xét nghiệm tìm IgG CMV. Bệnh nhân có IgG CMV âm tính không có nguy cơ tiến triển thành bệnh CMV. Một điều rất quan trọng là bệnh nhân có CMV IgG âm tính cũng có thể truyền máu có CMV âm tính nếu cần thiết. Do trên 99% bệnh nhân nam đồng tính luyến ái có IgG CMV, cho nên cũng cần cẩn thận khi làm xét nghiệm cho bệnh nhân đồng tính luyến ái nhiễm HIV.

Nấm cryptococcus, candida và bệnh nấm da cũng cần điều trị dự phòng. Một thử nghiệm điều trị dự phòng cho thấy giảm tỷ lệ mới mắc bệnh cryptococcus khi điều trị bằng fluconazol 200 mg uống/ngày, nhưng không có hiệu quả để giảm tử vong fluconazol (200 mg uống một tuần/lần) đã được chứng minh là dự phòng được nấm candida ở phụ nữ có CD4 dưới 300 tế bào/ μL. Ở những vùng có dịch nấm histoplasma và coccidioidomyces và thường sử dụng fluconazol hoặc itraconazol dự phòng có thể coi là chiến lược dự phòng có hiệu quả. Tuy nhiên, vấn đề xác định các bệnh nhân có nguy cơ cao nhất để đưa vào dự phòng còn khó khăn.

Do các bệnh nhân nhiễm HIV đang tiến triển rất dễ nhạy cảm với các tác nhân gây nhiễm khuẩn cơ hội nên sử dụng các thuốc có tác dụng chống lại nhiều nguyên nhân là có thể hình dung được. Ví dụ, khi dùng trimethoprim-sulfamethoxazol để chống lại bệnh do toxoplasma ở bệnh nhân thì cũng có tác dụng dự phòng viêm phổi P.carinii. Tương tự, clarithromycin và rifabutin có thể được dùng để dự phòng bệnh do cryptosporidia tiến triển.

Tiến triển và tiên lượng

Tỷ lệ tiến triển của bệnh có triệu chứng được xem xét lại dưới đây. Những dấu hiệu lâm sàng xuất hiện thì có một loạt hậu quả. Với sự tiến bộ trong điều trị, một số bệnh nhân được theo dõi cho thấy cuộc sống của họ kéo dài hơn sau khi được chẩn đoán AIDS. Điều này đã làm giảm số bệnh nhân chết do AIDS trên toàn quốc. CDC đã thông báo những trường hợp chết do AIDS giảm trên toàn quốc vào năm 1996 là 13% so với thời gian đầu của đại dịch AIDS. Tỷ lệ chết do AIDS giảm không đáng kể ở nhóm người tiêm chích ma túy (6%). Tỷ lệ chết giảm thực sự trong số các bệnh nhân nữ (3%) và giảm bệnh nhân lây truyền qua con đường quan hệ tình dục lưỡng giới (3%). Tỷ lệ tử vong ở đối tượng khác có thể do ít được tiếp cận với điều trị và dự phòng kém thành công trong nhóm nghiện chích ma túy, phụ nữ và người sử dụng ma tuý không tiêm chích có quan hệ tình dục đồng giới.

Bệnh do virus và rickettsia 15

BS. Maria E. Carlini; BS. Wayne X.Shandera
ThS. Nguyễn Văn Bằng

I. BỆNH DO VIRUS

Chương này sẽ trình bày nhóm virus herpes, các virus đã có vaccin phòng bệnh, những virus mà đặc điểm mô bệnh học là ở virus hệ thần kinh, virus đường hô hấp, virus phát ban, virus đường tiêu hóa, virus gây biểu hiện toàn thân, và những virus không xếp loại.

Virus viêm gan, virus gây u nhú (papilloma virus) và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) được lần lượt trình bày trong các chương 3, 14, và chương 5, 15 ở tập I.

Chẩn đoán lâm sàng

Một số virus gây bệnh như sởi, quai bị, thủy đậu có biểu hiện trên lâm sàng rất điển hình. Tuy nhiên nhiều trường hợp, bệnh cảnh lâm sàng không đặc hiệu mà chỉ thể hiện là có nhiễm virus. Ví dụ: virus quai bị, virus viêm màng mạch màng não tăng lympho bào hoặc một số loại virus đường tiêu hóa có thể gây ra viêm màng não vô khuẩn. Các triệu chứng ở đường hô hấp do nhiều loại virus là không thể phân biệt được như ban đỏ, sổ mũi với ít mủ và bệnh mô kẽ khi có viêm phổi. Phát ban là triệu chứng của nhiễm virus chứ không đặc hiệu cho từng virus.

Xác định virus thường chỉ cần khi lâm sàng không điển hình, giúp khám phá sự bùng nổ và giải thích các hội chứng nhầm lẫn. Thông thường, mỗi loại virus sẽ gây ra một loại bệnh, vì thế có thể chẩn đoán được như virus hợp bào đường hô hấp (RSV) gây viêm tiểu phế quản, virus á cúm gây viêm thanh quản. Các ví dụ về chẩn đoán nhanh đã được áp dụng trong việc xử trí bệnh nhân sẽ được trình bày trong chương này.

Chẩn đoán xét nghiệm

Có 3 kỹ thuật xét nghiệm cơ bản được dùng để chẩn đoán nhiễm virus. Xác định virus bằng cách nhuộm (như tiêu bản Tzanck không đặc hiệu cho

virus herpes), nuôi cấy tế bào (như nuôi cấy virus coxsackie trên chuột đang bú), phát hiện kháng thể (virus dại trên sinh thiết da), hoặc các kỹ thuật phân tử như phản ứng chuỗi polymerase (PCR). Phân lập virus từ những vị trí vô khuẩn của cơ thể (như dịch não tủy, phổi) hoặc từ tổn thương (mụn nước), ở những người không có suy giảm miễn dịch là rất có ý nghĩa cho chẩn đoán. Việc phân lập virus từ các vị trí hữu khuẩn (mũi, họng, phân) chỉ thể hiện là có nhiễm virus, còn biến đổi huyết thanh và thay đổi mô bệnh học mới giúp cho chẩn đoán.

A. Phương pháp dùng kính hiển vi

Các kỹ thuật kính hiển vi được dùng để quan sát tế bào, các dịch cơ thể, các mẫu bệnh phẩm lấy bằng sinh thiết hoặc chọc hút giúp tìm được virus hoặc những thay đổi về tế bào học đặc trưng cho một virus hoặc một nhóm virus (như tìm thấy tế bào khổng lồ đa nhân ở đáy tổn thương do virus herpes, quan sát được cấu trúc của rota virus bằng soi phân trên kính hiển vi điện tử.

Kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang thường sử dụng các kháng thể đơn dòng cũng giúp chẩn đoán nhanh một số kháng nguyên trong những tế bào bong vẩy như virus dại, thủy đậu, herpes simple, virus hợp bào hô hấp.

B. Phương pháp huyết thanh miễn dịch

Trong quá trình bị bệnh các kháng thể đặc hiệu của virus tăng lên, mặc dù thời gian và sự tăng của hiệu giá kháng thể phụ thuộc vào virus. Nếu hiệu giá kháng thể tăng từ 4 lần trở lên trong quá trình bệnh thì rất có giá trị trong chẩn đoán.

Tìm kháng thể một lần thường ít giá trị mà cần xét nghiệm kháng thể hai lần (ở giai đoạn cấp và khi hồi phục, thường cách nhau 2- 3 tuần).

Tìm kháng nguyên chỉ dùng cho một số loại virus (HBsAg, HCV, HIV), phát hiện sự hiện diện của virus trong quá trình mắc bệnh không cần tính đến thời gian bị bệnh hoặc đáp ứng của cơ thể.

C. Các kỹ thuật phân tử

Công nghệ phân tử đã cung cấp một số kỹ thuật như PCR và các thăm dò acid nhân. Những kỹ thuật này rất có giá trị trong phát hiện những virus gây bệnh mới (như virus viêm gan C, virus herpes gây ung thư Kaposi) cũng như trong xử trí bệnh nhân trong đó xác định số lượng virus hoạt động giúp

theo dõi diễn biến lâm sàng hoặc đáp ứng với điều trị. Tuy nhiên, không thể sao chụp được các kết quả giữa các phòng xét nghiệm.

Điều trị

Nhiều thuốc điều trị virus được sử dụng rộng rãi do sự bùng nổ của virus HIV (bảng 15- 1), nhưng nhiều virus còn chưa có thuốc điều trị đặc hiệu.

Để phòng bệnh do virus gây ra thì chủ yếu là dùng vaccin. Các vaccin sống hiện đang được sử dụng bao gồm vaccin phòng các bệnh do các loại virus như sởi, quai bị, Rubeon, bại liệt (vaccin Sabin), sốt vàng, thủy đậu, viêm não Nhật Bản B và trong tương lai gần là vaccin phòng Rota virus. Các loại vaccin bất hoạt để phòng các bệnh do virus như: bại liệt (vaccin Salk), viêm gan A, viêm gan B, virus hợp bào đường hô hấp (RSV). Dự phòng miễn dịch thụ động vẫn là phương pháp hàng đầu ngăn ngừa nhiễm virus dại, virus viêm gan A, viêm gan B, virus hợp bào đường hô hấp và virus thủy đậu ở những người suy giảm miễn dịch.

VIRUS HERPES GÂY BỆNH TRÊN NGƯỜI

Những virus này có cùng những đặc điểm quan trọng khi gây bệnh trên người. Có 8 loại virus herpes gây bệnh ở người đã được xác định, bao gồm: Herpes simplex virus HSV typ 1, HSV typ 2, virus zona (typ 3), virus Epstein - Barr gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng (typ 4), virus cự bào (cytomegalovirus typ 5), virus gây phát ban (typ 6), virus herpes gây bệnh ở người typ 7 (HHV- 7), virus herpes gây sarcoma Kaposi (HHV- 8) (xem chương 14).

Sơ nhiễm virus tiềm lâm sàng hay gặp hơn biểu hiện lâm sàng vì mỗi loại virus đều có giai đoạn tiềmtàng, đó là chung sống hòa bình với cơ thể con người. HSV và virus zona sống tiềm tàng tại hạch thần kinh cảm giác và khi các tổn thương tái hoạt động xuất hiện ở sự phân bố dây thần kinh cảm giác ngoại vi. Trong tình trạng cơ thể bị suy giảm miễn dịch do tia xạ, thuốc hoặc bệnh tật sự tái hoạt hóa virus gây tổn thương lan rộng đến các cơ quan nội tạng hoặc hệ thần kinh trung ương. Ở trẻ nhỏ và người suy giảm miễn dịch, bệnh có thể nặng và dẫn đến tử vong. Các virus herpes có khả nang làm biến đổi tế bào, khi nuôi cấy trong tổ chức và đi kèm với các bệnh ác tính như virus Epstein Barr gây u lympho Burkitt và carcinoma mũi hầu HHV 8 gây u lympho ở khoang của cơ thể.

1. VIRUS HERPES TYP 1 VÀ 2

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Bệnh có thể biểu hiện bằng viêm miệng đến liệt dây VII ngoại biên (liệt Bell) và viêm não.
- Thời gian ủ bệnh không rõ ràng vì virus sống tiềm tàng tại hạch thần kinh và tái hoạt hóa.
- Thường điều trị có kết quả bằng acyclovir.

Nhận định chung

Các virus herpes typ 1 và 2 chủ yếu gây tổn thương ở vùng miệng tiếp đến là vùng sinh dục. Tỷ lệ huyết thanh dương tính của cả hai nhóm này tăng theo lứa tuổi, riêng đối với typ 2 tăng theo hoạt động tình dục. Biểu hiện điển hình của bệnh là tái hoạt hóa và nhiều yếu tố thúc đẩy tình hoạt hóa trên lâm sàng chưa được biết rõ ràng

Biểu hiện lâm sàng

A. Bệnh ở da và niêm mạc

Virus herpes simplex typ 1 gây tổn thương nhiều ở miệng và khoang miệng (còn gọi là "herpes môi") nhưng cũng có một số ít viêm đầu ngón tay và bộ phận tiết niệu sinh dục. Những tổn thương phỏng nước điển hình sẽ tạo thành vết loét ẩm ướt sau vài ngày. Nếu không điều trị, tổn thương được biểu mô hóa sau 2- 3 tuần. Sơ nhiễm virus có thể không có triệu chứng. Những lần tái phát sau đó thường nhẹ hơn và tổn thương ít hơn, nhanh lành.

Virus herpes simplex typ 2, thường sống tiềm tàng ở hạch trước xương cùng, khi gây bệnh làm tổn thương nhiều ở đường sinh dục. Ở phụ nữ nhiễm virus lần đầu có thể gây viêm màng não vô khuẩn. Lây truyền không triệu chứng thường là phổ biến, đặc biệt là sau sơ nhiễm virus herpes typ 2 hoặc những lần tái phát có triệu chứng.

Chẩn đoán thường dựa trên lâm sàng nhưng nuôi cấy virus từ dịch của phỏng nước hay nhuộm kháng thể huỳnh quang trực tiếp từ tổ chức của tổn thương cũng có thể giúp chẩn đoán xác định.

B. Bệnh ở mắt

Virus herpes simplex có thể gây viêm giác mạc, viêm mi mắt và viêm kết

giác mạc. Viêm giác mạc thường là một bên, được chẩn đoán nhờ các vết loét tạo thành dải (loét giác mạc dạng đuôi gai), bắt màu khi nhuộm fluorescein. Thị lực giảm do các tổn thương lân cận giác mạc.

C. Nhiễm virus ở trẻ sơ sinh

Trong thời kỳ bào thai có thể nhiễm cả hai typ virus 1 và 2, gây ra những dị dạng bẩm sinh (to các cơ quan, chảy máu, dị dạng hệ thần kinh trung ương). Nhiễm herpes ở trẻ sơ sinh cũng có thể xảy ra do lây truyền từ bộ phận sinh dục của mẹ trong lúc sinh (thậm chí không hề có triệu chứng herpes ở bộ phận sinh dục của mẹ).

D. Viêm não, viêm màng não tái phát

Viêm não do herpes simplex biểu hiện các triệu chứng không đặc hiệu: tiền triệu giông cúm, tiếp theo là đau đầu, sốt, rối loạn hành vi, rối loạn ngôn ngữ và co giật cục bộ,toàn thân. Đặc điểm phân biệt là biểu hiện tổn thương thường ở thủy thái dương (thương tổn như một khối ở thùy thái dương trên CTscan, ổ động kinh ở thùy thái dương trên điện não đồ).

Phản ứng PCR tìm ADNcủaHSV trong dịch não tủy giúp phát hiện sớm viêm não do HSV. PCR nhanh chóng chuyển thành dương tính ở mẫu bệnh phẩm sinh thiết não. Nếu bệnh nhân không được điều trị và có biểu hiện của hôn mê thì tỷ lệ tử vong sẽ cao, những người sống sót sẽ để lại di chứng về thần kinh. Viêm màng não lympho lành tính tái phát chủ yếu lâ do HBV typ 2 gây ra.

E. Nhiễm virus rải rác toàn thân

Nhiễm HSV lẻ tẻ điển hình hay gặp do ức chế miễn dịch hoặc tiên phát hoặc do thầy thuốc gây ra như dùng steroid hoặc hiếm hơn là có thai. Trong trường hợp này không phải luôn luôn có tổn thương da.

F. Liệt Bell (liệt dây thần kinh VII ngoại vi)

Đã tìm thấy liệt dây thần kinh VII ngoại vi do HSV- 1.

G. Viêm thực quản

Viêm thực quản xảy ra do HSV- 1 ở bệnh nhân AIDS và được chẩn đoán bằng sinh thiết qua nội soi và nuôi cấy. Chẩn đoán phân biệt chủ yếu với viêm thực quản do virus cự bào, dựa vào kích thước và độ sâu của tổn thương, (tổn thương do HSV nhỏ hơn và sâu hơn).

Bảng 15-1. Thuốc điều trị nhiễm virus

Tên thuốc	Liều lượng	Phổ tác dụng	Lọc qua thận, lọc máu	Thấm vào dịch não tuỷ	Nhiễm độc
Acyclovir	Uống 200-800mg/lần, 5 lần/ngày; 250-500mg/m^2 da tiêm tĩnh mạch cứ 8 giờ một lần, trong 7 ngày	HSV	Có / Có	Có	Phản ứng độc thần kinh, rối loạn chức năng thận có hồi phục, các phản ứng tại chỗ
Amantadin	Uống 100mg/lần, ngày uống 2 lần (người già uống 100mg/ngày), trong 10 ngày	Influenza A	Có / Không	Có	Lú lẫn, triệu chứng dạ dày - ruột
Cidofovir	Tiêm tĩnh mạch 5mg/kg mỗi tuần trong 2 tuần, sau đó dùng cách tuần	V irus cự bào	Có / KXĐ	KXĐ	Giảm bạch cầu trung tính, suy thận, giảm nhãn áp
Delavirdin	400mg/lần, dùng 3 lần mỗi ngày	H IV-1	KXĐ / KXĐ	—	Nổi ban
Didanosin (ddI)	Uống 125-300mg/lần, ngày dùng 2 lần tuỳ vào trọng lượng cơ thể	H IV-1, H IV-2	Có (trung bình) /Ít	Có	Viêm tụy, bệnh lý thần kinh, ngộ độc magnesi ở người suy thận
Famciclovir	Uống 500mg/lần, ngày dùng 3 lần	VZV, ? HSV	Có / KXĐ	KXĐ	KXĐ
Foscarnet	Tiêm tĩnh mạch 20mg/kg, sau đó tiêm tĩnh mạch 120mg/kg cứ 8 giờ/lần trong 2 tuần, rồi duy trì tiêm tĩnh mạch 60mg/kg/ngày trong 5 ngày mỗi tuần.	Dùng cho virus cự bào, HSV kháng với ac¸clovir, VZV, HIV-1	Có / Có	Thay đổi	Độc với thận, loét đường sinh dục rối loạn calci
Ganciclovir	Tiêm TM liều 5mg/kg cứ 12 giờ/lần trong 14-21 ngày. Duy trì tiêm TM 3.75mg/kg/ngày, trong 5 ngày mỗi tuần	Virus cự bao	Có / Có	Có	Giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu và các tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương
Idoxuridin	Dùng bôi tại chỗ 0,1% cứ 1-2 giờ/lần, trong 3-5 ngày	Viêm giác mạc do HSV	—	—	Phản ứng tại chỗ
Indinavir	Uống 800mg/lần x 3 lần/ngày	HIV-1,?HIV-2	Rất ít / KXĐ	Xem ghi chú 1	Sỏi thận, tăng bilirubin, buồn nôn, nôn đau hạ sườn
Interferon alfa-2b	Tiêm dưới da 3-5 triệu đơn vị dùng 3 lần/tuần hoặc hàng ngày Tiêm nội tổn thương : 1 triệu đơn vị/0,1ml vào 5 mụn cóc, 3 lần mỗi tuần, trong 3 tuần	Virus viêm gan B, virus viêm gan C, virus gây u nhú (HPV)	Có / Có	—	Hội chứng giống cúm ức chế tuỷ, độc với thần kinh
Interferon alfa-n3	Dùng 0,05ml/một mụn cóc dùng 2 lần/tuần, trong 8 tuần	Virus gây u nhú	KXĐ/KXĐ	KXĐ	Phản ứng tại chỗ
Lamivudin (3TC)	12mg/kg/ngày	HIV-1,? HIV-2, virus viêm gan B	Có/KXĐ	Có	Nổi ban, đau đầu, mất ngủ
Nelfinavir	250mg/lần, dùng 3 lần/ngày	HIV-1,? HIV-2	Không /Không	Xem ghi chú 1	Ỉa chảy

Tên thuốc	Liều lượng	Phổ tác dụng	Lọc qua thận, lọc máu	Thấm vào dịch não tuỷ	Nhiễm độc
Nevirapin	Uống 200mg/ngày hoặc 2 lần/ngày	HIV-1	KXĐ / KXĐ	Có	Nổi ban, phản ứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, tăng aminotransferases
Ribavirin	Khí dung 1,1g/ngày pha loãng 20mg/ml trong suốt 12-18 giờ, dùng từ 3-7 ngày (xem phần liều dùng trong sốt Lassa).	Hợp bào đường hô hấp, virus cúm A, B nặng, sốt Lassa	Có / Không	Có	Thở có cử
Rimantadin	Uống 100mg/lần. Ngày dùng 2 lần	Virus cúm A	Có/Không	Có	Giống amantadin nhưng nhẹ hơn
Ritonavir	Dùng liều uống tăng dần từ 300mg, 2 lần/ngày cho tới 600mg x 3 lần/ngày (bảo quản lạnh)	HIV-1, ? HIV-2	Không/Không	Xem ghi chú 1	Dị cảm, buồn nôn, nôn, ỉa chảy, tăng triglycerid, tăng aminotransferase
Saquinavir	Uống 600mg/lần. Ngày dùng 3 lần. Uống trong khi ăn	HIV-1, HIV-2	Không/Không	Xem ghi chú 1	Buồn nôn, ỉa chảy
Stavudin (d4T)	40mg/lần. Ngày dùng 2 lần	HIV-1, ? HIV-2	Có (trung bình) / KXĐ	Có	Bệnh thần kinh, viêm tụy, các xét nghiệm chức năng gan tăng
Trifluridin	Dùng tại chỗ dung dịch 1%. Cứ 2 giờ nhỏ 1 lần tới 9 giọt/ngày	Viêm giác mạc do HSV	—	—	Phản ứng tại chỗ
Valacyclovir	Uống 1g/lần, ngày dùng 3 lần, dùng 7 ngày cho VZV Uống 500mg/lần, ngày dùng 2 lần cho HSV.	VZV_i? HSV	Có/ Rất ít	KXĐ	Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối hoặc hội chứng tan máu urê máu cao ở bệnh nhân AIDS
Vidarabin	Tiêm tĩnh mạch 15mg/kg/ngày, trong 10 ngày	HSV, VZV	Có/Có	Có	Gây quái thai, nguyên hồng cầu khổng lồ, độc thần kinh
Zalcitabin (ddC)	0,75mg/lần, ngày dùng 3 lần	HIV-1, HIV-2	Có / —	Có	Nổi ban, sốt, viêm miệng áptơ độc thần kinh; viêm tụy và ức chế tuỷ xương (hiếm)
Zidovudin (AZT)	200mg/lần, ngày dùng 3 lần (viên nang 300mg, ngày dùng 2 lần). Tổng số liều mỗi ngày : 400-600mg	HIV-1, HIV-2	Có (trung bình)/ Có (trung bình)	Có	Ức chế tuỷ xương, độc thần kinh

Ghi chú 1: Nói chung các chất ức chế protease gắn chặt vào protein và không thâm nhập vào dịch não tủy tốt. Số liệu cho thấy khả năng thâm nhập vào dịch não tủy của ritonavir > zidovudin = nelfinavir > saquinavir = indinavir.

Điều trị và phòng bệnh

Các thuốc ức chế sự nhân lên của virus herpes typ 1 và 2 gồm có: indoxuridin và trifluridin (dùng cho viêm giác mạc), acyclovir và vidarabin (dùng cho viêm não hoặc nhiễm virus rải rác toàn thân) và foscarnet (dùng cho bệnh tổn thương da và niêm mạc đã kháng thuốc ở những người suy giảm miễn dịch). (Bảng 15-1).

A. Bệnh ở da và niêm mạc

Dùng acyclovir uống hoặc bôi tại chỗ (loại 5%) có hiệu quả trong điều trị tổn thương da và niêm mạc ở những người suy giảm miễn dịch. Acyclovir dùng đường uống cũng có tác dụng tốt với nhiễm virus ở đường sinh dục tiên phát có triệu chứng, đặc biệt ở phụ nữ. Liều dùng 200 mg x 5 lần/ ngày có thể làm giảm tần suất cũng như mức độ nặng của lần tái phát bệnh ở vùng miệng hoặc sinh dục. Việc dùng dung dịch acyclovir 5% bôi 6 lần/ ngày có thể làm giảm lây lan, giảm đau và nhanh lành tổn thương nhưng có ít tác dụng hơn trên tổn thương tái phát hoặc mức độ tái phát của bệnh.

Bệnh nhân HIV dương tính có tổn thương trên da và niêm mạc kháng acyclovir được điều trị bằng foscarnet (acid phosphonoformic) 40- 60 mg/ kg tiêm tĩnh mạch cứ 8 giờ một lần hoặc điển hình theo chức năng thận. Với một số ít trường hợp kháng foscarnet thì dùng phối hợp foscarnet và acyclovir. Cidofovir là đồng phân của acyclic nucleosid dùng điều trị nhiễm virus herpes và virus cự bào kháng thuốc.

Acyclovir có tác dụng dự phòng tiên phát và thứ phát. Những bệnh nhân nhiễm virus đường sinh dục tái phát nên duy trì acyclovir 600- 800 mg/ngày, chia thành 2- 3 liều uống trong ngày. Dùng thuốc dự phòng đặc biệt quan trọng với người bệnh tiếp xúc với tia cực tím như đi trượt tuyết hoặc du lịch thuyền buồm. Famciclovir (uống mỗi lần 250 mg, ngày dùng 2 lần) và valacyclovir (uống mỗi lần 500 mg, ngày dùng 2 lần) làm giảm tái phát của bệnh. Những bệnh nhân AIDS có tiền sử bị tổn thương da niêm mạc do virus nhóm herpes nên dùng acyclovir suốt đời.

B. Viêm giác mạc

Nhỏ mắt bằng trifluridin hoặc acyclovir trong 10 ngày (không dùng các corticosteroid) là phương pháp được lựa chọn.

C. Bệnh ở trẻ sơ sinh

Đối với trẻ sơ sinh bị bệnh, dùng acyclovir tiêm tĩnh mạch (5 mg/kg, cứ 8 giờ/ lần trong 5 ngày) có hiệu quả cho những tổn thương rải rác.

D. Viêm não

Vì lý do cần điều trị sớm và việc sinh thiết não rất khó khăn, nếu nghi ngờ bệnh nhân bị viêm não do HSV thì dùng acyclovir tiêm tĩnh mạch (10 mg/ kg cứ 8 giờ/ lần, trong 10 ngày hoặc hơn tùy thuộc chức năng thận). Sau đó, nếu kết quả sinh thiết não âm tính hoặc đưa ra chẩn đoán khác thì dừng thuốc lại. Trong trường hợp PCR âm tính, sinh thiết não âm tính nhưng vẫn nghi ngờ trên lâm sàng thì nên tiếp tục điều trị trong 10 ngày vì acyclovir tương đối không độc.

E. Nhiễm virus rải rác toàn thân

Bệnh đáp ứng tốt với acyclovir dùng đường tĩnh mạch ngay từ đầu (xem liều dùng ở phần trước).

F. Liệt Bell (liệt dây thần kinh VII)

Dùng acyclovir không làm thay đổi diễn biến lâm sàng của bệnh.

G. Viêm thực quản

Bệnh nhân nên dùng acyclovir theo đường tĩnh mạch liều 5- 10 mg/kg ,cứ 8 giờ dùng 1 lần. Bệnh nhân AIDS nên duy trì ở liều 400 mg, ngày dùng 3- 4 lần.

Phòng bệnh

Dùng acyclovir để phòng tái phát tổn thương trên da và niêm mạc (như trình bày ở trên). Tổn thương ở đường sinh dục tái phát nên dùng bao cao su trong khi quan hệ tình dục. Để phòng lây lan đối với nhân viên y tế cũng như giữa các bệnh nhân với nhau trong trường hợp có tổn thương da, niêm mạc, đường sinh dục, những trường hợp tản phát cần phải cách ly, rửa tay sạch, dùng găng, áo choàng cẩn thận. Nhân viên y tế có các tổn thương hoạt động cần tránh tiếp xúc với bệnh nhân.

2. THỦY ĐẬU (VARICELLA) VÀ ZONA (HERPES ZOSTER)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thời gian ủ bệnh 14- 21 ngày
- Sốt, mệt mỏi trước hoặc cùng lúc khởi phát
- Ban: ngứa, hướng tâm, sẩn, thay đổi từ phỏng nước (hình ảnh giọt sương trên cánh hoa) rồi mưng mủ và cuối cùng đóng vảy cứng.

Nhận định chung

Virus thủy đậu - zoster (varicella - zoster virus - VZV) thuộc nhóm virus herpes typ 3gây bệnh trên người. Biểu hiện của bệnh hoặc là thủy đậu hoặc là zona (zona là tái hoạt hóa của thủy đậu). Bệnh thủy đậu lây lan mạnh, thường gặp ở trẻ em, xuất hiện sau 10- 20 ngày (trung bình 14- 15 ngày) do hít phải hoặc tiếp xúc với tổn thương của người bệnh.

Biểu hiện lâm sàng

A. Bệnh thủy đậu

1. Các triệu chứng và dấu hiệu (bảng 15- 2):

Sốt và khó chịu thường nhẹ ở trẻ em và nặng hơn ở người lớn. Các tổn thương phỏng nước nhanh chóng vỡ ra tạo thành những vết loét nhỏ, thường xuất hiện đầu tiên ở miệng và họng. Ban ngứa hướng thường xuất hiện ở mặt, da đầu và thân mình tiếp đến là ở chân tay. Các dát sẩn biến đổi trong một vài giờ thành phỏng nước rồi mưng mủ và cuối cùng sẽ đóng vảy. Những tổn thương mới sẽ xuất hiện sau 1- 5 ngày, chính vì thế mà tất cả các giai đoạn của tổn thương cùng tồn tại. Vẩy thường bong ra trong 7- 14 ngày. Các sẩn và phỏng nước ở nông, hình elip với bờ răng cưa nhỏ.

Nhiều trường hợp nhiễm virus thủy đậu là tiềm lâm sàng. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, tổn thương nội tạng do virus VZV có thể xuất hiện mà không có tổn thương trên da. Tổn thương nội tạng và diễn tiến của tổn thương chính là đặc điểm để phân biệt bệnh thủy đậu tiên phát với zona.

2. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm bạch cầu là biểu hiện hay gặp. Các tế bào khổng lồ nhiều nhân tìm thấy ở đáy tổn thương bằng nhuộm soi tiêu bản Tzanck. Việc chẩn đoán bệnh thường dựa vào triệu chứng lâm sàng.

B. Bệnh zona

Đau thường nặng và có thể xuất hiện trước khi nổi ban. Tổn thương theo sự phân bố rễ thần kinh, hay gặp nhất là các rễ thần kinh ở lưng và ngực và điển hình là tổn thương ở cổ và tổn thương dây thần kinh sinh ba. Hầu hết các trường hợp bệnh nhân chỉ tổn thương khúc bì một bên. Ở những người nhiễm HIV, tổn thương do zona không tương xứng với AIDS nhưng zona tái phát cho thấy tiên lượng sẽ xấu hơn ở bệnh nhân AIDS.

Bảng 15- 2. Những biểu hiện chẩn đoán một số phát ban cấp tính

Tên bệnh	Dấu hiệu tiền triệu và triệu chứng	Bản chất của ban	Triệu chứng chẩn đoán khác	Xét nghiệm
Eczema do herpes	Không	Tổn thương phỏng nước có mủ ở vùng eczema		HSV được phân lập trong nuôi cấy trong tế bào. Có nhiều tế bào khổng lồ đa nhân tại tổn thương
Thủy dậu	Sốt, chán ăn, đau đầu trong 1-2 ngày	Tiến triển nhanh từ dát thành sẩn, phỏng nước, đóng vảy. Tất cả các giai đoạn của tổn thương đồng thời xuất hiện, tổn thương nông, phân bố hướng tâm	Tổn thương ở da đầu và các màng niêm mạc	Cố định bổ thể đặc hiệu, tập trung virus trong nuôi cấy trong tế bào. Phản ứng kháng thể huỳnh quang trên tiêu bản tổn thương
Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (EBV)	Sốt, hạch to, đau họng	Phát ban dát sẩn giống rubeon, hiếm khi tạo thành phỏng nước	Lách to, amidan tiết dịch	Có bạch cầu lympho không điển hình trên tiêu bản máu, ngưng kết bạch cầu trung tính, xét nghiệm đơn hạt (test monospot)
Phát ban do HHV typ 6,7	Sốt cao trong 3-4 ngày	Khi hạ sốt, dát sẩn xuất hiện ở ngực và thân mình, sẽ mờ đi sau 1-3 ngày		Giảm bạch cầu
Sởi (rubeola)	Sốt, sổ mũi, ho, viêm kết mạc	Dát sẩn màu đỏ gạch, mọc từ đầu và cổ, sau lan dần xuống dưới và ra ngoài. Khoảng 5-6 ngày, ban chuyển màu nâu, bong vảy. Xem sởi không điển hình.	Hạt koplik ở niêm mạc miệng	Bạch cầu giảm. Phân lập virus trong nuôi cấy tế bào. Tìm kháng thể bằng phản ứng trung hoà hoặc ức chế ngưng kết hồng cầu
Sởi không điển hình	Giống như sởi	Ban dát sẩn hướng tâm, sau sẽ hội tụ lại	Tiền sử tiêm vaccin phòng sởi	Đã có kháng thể kháng sởi, trước đây và nồng độ kháng thể tăng khi bị bệnh
Rubeon (sởi Đức)	Rất ít hoặc không có tiền triệu	Dát sẩn màu hồng, mọc từ đầu, cổ, lan xuống dưới, mờ đi trong vòng 3 ngày, không bong vảy	Hạch to sau tai và sau chẩm	Bạch cầu bình thường hoặc giảm. Xét nghiệm huyết thanh tìm miễn dịch và chẩn đoán xác định (bằng cách ức chế ngưng kết hồng cầu)
Ban đỏ truyền nhiễm (parvo virus B19)	Không, thường ở biểu bì	Mà ửng đỏ, viền xanh quanh miệng, dát sẩn ở chân tay	Hình dấu ấn ngón tay trên mặt	Số lượng bạch cầu bình thường

Tên bệnh	Dấu hiệu tiến triệu và triệu chứng	Bản chất của ban	Triệu chứng chẩn đoán khác	Xét nghiệm
Nhiễm virus đường ruột	Sốt , mệt mỏi trong 1-2 ngày	Ban dát sẩn giống rubeon, hiếm khi tạo thành phỏng nước hoặc chấm xuất huyết	Viêm màng não vô khuẩn	Phân lập virus tư phân hoặc dịch não tuỷ, hiệu giá cố định bổ thể tăng
Sốt phát ban	Sốt, có cơn rét run, đau đầu nhiều trong 3-4 ngày	Dát sẩn, chấm xuất huyết, ban dấu phân bố ly tâm ở thân mình sau xuất hiện ở chân tay	Trong vùng dịch địa phương liên quan đến chấy rận	Phản ứng cố định bổ thể
Sốt chấm xuất huyết vùng núi Rocky (bệnh do Rickettsia rickettsii)	Sốt, nôn trong 3-4 ngày	Dát, sẩn, chấm xuất huyết phân bố hướng tâm bắt đầu ở chân tay, sau xuất hiện ở thân mình	Tiền sử bị ve đốt	Phản ứng cố định bổ thể
Nhiễm Ehrlichia	Đau đầu, mệt mỏi	1/3 số trường hợp có phát ban giống bệnh sốt chấm xuất huyết vùng núi đá	Giảm 3 dòng tế bào máu, các xét nghiệm chức năng gan tăng	Phản ứng kháng thể miễn dịch huỳnh quang và PCR
Bệnh tinh hồng nhiệt	Mệt mỏi, đau họng, sốt, nôn trong nửa ngày - 2 ngày	Đỏ toàn thân, tạo thành đám, nhiều ở cổ, nách, háng, những nếp gấp của da, xanh xung quanh miệng, bong vảy mảnh ở chân tay	Lưỡi giống quả dâu tây, viêm amidan xuất tiết	Nuôi cấy thấy liên cầu tan máu nhóm A kháng thể kháng streptolysin O tăng
Viêm màng não huyết do não mô cầu	Sốt, nôn một vài giờ	Dát sẩn, ban xuất huyết, chấm xuất huyết	Dấu hiệu màng não, nhiễm độc, sốc	Cấy máu và dịch não tuỷ Số lượng bạch cầu tăng cao
Bệnh Kawasaki	Sốt, hạch to, viêm kết mạc	Môi bị nứt, lưỡi giống quả dâu tây. Ban dát sẩn đa hình thái, bong da ở ngón chân và ngón tay	Phù chân tay, viêm động mạch vành	Tăng tiểu cầu, thay đổi trên điện tâm đồ

Tổn thương trên da giống như thủy đậu, cũng qua giai đoạn từ dát sẩn thành phỏng nước và mưng mủ. Thương tổn ở đầu mũi cho thấy có tổn thương dây thần kinh mũi mi, nhánh mắt của dây thần kinh sinh ba, nhánh này cũng chi phối cho giác mạc. Liệt mặt, tổn thương tai ngoài, có hoặc không có tổn thương màng nhĩ, chóng mặt, ù tai, điếc là biểu hiện do tổn thương hạch gối (hội chứng Ramsay Hunt). Điều trị thủy đậu và zona được trình bày ở phần sau.

Các biến chứng

A. Do thuỷ đậu

Viêm phổi kẽ hay gặp ở người lớn hơn trẻ em và có thể gây ra hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn (ARDS). Đột quị do thiếu máu não có thể xảy ra do viêm các mạch máu cấp tính. Viêm gan biểu hiện bằng tăng aminotransferase và gặp ở phần trăm nhỏ bệnh nhân. Viêm não ít gặp (tỷ lệ 1/ 1000) biểu hiện bằng rung giật nhãn cầu, thất điều và thường hồi phục hoàn toàn.

Bội nhiễm vi khuẩn đặc biệt là liên cầu tan nhóm máu A beta là hay gặp: viêm mô tế bào, viêm quầng, viêm nắp thanh quản, viêm tủy xương, sốt tinh hồng nhiệt và ít gặp là viêm màng não. Để lại di chứng là những sẹo lõm. Hội chứng Reye là biến chứng của thủy đậu (cũng hay gặp do nhiễm virus khác, đặc biệt là bệnh cúm B) thường gặp ở trẻ em và có liên quan tới dùng aspirin để điều trị (Xem thêm phần bệnh cúm ở dưới đây). Có thể có nhiều biểu hiện khác của nhiễm VZV ở bệnh nhân nhiễm HIV.

Khi bị nhiễm thủy đậu ở 3 tháng đầu hay 3 tháng giữa của thời kỳ thai nghén thì có nguy cơ gây dị dạng bẩm sinh, bao gồm các tổn thương sẹo ở chi, chậm phát triển, tật mắt bé, đục thủy tinh thể, viêm màng mạch võng mạc, điếc và teo vỏ não. Nếu mẹ mắc bệnh 5 ngày sau khi sinh thì trẻ sơ sinh có nguy cơ mắc bệnh lan tỏa. Vì thế, nên dùng globulin miễn dịch với thủy đậu cho trẻ - VZIG. (Liều lượng xem phần dưới).

B. Do zona

Ở những người suy giảm miễn dịch, virus zona gây ra tổn thương da ngoài khúc bì, các tổn thương nội tạng và viêm não. Đau dây thần kinh zona xảy ra ở 50% bệnh nhân bị zona trên 60 tuổi.

Phòng bệnh

Các bệnh nhân bị thủy đậu hoặc zona hoạt động cần cách ly với người bệnh giảm miễn dịch. Những bệnh nhân bị viêm phổi do thủy đậu cần được

cách ly cả theo đường hô hấp. Những người chăm sóc bệnh nhân nếu có xét nghiệm huyết thanh âm tính cần được theo dõi và dùng vaccin. Người đã phơi nhiễm có xét nghiệm huyết thanh âm tính nên tránh tiếp xúc với người bệnh 10- 20 ngày tính từ khi bệnh khởi phát. Không dùng globulin miễn dịch với thủy đậu và zona trừ khi người chăm sóc bệnh nhân bị giảm miễn dịch.

A. Do thủy đậu

Khuyến cáo sử dụng vaccin sống giảm độc lực cho trẻ em trên 12 tháng tuổi mà chưa có biểu hiện lâm sàng của bệnh. Những người dễ mẫn cảmtrong gia đình tiếp xúc với trẻ em bị bệnh không có suy giảm miễn dịch hoặc trước đó chưa bị thủy đậu cũng nên dùng vaccin. Trong những trường hợp này, vaccin có hiệu quả phòng bệnh 85%. Trẻ em khi dùng vaccin không được dùng aspirin tối thiểu 6 tuần bởi vì có khả năng gây hội chứng Reye.

Globulin miễn dịch với thủy đậu và zona (VZIG) có tác dụng phòng bệnh ở những người dễ mắc bệnh khi tiếp xúc với người bệnh, đặc biệt là ở người suy giảm miễn dịch. Globulin miễn dịch được dùng tiêm bắp với liều 12,5 đơn vị/ kg cho tới tối đa là 625 đơn vị, tiêm nhắc lại sau 3 tuần ở những người có nguy cơ cao mà vẫn tiếp xúc với mầm bệnh. Globulin miễn dịch không được dùng trong điều trị. Khi cần liên hệ với bất kỳ Trung tâm máu - chữ thập đỏ hoặc Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh tật. Bởi vì globulin miễn dịch có khả năng gắn với vaccin thủy đậu nên không được dùng đồng thời vaccin và globulin miễn dịch.

B. Do zona: chưa có cách để phòng bệnh zona hiệu quả.

Điều trị

A. Biện pháp chung

Bệnh nhân cần được cách ly tới khi nào vảy đầu tiên bong ra và nằm nghỉ tại giường cho tới khi hết sốt. Bệnh nhân tại bệnh viện bị nhiễm VZV cần cách ly và người chăm sóc bệnh nhân cần dùng mũ, áo, khẩu trang và găng khi tiếp xúc với bệnh nhân. Cần giữ sạch da. Có thể làm giảm ngứa bằng uống kháng histamin, bôi calamin tại chỗ và tắm dung dịch keo yến mạch, khi có sốt thì dùng thuốc hạ sốt như acetaminophen.

B. Thuốc kháng virus

Nhiễm virus thủy đậu ít khi cần dùng thuốc kháng virus. Thuốc chủ yếu

hay dùng là acyclovir có tác dụng làm giảm thời gian và mức độ nặng của bệnh cả ở người lớn và trẻ em. Tuy nhiên, acyclovir ít có tác dụng đối với đau sau nhiễm herpes. Các corticosteroid được dùng để giảm tỷ lệ mới mắc đau sau nhiễm herpes ở người già nhưng thuốc này thường cũng không có tác dụng, dùng một đợt điều trị ngắn cũng không gây độc hại.

Ở những người suy giảm miễn dịch, nên bắt đầu dùng ngay acyclovir liều cao (30 mg/ kg/ ngày tiêm tĩnh mạch chia làm 3 lần, tối thiểu dùng 7 ngày), khi nghi ngờ chẩn đoán. Cũng nên dùng acyclovir cho những người có hệ miễn dịch toàn vẹn mà bị viêm phổi, tổn thương giác mạc, hạch thần kinh sinh ba. Ở người bị AIDS, dùng acyclovir lâu dài thấy có hiện tượng thủy đậu kháng thuốc, khi đó sử dụng foscarnet. Tuy nhiên, cũng có hiện tượng thủy đậu kháng foscarnet

Những thuốc mới hơn (famciclovir, valacyclovir) để điều trị thủy đậu (bảng 15- 1) có thuận lợi là dùng ít lần hơn.

Những tổn thương mắt do zona cần hỏi ý kiến chuyên khoa mắt và dùng corticoid tại chỗ, thuốc giãn đồng tử và thuốc kháng virus (uống acyclovir, dùng tại chỗ vadarabin hoặc acyclovir).

C. Điều trị biến chứng

Các tổn thương bội nhiễm vi khuẩn được xử trí bằng bacitracin- neomycin, mỡ mupirocin 2% hoặc uống các kháng sinh điều trị tụ cầu nếu tổn thương lan rộng (dicloxacillin uống 200 mg/lần x 4 lần/ ngày,trong 10 ngày).

Tiên lượng

Toàn bộ thời gian từ khi khởi phát các triệu chứng tới khi bong vảy ít khi quá 2 tuần. Tử vong hiếm khi xảy ra trừ bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Zona khỏi trong vòng 2- 6 tuần. Kháng thể tồn tại lâu hơn và nồng độ cao hơn so với thủy đậu tiên phát.

3. TĂNG BẠCH CẦU ĐƠN NHÂN NHIỄM KHUẨN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Mệt mỏi, sốt và đau họng
- Hạch to, lách to và một số ít trường hợp có ban dạng dát sẩn.
- Phản ứng ngưng kết bạch cầu trung tính: dương tính (monospot).

- Xuất hiện những lympho bào to "không điển hình" trong tiêu bản máu, tăng bạch cầu lympho.
- Biến chứng: viêm gan, viêm cơ tim, bệnh thần kinh, viêm não, tắc đường hô hấp thứ phát do hạch to chèn ép, thiếu máu huyết tán do kháng thể kháng i.

Nhận định chung

Bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là bệnh nhiễm trùng cấp tính do Epstein- Barr virus (EB) (thuộc typ 4 của họ virus herpes). Có thể gặp ở mọi nơi trên thế giới, ở bất cứ lứa tuổi nào, nhưng thường gặp ở tuổi 10- 35, bệnh có thể thành dịch hoặc lẻ tẻ. Bệnh hiếm gặp ở người già và triệu chứng không đầy đủ. Bệnh lây truyền qua nước bọt. Thời gian ủ bệnh kéo dài vài tuần.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Triệu chứng rất khác nhau, nhưng trường hợp điển hình có: sốt, đau họng, những dấu hiệu nhiễm độc (mệt mỏi, chán ăn, đau cơ) trong giai đoạn đầu của bệnh. Các dấu hiệu thực thể bao gồm hạch to (không dính, đau nhẹ, không hóa mủ, đặc biệt chuỗi hạch phía sau của cổ) và lách to (khoảng 50% số bệnh nhân). Chỉ dưới 15% số trường hợp phát ban dạng dát sần hoặc một số ít có ban chấm xuất huyết, trừ khi dùng ampicillin (có khi ban ở trên 90%). Có thể viêm họng xuất tiết, viêm amidan hoặc viêm lợi và chấm xuất huyết ở vòm miệng mềm.

Những biểu hiện khác của bệnh là viêm gan, tổn thương hệ thần kinh trung ương với bệnh lý đau một dây thần kinh (bao gồm liệt dây VII ngoại vi) và ít khi gây viêm màng não vô khuẩn, viêm não hoặc hội chứng Guillain-Barré; suy thận do viêm thận kẽ, tổn thương phổi gây ho, khó thở; viêm cơ tim với biểu hiện nhịp nhanh, loạn nhịp. Tắc nghẽn đường hô hấp do hạch to chèn ép là chỉ định thường gặp để vào viện hoặc theo dõi sát.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Ban đầu có giảm bạch cầu hạt, tiếp sau đó trong vòng 1 tuần có tăng bạch cầu lympho. Có nhiều tế bào lympho to hơn tế bào lympho trưởng thành bình thường, bắt màu đậm hơn, thường có không bào và bọt trong bào tương, chất nhiễm sắc trong nhân bắt màu đậm hơn. Thiếu máu tan máu thứ phát do kháng thể kháng i ít gặp, đồng thời có giảm tiểu cầu.

Xét nghiệm kháng thể kháng bạch cầu trung tính (ngưng kết hồng cầu cừu) và xét nghiệm hạt liên quan đến tăng bạch cầu đơn nhân (monospot) thường dương tính trước tuần thứ tư sau khi bệnh khởi phát. Có thể thấy tăng nồng độ kháng thể trực tiếp với một số kháng nguyên của virus EB. Trong giai đoạn cấp có tăng và giảm kháng thể IgM đối với kháng nguyên vỏ của virus EB (virus capsid VCA) và tăng kháng thể IgG đối với VCA, kháng thể này tồn tại suốt đời. Những kháng thể đối với kháng nguyên nhân của virus EB (EB nuclear antigen) xuất hiện 3- 4 tuần sau khi khởi phát bệnh và cũng tồn tại suốt đời. Xét nghiệm VDRL hoặc RPR dương tính giả trong 10% các trường hợp.

Tăng men gan và bilirubin là hay gặp. Nồng độ cryoglobulin thấp xuất hiện tới 90% các bệnh nhân. Trong trường hợp có tổn thương hệ thần kinh trung ương dịch não tủy cho thấy tăng áp lực, các tế bào lympho bất thường và protein.

Chẩn đoán phân biệt

Những nguyên nhân của viêm họng xuất tiết bao gồm bạch hầu, lậu cầu, liên cầu khuẩn, adenovirus và herpes simplex; nhiễm khuẩn mô mềm ở đầu và cổ trong một số trường hợp cũng bị nhầm với hạch to trong tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng. Nhiễm virus cự bào, nhiễm toxoplasma và rubeon cũng cần phân biệt với tăng bạch cầu đơn nhán nhiễm khuẩn do nhiễm EB, nhưng trong những bệnh này kháng thể kháng bạch cầu trung tính và xét nghiệm đơn hạt âm tính và không có viêm họng. Nhiễm mycoplasma cũng viêm họng mặc dù các triệu chứng của đường hô hấp dưới thường nổi trội. Hội chứng tăng mẫn cảm với carbamazepin cũng giống với tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn.

Các biến chứng

Bội nhiễm vi khuẩn ở họng cũng có thể xảy ra và thường do liên cầu khuẩn. Thiếu máu tan máu tự miễn có thể gặp tới 3% số trường hợp. Vỡ lách là biến chứng rất nặng nhưng hiếm gặp và một nửa trong số đó có tiền sử chấn thương lách trước đó. Viêm cơ tim và màng ngoài tim là biến chứng hiếm gặp mặc dù thay đổi điện tâm đồ không đặc hiệu gặp khoảng 5% trong số các bệnh nhân. Tổn thương thần kinh như viêm tủy cắt ngang, viêm não và hội chứng Guillain- Barré là ít gặp.

Điều trị

A. Điều trị chung

Chưa có thuốc đặc hiệu, các thuốc kháng virus từ acylic (acyclovir, ganciclovir) không có tác dụng, mặc dù những thuốc như penciclovir (tiền chất của famciclovir) có đặc tính kháng EBV. Làm giảm triệu chứng, bằng cách dùng acetaminophen và các thuốc kháng viêm không aspirin, không steroid. Súc miệng bằng nước muối ấm ngày 3- 4 lần. Khi hạch to, có nguy cơ tắc đường hô hấp, dùng corticosteroid liệu trình 5 ngày rồi giảm dần liều có tác dụng trong: thiếu máu do tan huyết tự miễn và giảm tiểu cầu cũng đáp ứng với các corticosteroid. Sử dụng corticosteroid để điều trị viêm màng ngoài tim và dự phòng vỡ lách cũng chưa xác định rõ ràng. Không dùng corticosteroid cho tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng cấp không có biến chứng.

B. Điều trị biến chứng

Viêm gan, viêm cơ tim và viêm não được điều trị triệu chứng. Cắt lách cấp cứu trong trường hợp vỡ lách. Để tránh biến chứng vỡ lách, nên tránh thăm khám sâu ở vùng lách hoặc hoạt động mạnh trong ít nhất một tháng hoặc cho tới khi lách nhỏ lại.

Tiên lượng

Trong những trường hợp không có biến chứng, sốt thường hết trong vòng 10 ngày; lách to, hạch to sẽ nhỏ lại trong vòng 4 tuần. Tình trạng mệt mỏi kéo dài 2- 3 tháng.

Ít có trường hợp bệnh nhân tử vong, thường chỉ xảy ra do vỡ lách, cường lách (như thiếu máu tan máu nặng, xuất huyết giảm tiểu cầu) hoặc viêm não.

4. NHỮNG HỘI CHỨNG KHÁC DO VIRUS EPSTEIN- BARR

Kháng nguyên EBV tìm thấy ở trên 90% bệnh nhân bị carcinoma mũi họng hoặc u lympho Burkitt. Vai trò EBV được thừa nhận là nguyên nhân gây ra 2 loại ung thư này. Cũng chưa loại trừ được EBV là nguyên nhân gây hội chứng tăng sinh lympho liên quan đến nhiễm sắc thể (bệnh Duncan). Tăng sinh lympho không kiểm soát được do EBV làm tăng u lympho bào B ở người suy giảm miễn dịch. Những vùng đặc quyền về miễn dịch như hệ thần kinh trung ương là dễ bị. EBV cũng gây ra u cơ trơn ở trẻ em bị AIDS và u

lympho bào T ở mũi. Chưa xác định được hội chứng mệt mỏi mạn tính có phải là do EBV gây ra. Bạch sản nhung mao ở miệng được trình bày ở chương 7, tập I.

5. BỆNH DO VIRUS CỰ BÀO

Hầu hết nhiễm virus cự bào (Cytomegalovirus - CMV) là không có triệu chứng với virus tồn tại tiềm tàng. Tuy nhiên, virus có thể được phân lập lên tới 25% ở tuyến nước bọt, 10% ở cổ tử cung và 10% ở nước tiểu trẻ sơ sinh, nhưng virus tiềm ẩn ở những tế bào nào thì còn chưa rõ. Tỷ lệ huyết thanh dương tính tăng theo lứa tuổi và số lượng bạn tình. Kháng thể được phát hiện ở trong huyết thanh của hầu hết những nam giới đồng tính luyến ái. Virus lây truyền qua đường tình dục, bẩm sinh, qua sản phẩm của máu hoặc cấy ghép và truyền từ người này sang người khác (như ở trung tâm điều trị ban ngày). Bệnh nặng gặp chủ yếu ở những người suy giảm miễn dịch, đặc biệt là các bệnh nhân AIDS và những người được ghép tổ chức).

Biểu hiện lâm sàng

A. Phân loại: có 3 hội chứng được biết trên lâm sàng

1. Bệnh chu sinh và bệnh vùi do virus cự bào

Biểu hiện bằng hội chứng vàng da sơ sinh, gan lách to, giảm tiểu cầu, calci hóa hệ thống thần kinh trung ương ở vùng quanh não thất, chậm phát triển tâm thần, mất khả năng vận động, xuất huyết. Bệnh mắc phải khi mới sinh, thường không có triệu chứng, khiếm khuyết thần kinh xuất hiện muộn.

2. Nhiễm virus cự bào mắc phải cấp tính

Hội chứng này tương tự như tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do EBV gây ra được đặc trưng bằng sốt, mệt mỏi, đau cơ, đau khớp (nhưng không có viêm họng và các triệu chứng của đường hô hấp), tế bào lympho bất thường, thay đổi về xét nghiệm chức năng gan. Không có kháng thể kháng bạch cầu trung tính. Lây truyền qua đường tình dục, sữa, truyền máu, giọt nước bọt.

3. Bệnh ở những người bị suy giảm miễn dịch

Những bệnh nhân ghép tủy xương và ghép tổ chức có nguy cơ bị bệnh cao ở 100 ngày đầu sau khi ghép dị thân. Những người nhiễm HIV cũng có vô số triệu chứng. Virus cự bào bản thân nó đã gây ra ức chế miễn dịch và làm cho viêm phổi do P.carinii nặng hơn.

a. Viêm võng mạc. Viêm võng mạc do virus cự bào chủ yếu gặp ở bệnh nhân bị AIDS mà có suy giảm miễn dịch nhiều (số lượng tế bào CD4 dưới 50 tế bào/ µl). Mặc dù có nhiều thuốc kháng retrovirus mạnh, nhưng số lượng tế bào CD4 vẫn là yếu tố nguy cơ ít tiên đoán được. Những tổn thương tăng sinh và tăng mạch máu tân tạo (bệnh lý võng mạc giống như bánh pizza) giúp cho chẩn đoán.

b. Tổn thương dạ dày - ruột và gan mật. Tổn thương nặng đường tiêu hóa thường gặp ở bệnh nhân AIDS, sau ghép tạng, hóa trị liệu trong ung thư hoặc dùng steroid. Viêm thực quản biểu hiện bằng nuốt đau. Bệnh ở ruột non có thể giống như viêm ruột hoặc biểu hiện như loét hoặc thủng ruột. Bệnh của đại tràng gây ỉa lỏng, ỉa máu, đau bụng, sốt và sụt cân. Virus cự bào thường gây bệnh cùng với các tác nhân gây bệnh khác ở tới 15% bệnh nhân bị AIDS có bệnh đường mật. Chẩn đoán bệnh dựa vào sinh thiết niêm mạc với tổn thương đặc trưng trên mô bệnh học là những thể vùi trong nhân và trong bào tương (hình ảnh mắt cú).

c. Tổn thương ở phổi. Tổn thương phổi gặp ở 15% số bệnh nhân ghép tủy xương với tỷ lệ tử vong là 80- 90% và ở bệnh nhân AIDS có suy giảm miễn dịch nặng. Nên dùng sản phẩm của máu có huyết thanh âm tính với CMV cho những người được ghép tổ chức mà có huyết thanh âm tính với CMV. Nồng độ globulin miễn dịch với CMV cao có tác dụng phòng ngừa viêm phổi ở người ghép tổ chức có huyết thanh âm tính với CMV.

d. Tổn thương thần kinh- Bệnh lý đa rễ thần kinh và viêm não ít gặp. Ở bệnh nhân AIDS tiến triển thì viêm não có khởi phát bán cấp và thường có nhiễm CMV lan tỏa. Phân lập CMV trong dịch não tủy thường cho thấy có nhiễm CMV lan tỏa. Dùng ganciclovir kéo dài có thể có tác dụng.

4. Những tổn thương khác. Có sự liên quan về mặt huyết thanh học giữa CMV với sarcoma Kaposi không kèm theo nhiễm HIV và gần đây hơn là với bệnh động mạch vành. Ý nghĩa của sự liên quan này chưa được xác định chắc chắn.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Phân lập virus có giá trị nhất khi kết hợp với dấu hiệu mô bệnh học. Nuôi cấy đơn thuần ít dùng trong chẩn đoán nhiễm CMV liên quan tới AIDS, nhưng nếu nuôi cấy dương tính sẽ có nguy cơ võng mạc tiến triển. Hội chứng giống tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn cấp đi kèm với tăng lympho bào, thường 2 tuần sau khi sốt, và bạch sản hoàn toàn cũng có thể xảy ra. Xét nghiệm huyết thanh được dùng chủ yếu trong nghiên cứu dịch tễ học.

Việc phát hiện kháng nguyên bằng công nghệ virus (như kỹ thuật PCR) phải được giải thích trong bệnh cảnh lâm sàng và mô bệnh học, nhưng lại dường như có giá trị cao trong việc tiên lượng bị bệnh CMV ở bệnh nhân AIDS.

Phòng bệnh

Hiện nay chưa có vaccin phòng bệnh. Tác dụng của việc dùng globulin tăng miễn dịch với CMV ở bệnh nhân ghép tủy xương có xét nghiệm huyết thanh âm tính là chưa rõ ràng. Hạn chế truyền, dùng những sản phẩm đã lọc để loại bỏ bạch cầu và chọn người cho máu có xét nghiệm huyết thanh âm tính với CMV là rất quan trọng để làm giảm tốt độ lây truyền CMV. Bắt đầu dùng ganciclovir với liều 5 mg/ kg tiêm tĩnh mạch 2 lần/ ngày, trong 5 ngày, khi số lượng tuyệt đối của bạch cầu trung tính là 750 tế bào/µl. Sau đó, dùng hàng ngày cho tới ngày thứ 100 sau khi ghép tổ chức có thể làm giảm nhiễm CMV và mắc bệnh, nhưng tỷ lệ tử vong không thay đổi.

Điều trị

Có 3 loại thuốc kháng virus có tác dụng điều trị nhiễm CMV là ganciclovir, 5 mg/ kg tiêm tĩnh mạch cứ 12 giờ/ lần trong 14- 21 ngày; foscarnet, liều 20 mg/ kg tiêm tĩnh mạch, sau đó 60 mg/ kg tiêm tĩnh mạch cứ 8 giờ/ lần, dùng vài tuần; và cidofovir, tiêm tĩnh mạch 5 mg/kg mỗi tuần, dùng trong 2 tuần. Để duy trì hàng ngày, dùng phối hợp cả 2 loại thuốc: ganciclovir (3,75 mg/kg truyền tĩnh mạch) và foscarnet (60 mg/kg truyền tĩnh mạch), với mỗi loại dùng kéo dài trong một giờ cho thấy có tác dụng ức chế nhân lên của CMV mà vẫn an toàn. Cidofovir chỉ được dùng 375 mg tiêm tĩnh mạch cứ 2 tuần/ lần để duy trì. Uống ganciclovir (1g x 3 lần/ ngày) là thuốc dùng để duy trì nhưng đắt tiền. Liều lượng các thuốc này cần thay đổi phù hợp với chức năng thận. Ngoài ra, cấy vào cơ thể ganciclovir giải phóng dần giúp kiểm soát được bệnh ở người ghép mắt (không dùng đối với ghép tổ chức khác) có tác dụng hơn so với ganciclovir đường tĩnh mạch.

6. VIRUS HERPES TYP 6, 7, 8 (HHV) GÂY BỆNH CHO NGƯỜI

Virus herpes typ 6 (HHV- 6) gây bệnh cho người là loại virus có ái tính với tế bào lympho B. Đây là nguyên nhân chính gây phát ban (hồng ban ở trẻ em, bệnh đứng hàng thứ 6). Nhiễm HHV- 6 tiên phát hay gặp nhất ở trẻ em dưới 2 tuổi và có thể gây co giật do sốt cao ở 1/3 số trường hợp. HHV- 6 ở

người lớn thường gặp ở những người có tổn thương miễn dịch như nhiễm HIV và u lympho. Nhóm virus này có liên quan tới thải bỏ mảnh ghép và ức chế tủy xương ở người ghép tổ chức, gây viêm phổi và viêm não ở bệnh nhân AIDS, và gần đây được đề cập tới như là yếu tố bệnh căn của bệnh xơ cứng rải rác.

Đã xác định được 2 biến thể HHV- 6, đó là A và B. Loại B nhạy cảm với ganciclovir và cả hai có thể loại này đều nhạy cảm với foscarnet. HHV- 6 được phân lập từ máu của những bệnh nhân u lympho và có thể có vai trò trong bệnh lý của hạch bạch huyết do nguyên bào miễn dịch mạch máu gây rối loạn protein máu (và cả bệnh Hodgkin).

HHV- 7 là virus có ái tính với tế bào lympho T và cũng đi kèm với hồng ban về mặt huyết thanh học. HHV- 7 gây tổn thương glycoprotein của màng tế bào CD4 và có sự tương tác đối kháng giữa HIV và HHV- 7.

HHV- 8 gây ra sarcom Kaposi ở bệnh nhân AIDS. Virus này cũng gây ra bệnh Castle man và u lympho tại các khoang cơ thể. Xem chương 14 phần bệnh sinh và xử trí.

NHIỄM VIRUS CÓ THỂ PHÒNG NGỪA CHỦ YẾU BẰNG VACCIN

1. BỆNH SỞI

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thời gian ủ bệnh từ 10- 14 ngày ở người chưa dùng vaccin
- Tiền triệu: sốt, sổ mũi, ho, viêm kết mạc, sợ ánh sáng, hạt Koplik.
- Ban: màu đỏ gạch, dạng dát sẩn, không đều, xuất hiện 3- 4 ngày sau biểu hiện tiền triệu, bắt đầu mọc ở mặt, mọc dần xuống dưới và ra ngoài gan bàn chân và lòng bàn tay mọc cuối cùng.
- Giảm bạch cầu

Nhận định chung

Bệnh sởi là bệnh nhiễm virus toàn thân cấp tính (paramyxo virus), lây truyền theo đường hô hấp do hít phải giọt nhỏ nhiễm virus. Đây là loại virus có ái tính với bạch cầu đơn nhân và là nguyên nhân gây bệnh và gây tử vong cho trẻ em trên toàn thế giới. Sau mắc bệnh sẽ tạo được miễn dịch bền vững. Bệnh lây truyền mạnh nhất vào giai đoạn trước khi phát ban và giai đoạn

viêm long nhưng vẫn còn lây khi ban mọc. Gần đây, có một số vụ dịch lẻ tẻ ở người lớn, thanh niên và trẻ em trước tuổi đến trường chưa được tiêm chủng, ở những vùng thành thị có mật độ dân số cao làm thay đổi những khuyến cáo về phòng bệnh (xem phần dưới).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu: (bảng 15- 2)

Thường sốt cao 40- 40,6°C, trong thời kỳ tiền triệu và giai đoạn đầu của phát ban (khoảng 5- 7 ngày). Bệnh nhân có thể mệt mỏi nhiều, sổ mũi, ngạt mũi, hắt hơi và đau họng, giống như nhiễm khuẩn đường hô hấp trên. Bệnh nhân ho kéo dài, không có đờm. Viêm kết mạc biểu hiện bằng kết mạc đỏ, sưng, sợ ánh sáng và xuất tiết.

Hạt Koplik là biểu hiện đặc trưng của bệnh sởi. Những hạt này xuất hiện khoảng 2 ngày trước khi phát ban, tồn tại từ 1- 4 ngày như là hạt nhỏ (như tinh thể muối nhỏ trên mặt bàn) trên nền niêm mạc đỏ của niêm mạc má, thường ở nếp kết mạc trong niêm mạc âm đạo. Những dấu hiệu khác là: họng đỏ, trên amidan có dịch tiết màu vàng, đầu lưỡi và rìa lưỡi đỏ, hạch to vừa ở toàn thân, trong một số ít trường hợp có lách to.

Ban thường xuất hiện 4 ngày sau khi bị bệnh, lúc đầu mọc ở mặt và sau tai. Tổn thương ban đầu là những nốt sần như đầu đinh ghim sau hợp lại tạo thành dạng dát sẩn màu đỏ gạch, không đều. Trong những trường hợp nặng, ban hợp lại tạo thành vùng da đỏ gần như đồng đều ở một số vùng của cơ thể. Ban mọc tiếp ở thân mình rồi đến chân tay, kể cả gan bàn chân và lòng bàn tay. Ban sẽ nhạt dần theo thứ tự mọc. Tăng sắc tố da còn lại sau khi ban bay đi ở những trường hợp nặng và người da trắng. Có thể có bong vảy nhẹ sau đó.

Sởi không điển hình là một hội chứng xảy ra ở người lớn đã dùng vaccin sởi bất hoạt (loại vaccin được dùng trong những năm 1963 - 1967) hoặc những người được dùng vaccin sởi sống trước 12 tháng tuổi, dẫn đến kết quả là tăng mẫn cảm hơn là tác dụng tạo miễn dịch bảo vệ. Sau này khi nhiễm virus sởi hoang dại, những người này có thể bị tử vong do sốt cao, ban bất thường (sẩn, xuất huyết) mà không có hạt Koplik, đau đầu, đau khớp, viêm gan, thâm nhiễm khoảng kẽ hoặc nốt trong một số ít trường hợp có tràn dịch màng phổi.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm bạch cầu thường xuất hiện, trừ khi có bội nhiễm vi khuẩn thứ phát. Protein niệu thường gặp. Mặc dù rất khó khăn về mặt kỹ thuật nhưng có thể

nuôi cấy được virus từ máu và dịch rửa của mũi họng. Kháng thể ức chế ngưng kết hồng cầu trong máu tăng gấp 4 lần là rất có giá trị trong chẩn đoán.

Các biến chứng

A. Các biến chứng hệ thần kinh trung ương

Viêm não xảy ra trong khoảng 0,05 - 0,1% các trường hợp. Biến chứng này xuất hiện 3 - 7 ngày sau khi phát ban, biểu hiện bằng: nôn, co giật, hôn mê và nhiều dấu hiệu thần kinh nặng nề. Điều trị chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ. Tổn thương hủy myelin là nổi bật. Không phân lập được virus ở hệ thần kinh trung ương mặc dù hủy myelin nổi bật. Tỉ lệ tử vong là đáng kể (10 - 20%), nhiều bệnh nhân để lại di chứng thần kinh.

Viêm toàn bộ não xơ hoá bán cấp (Subacute Sclerosing Panencephalitis-SSPE) là biến chứng xuất hiện rất muộn của hệ thần kinh trung ương, virus sởi gây bệnh như một "virus chậm" làm thoái hoá hệ thần kinh trung ương nhiều năm sau khi nhiễm virus. SSPE hiếm gặp (tỷ lệ: 1/100.000 trường hợp bị sởi) và thường xảy ra hơn khi bị bệnh sởi ở lứa tuổi nhỏ, ở nam giới và những người sống ở nông thôn.

Viêm não tiến triển cấp tính (viêm não do sởi bán cấp) biểu hiện bằng co giật, khiếm khuyết về mặt thần kinh, thường có trạng thái sững sờ và tử vong, có thể xảy ra ở những người suy giảm miễn dịch; virus sởi có cơ hội xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương. Điều trị chủ yếu là hỗ trợ, ngừng dùng hoá trị liệu gây suy giảm miễn dịch khi có thể. Kết quả điều trị thành công của interferon và ribavirin là rất khác nhau.

B. Biến chứng đường hô hấp

Ở giai đoạn đầu của bệnh, viêm phế quản - phổi hoặc viêm tiểu phế quản do virus sởi lên tới 5% dẫn đến khó thở nặng. Viêm phổi xảy ra có hoặc không có ban nhanh bay gặp ở những trường hợp sởi không điển hình.

C. Bội nhiễm vi khuẩn thứ phát

Bội nhiễm vi khuẩn thứ phát thường xảy ra ngay sau khi bị sởi, đặc biệt là viêm hạch cổ, viêm tai giữa và viêm phổi; gặp ở khoảng 15% bệnh nhân.

D. Bệnh lao

Sởi tạm thời gây mất phản ứng da với tuberculin. Sởi có thể gây tệ hại hơn ở những bệnh nhân lao

Phòng bệnh

Ở Mỹ, khuyến cáo trẻ em nên được dùng vaccin lần đầu khi 12- 15 tháng tuổi và lần thứ 2 khi 4- 6 tuổi trước khi đi học (xem bảng 15- 4). Đối với học sinh đã tốt nghiệp phổ thông trung học và nhân viên y tế bắt đầu làm việc phải được dùng vaccin theo bảng chỉ dẫn trên hoặc phải có bằng chứng miễn dịch của bệnh trong huyết thanh nếu họ sinh sau năm 1956. Còn những người sinh trước năm 1957 thì miễn dịch cộng đồng có thể có. Nhân viên y tế nên được kiểm tra và dùng vaccin nếu cần thiết ở bất cứ tuổi nào.

Việc kiểm soát sự bùng phát là tương tự nhau. Nếu dịch bùng nổ ở trẻ em dưới 1 tuổi, trước tuổi đến trường thì vaccin lần đầu được dùng vào tháng thứ 6 và nhắc lại vào tháng thứ 15. Khi dịch xảy ra ở những trung tâm điều trị ban ngày, trường đại học, cao đẳng thì việc tái dùng vaccin được áp dụng cho tất cả các đối tượng, đặc biệt là học sinh, sinh viên và anh em của họ được sinh sau năm 1956, những người này được coi là chưa có miễn dịch theo xác định ở phần trên. Những nhân viên y tế nhạy cảm đã tiếp xúc với mầm bệnh phải được cách ly với bệnh nhân từ ngày thứ 5- 21 sau khi tiếp xúc với mầm bệnh, bất kể họ đã được dùng vaccin hoặc globulin miễn dịch hay chưa. Nếu bị sởi, những nhân viên này phải cách ly với bệnh nhân tới ngày thứ 7 sau khi mọc ban.

Khi những người nhạy cảm (dễ mắc bệnh) tiếp xúc với người bị bệnh sởi, dùng vaccin virus sống có thể phòng bệnh nếu dùng trong vòng 5 ngày kể từ khi tiếp xúc. Điều này hiếm khi thực hiện được trong một gia đình. Sau đó, dùng gamma globulin (0,25 ml/kg) đường tiêm để ngăn cản biểu hiện trên lâm sàng của bệnh. Ba tháng sau phải tạo miễn dịch chủ động bằng dùng vaccin sởi sống. Cần phải dùng vaccin cho tất cả những người có hệ miễn dịch bình thường được sinh ra sau năm 1956 đi đến các nước đang phát triển.

Phụ nữ có thai và những người suy giảm miễn dịch không được dùng vaccin sởi trừ hai trường hợp ngoại lệ. Trường hợp thứ nhất là những người nhiễm HIV chưa có triệu chứng, không có biểu hiện tác dụng phụ của vaccin. Trường hợp thứ hai là trẻ em bị nhiễm HIV, nếu tiêm vaccin sẽ có nhiều khả năng sống sót hơn sau khi bị bệnh sởi. Ở những nước đang phát triển, dùng vaccin "nồng độ cao" sẽ làm cho tỷ lệ tử vong muộn cao hơn. Globulin miễn dịch cần được dùng cho tất cả những người nhiễm HIV có tiếp xúc với người bệnh sởi để dự phòng.

Điều trị

A. Biện pháp chung

Bệnh nhân phải được cách ly một tuần sau khi phát ban và nghỉ ngơi tại giường cho tới khi hết sốt. Điều trị triệu chứng khi cần thiết. Uống vitamin A 400 000 đơn vị/ ngày (tác dụng duy trì niêm mạc đường tiêu hóa, hô hấp và có thể làm tăng cường miễn dịch) làm giảm tỷ lệ tử vong và biến chứng ở trẻ em.

B. Điều trị biến chứng

Dùng kháng sinh thích hợp để điều trị bội nhiễm vi khuẩn thứ phát. Điều trị triệu chứng đối với viêm não sau sởi như viêm toàn bộ não xơ hóa bán cấp.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong của sởi ở trẻ nhỏ trong vụ dịch sởi gần đây ở California là 0,6%. Tại các nước đang phát triển, tỷ lệ tử vong là 10%. Ở Mỹ, tử vong do sởi chủ yếu là vì viêm não (chiếm 15% tỷ lệ tử vong) và viêm phổi do bội nhiễm vi khuẩn. Nguyên nhân gây tử vong ở những nước đang phát triển chủ yếu là do ỉa chảy và bệnh lý ruột do mất protein.

2. QUAI BỊ

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thời gian ủ bệnh 14- 21 ngày
- Sưng, đau tuyến nước bọt, thường là tuyến nước bọt mang tai
- Tổn thương thường gặp ở các mô khác bao gồm: tinh hoàn, tụy, màng não, ở những người chưa dùng vaccin.

Nhận định chung

Quai bị là bệnh do virus lây truyền qua đường hô hấp và thường gây viêm tuyến nước bọt, và ít gặp hơn là viêm tinh hoàn, viêm màng não vô khuẩn, viêm tụy, viêm buồng trứng. Hầu hết bệnh xảy ra ở trẻ em. Thời gian ủ bệnh từ 14- 21 ngày (trung bình là 18 ngày). Tiền triệu xảy ra là 1 ngày, tối đa là 3 ngày nhưng cũng có thể tới hàng tuần.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Nhậy cảm đau vùng mang tai và vùng mặt tương ứng phù nề là dấu hiệu thực thể hay gặp nhất. Đôi khi sưng ở một tuyến giảm hoàn toàn trước khi tuyến kia bắt đầu sưng. Có thể sưng đau tuyến nước bọt dưới hàm và dưới lưỡi. Lỗ của ống Stensen đỏ và sưng.

Sốt và mệt mỏi có thể ở các mức độ khác nhau nhưng ở trẻ em thường là nhẹ. Sốt cao thường xảy ra khi có viêm tinh hoàn hoặc viêm màng não đi kèm. Cổ cứng, đau đầu, ngủ lịm là những triệu chứng gợi ý viêm màng não. Viêm tinh hoàn biểu hiện sưng đau (ở một bên chiếm 75% trường hợp). Viêm tinh hoàn xảy ra khoảng 25% ở nam giới sau dậy thì. Đau bụng phần trên rốn, buồn nôn, nôn là triệu chứng gợi ý có thể viêm tụy. Quai bị là nguyên nhân hàng đầu gây viêm tụy ở trẻ em. Đau vùng hạ vị, buồng trứng to gợi ý viêm buồng trứng, nhưng việc chẩn đoán rất khó khăn. Sưng đau tuyến nước bọt mang tai một hoặc hai bên (75%) hoặc tuyến nước bọt khác, thường mỗi tuyến kéo dài 1- 3 ngày. Đôi khi một tuyến khỏi hoàn toàn (thường trong 7 ngày hoặc ít hơn) trước khi tuyến khác bị viêm.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Bạch cầu lympho tăng tương đối. Amylase huyết thanh thường tăng, có thể có hoặc không có viêm tụy. Tăng bạch cầu lympho trong dịch não tủy (và glucose trong dịch não tủy bình thường hoặc thấp) là biểu hiện của viêm màng não, có thể không có biểu hiện lâm sàng. Chẩn đoán xác định bằng cách phân lập được virus quai bị từ nước bọt, hoặc dịch não tủy hoặc chỉ ra các kháng thể kết hợp bổ thể tăng gấp 4 lần trong xét nghiệm huyết thanh lần thứ hai.

Chẩn đoán phân biệt

Sưng tuyến nước bọt mang tai có thể do sỏi trong ống tuyến hoặc do phản ứng với iod. Các nguyên nhân khác bao gồm: ăn nhiều tinh bột, bệnh sarcoid, xơ gan, đái tháo đường, chứng ăn vô độ và hội chứng Sjögren. Viêm tuyến nước bọt mang tai cũng có thể do sinh vật sinh mủ (như tụ cầu vàng) đặc biệt là ở những người suy kiệt, phản ứng thuốc (phenothiazin, propylthiouracil) và các virus khác (influenza A, parainfluenza, nhiễm EBV, coxsackievirus). Sưng tuyến nước bọt mang tai cần được phân biệt với viêm hạch bạch huyết ở trước và sau tuyến nước bọt mang tai.

Biến chứng

Các biểu hiện khác nhau của bệnh là ít gặp hơn so với viêm tuyến nước bọt. Các biến chứng thường xảy ra sau viêm tuyến nước bọt mang tai, nhưng cũng có khi xuất hiện trước hoặc xảy ra mà không có tổn thương tuyến nước bọt: viêm màng não (30%), viêm tinh hoàn (trong một số ít trường hợp dẫn tới cương đau dương vật hoặc nhồi máu tinh hoàn), viêm tụy, viêm buồng trứng, viêm tuyến giáp, viêm thần kinh, viêm cơ tim, giảm tiểu cầu, đau khớp di chuyển và viêm thận.

Viêm màng não vô khuẩn là phổ biến trong khi bị quai bị và có thể không có tổn thương tuyến nước bọt. Glucose thấp trong dịch não tủy có thể gặp trong một số trường hợp. Đây là bệnh tự hạn chế, rất lành tính. Những biến chứng thần kinh hiếm gặp là: viêm não, hội chứng Guillain- Barre và viêm tủy cắt ngang. Viêm não gây phù não, biểu hiện triệu chứng thần kinh nặng nề và đôi khi gây tử vong. Rất ít khi bị điếc do viêm dây thần kinh số VIII. Quai bị cũng có thể đi kèm với những trường hợp tăng sinh mô xơ đàn hồi của nội tâm mạc.

Phòng bệnh

Vaccin virus quai bị sống có hiệu quả cao và an toàn. Vaccin được khuyến cáo dùng để tạo miễn dịch thông thường cho trẻ em trên 1 tuổi, có thể dùng đơn độc hoặc phối hợp với các vaccin của virus khác (như với sởi và rubeon trong vaccin MMR). Không được dùng vaccin này cho phụ nữ có thai hoặc những người bị tổn thương miễn dịch mặc dù vaccin được dùng cho những người bị nhiễm HIV không triệu chứng mà không gây ra dị chứng có hại. Sử dụng vaccin này đã làm giảm đáng kể tỷ lệ mới mắc quai bị ở Mỹ. Một vụ dịch quai bị bùng nổ ở Tennessee được coi là thất bại đầu tiên của vaccin, có thể do miễn dịch yếu. Phản ứng da của quai bị ít có giá trị trong việc xác định miễn dịch so với nồng độ kháng thể trung hòa trong huyết thanh.

Điều trị

A. Biện pháp chung

Bệnh nhân phải được cách ly cho tới khi tuyến nước bọt hết sưng, nghỉ ngơi tại giường trong giai đoạn sốt. Điều trị triệu chứng khi cần thiết.

B. Xử trí các biến chứng

1. Viêm màng não

Điều trị viêm màng não vô khuẩn hoàn toàn là điều trị triệu chứng đơn thuần. Đối với viêm não cần chú ý tới phù não, đảm bảo đường thở và các hoạt động sống.

2. Viêm tinh hoàn

Bìu phải được treo lên bằng dụng cụ đặc biệt hoặc bằng khăn mềm và chườm lạnh bằng đá. Trong những trường hợp nặng có thể cần phải cắt màng tinh hoàn. Dùng codein hoặc meperidin để giảm đau. Tiêm dung dịch procain 1%,10- 20 ml vào thừng tinh đoạn ở ngoài lỗ bẹn ngoài có thể giảm đau. Ích lợi của việc dùng hydrocortison natri succinat (100 mg tiêm tĩnh mạch, sau đó dùng đường uống 20 mg cứ 6 giờ một lần,trong 2- 3 ngày) để giảm phản ứng viêm vẫn còn chưa được xác định chắc chắn.

3. Viêm tụy

Điều trị triệu chứng và bồi phụ dịch ngoài đường tiêu hóa nếu cần thiết.

Tiên lượng

Toàn bộ thời gian của quai bị hiếm khi quá hai tuần. Tử vong (do viêm não) là hiếm. Viêm tinh hoàn khiến bệnh nhân rất khó chịu nhưng hiếm khi dẫn đến vô sinh. Quai bị chưa được biết là có kèm theo tử sản hoặc quái thai hay không.

3. BỆNH BẠI LIỆT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Yếu cơ, đau đầu, cổ cứng, sốt, buồn nôn, nôn, đau họng
- Tổn thương thần kinh vận động ở thấp (liệt mềm) với biểu hiện giảm phản xạ gân xương ở sâu, teo cơ.
- Dịch não tủy cho thấy tăng bạch cầu, nổi trội là bạch cầu lympho, hiếm khi trên 500 tế bào/μl.

Nhận định chung

Virus bại liệt gây viêm tủy xám là virus đường tiêu hóa thường thấy ở dịch rửa họng và phân. Lây truyền chủ yếu qua con đường phân-miệng. Từ khi sản xuất được vaccin, bệnh bại liệt trở thành bệnh hiếm gặp ở những nước phát triển. Từ 1980- 1994, ở Mỹ chỉ còn 133 trường hợp, trong đó có

6 trường hợp nhập cư từ nước khác tới, 125 (94%) trường hợp do vaccin gây ra (còn 2 trường hợp không xác định được). Bệnh do virus bại liệt hoang dại đã được loại bỏ tận gốc ở Tây bán cầu. Người ta đã xác định có 3 typ virus và không có miễn dịch chéo giữa chúng. Thời gian ủ bệnh từ 5- 35 ngày (thường là 7- 14 ngày). Lây nhiễm xảy ra mạnh nhất ở tuần đầu, nhưng virus lại được đào thải ra phân trong vài tuần.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Ít nhất 95% những người nhiễm virus là không có triệu chứng, nhưng những người này sẽ bị bệnh sau khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng.

1. Thể nhẹ (thể không tiến triển)

Biểu hiện sốt, đau đầu, nôn, ỉa chảy, táo bón và đau họng.

2. Thể không có liệt

Ngoài các triệu chứng kể trên, có thêm các dấu hiệu của kích thích màng não và co rút cơ.

3. Thể có liệt

Chỉ chiếm 0,1% tất cả các trường hợp bại liệt. Liệt có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong giai đoạn sốt. Run, yếu cơ, táo bón, tắc ruột có thể xuất hiện. Thể này có thể chia làm 2 loại có thể cùng tồn tại

Thể tủy sống: liệt các cơ do dây thần kinh tủy sống chi phối

Thể hành não: yếu các cơ do các dây thần kinh sọ chi phối (đặc biệt là dây số IX và X) và tổn thương trung tâm hô hấp vận mạch.

Trong thể tủy sống: liệt đai vai thường xuất hiện trước liệt cơ liên sườn và cơ hoành, dẫn tới giảm giãn nở của lồng ngực và giảm dung tích sống.

Trong thể hành não, các triệu chứng gồm song thị (ít gặp), yếu cơ mặt, khó nuốt, khó phát âm, giọng mũi, yếu cơ thang và cơ ức đòn chũm, khó nhai, không thể nuốt được kể cả nước bọt và trào ngược dịch qua mũi. Điều nguy hiểm đe dọa tính mạng của thể hành não là liệt hô hấp. Ngủ lịm, hôn mê vì thiếu oxy do giảm thông khí. Tăng huyết áp hoặc tụt huyết áp và nhịp tim nhanh có thể xảy ra. Co giật hiếm khi xuất hiện.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi bình thường hoặc tăng nhẹ. Áp lực

dịch não tủy và protein bình thường hoặc tăng nhẹ. Glucose dịch não tủy không giảm. Số lượng bạch cầu thường dưới 500/ µl và chủ yếu là lympho bào sau 24 giờ đầu. Dịch não tủy bình thường trong 5% số trường hợp. Virus có thể phân lập được từ nước rửa họng (ở giai đoạn sớm) và từ phân (ở cả giai đoạn sớm và muộn). Kháng thể (bằng phản ứng cố định bổ thể và phản ứng trung hòa) xuất hiện ở tuần đầu hoặc tuần thứ hai của bệnh.

Chẩn đoán phân biệt

Thể không có liệt thì giống với viêm màng não do virus đường tiêu hóa khác, phân biệt nhờ xét nghiệm huyết thành. Viêm đa dây thần kinh nhiễm trùng cấp tính (hội chứng Guillain - Barré) và liệt do ve đốt, ban đầu có thể giống như bại liệt. Trong hội chứng guildain- barré (xem chương 24), yếu cơ thường đối xứng và lan dần lên trong hầu hết các trường hợp, nhưng trong thể fisher rất giống với thể hành não, nhưng dịch não tủy thường có nồng độ protein cao nhưng số lượng tế bào bình thường.

Các biến chứng

Nhiễm trùng đường tiết niệu, xẹp phổi, viêm phổi, viêm cơ tim và phù phổi có thể xảy ra. Suy hô hấp là hậu quả của liệt cơ hô hấp, tắc nghẽn đường hô hấp do tổn thương các nhân của dây thần kinh sọ, hoặc ổ thương trung hô hấp.

Phòng bệnh

Khuyến cáo về phòng bệnh đã có sự thay đổi như là kết quả của thay đổi dịch tễ học của bệnh, sự chấm dứt của bệnh bại liệt ở Tây bán cầu và tiếp tục lo ngại về bệnh bại liệt do uống vaccin sống gây ra. Khuyến cáo hiện nay là dùng vaccin bất hoạt (Salk) cho hai lần đầu (dùng ở trẻ nhỏ vào tháng thứ 2 và tháng thứ 4), sau đó lần thứ 3 uống vaccin Sabin (vào tháng thứ 6), nếu không có ai trong gia đình giảm khả năng miễn dịch hoặc tiếp xúc gần gũi. Liều vaccin thứ 3 ở các nước đang phát triển là không cần thiết.

Vaccin sống tam giá đường uống (Sabin) dễ dùng, an toàn, hiệu quả cao trong việc tạo ra kháng thể tại đường tiêu hóa cũng như trong máu.

Tạo miễn dịch thông thường của người lớn ở Mỹ không được khuyến cáo vì tỷ lệ bệnh thấp. Tuy nhiên, ở những người lớn tiếp xúc với bệnh bại liệt hoặc sẽ đến vùng dịch bệnh địa phương mà trước đó chưa được miễn dịch phải dùng vaccin bất hoạt (Salk). Vaccin này cũng được dùng để tạo miễn dịch cho

người bị suy giảm miễn dịch hoặc ức chế miễn dịch và các thành viên trong gia đình của họ.

Ở những nước đang phát triển, khoảng cách giữa những lần dùng OPV có thể kéo dài thêm trên một tháng (vì có thể tác động từ những yếu tố gây bệnh đường tiêu hóa khác). Thường tránh tiêm bắp sau khi uống vaccin bại liệt 1 tháng để phòng gây ra liệt do kích thích.

Điều trị

Nghỉ ngơi tuyệt đối tại giường trong những ngày đầu của bệnh làm giảm tỷ lệ liệt. Phải khám cẩn thận để phát hiện tổn thương dây thần kinh sọ. Bệnh nhân được nằm thoải mái và tư thế bệnh nhân phải xoay trở được trên "giường dành cho bại liệt" (đệm chắc chắn, giá đặt chân, gối cao su mềm, túi cát, nẹp giường). Điều trị táo bón và bí đái (đặc biệt trong trường hợp liệt hai chân) là cần thiết. Bệnh nhân cần được điều trị tại khoa hồi sức nếu có yếu hoặc liệt hô hấp.

Tiên lượng

Trong giai đoạn sốt, liệt có thể xuất hiện và tiến triển. Yếu nhẹ các cơ nhỏ nhanh giảm hơn so với yếu nặng các cơ lớn. Thể hành não có tỷ lệ tử vong cao, lên tới 50%. Yếu các cơ khác lại có thể xuất hiện và tiến triển chậm nhiều năm sau khi hồi phục bệnh bại liệt cấp tính. Tổn thương này (hội chứng sau bại liệt biểu hiện các dấu hiệu mạn tính và mới của cắt dây thần kinh) không phải do nhiễm virus ban đầu mà do tăng rối loạn chức năng của các neron vận động còn lại.

4. RUBEON (BỆNH SỞI ĐỨC)

Những điều quan trọng trong chẩn đoán

- Thời gian ủ bệnh từ 14- 21 ngày
- Đau khớp, đặc biệt ở nữ giới trẻ tuổi
- Không có tiền triệu ở trẻ em (nhẹ ở người lớn); các triệu chứng nhẹ (sốt, mệt mỏi, xổ mũi) cùng xuất hiện với phát ban.
- Hạch to sau cổ, sau tai, 5- 10 ngày trước khi phát ban.
- Phát ban dạng dạt sần mịn kéo dài 3 ngày, mọc từ mặt xuống thân mình, cuối cùng là chân tay.
- Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

Nhận định chung

Rubeon là bệnh toàn thân lây truyền do hít phải những giọt nước bọt nhiễm togavirus. Sự lây lan của bệnh ở mức độ trung bình. Tạo được miễn dịch bền vững sau khi mắc bệnh. Thời kỳ ủ bệnh từ 14- 21 ngày (trung bình là 16 ngày). Bệnh có thể lây truyền từ 1 tuần trước khi phát ban tới 15 ngày sau đó.

Bệnh cảnh lâm sàng của bệnh rất khó phân biệt với các bệnh do virus khác như tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, nhiễm echo virus, nhiễm virus coxsackie, mặc dù viêm khớp nổi trội hơn trong rubeon. Chẩn đoán xác định dựa vào phân lập được virus hoặc phản ứng huyết thanh học.

Điều quan trọng chính là rubeon gây tổn thương bào thai khi còn đang trong tử cung, gây ra quái thai và gây ra nhiễm virus bẩm sinh. Hội chứng rubeon bẩm sinh vẫn còn ở những nước đang phát triển với tỷ lệ tương đương ở các nước phát triển trước thời kỳ có vaccin.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu: (bảng 15- 2)

Sốt, mệt mỏi thường nhẹ, xuất hiện cùng với sưng viêm hạch dưới vùng chẩm, có thể xuất hiện trước phát ban khoảng 1 tuần. Có thể có sổ mũi. Viêm đa khớp xảy ra trong 25% số trường hợp ở người lớn. Những triệu chứng này thường giảm đi trong vòng 7 ngày, nhưng cũng có thể kéo dài vài tuần. Hạch to ở sau cổ và sau tai là rất hay gặp hồng ban ở họng và vòm miệng, đôi khi có những ban dạng dát sần màu hồng, mịn xuất hiện ở mặt, thân mình và chân tay, diễn tiến nhanh (2- 3 ngày) và mờ đi nhanh, thường tồn tại 1 ngày tại mỗi vùng. Rubeon không phát ban ít nhất cũng thường hay gặp như có phát ban. Có thể nghi ngờ bị bệnh khi có bằng chứng dịch tễ của bệnh trong cộng đồng, nhưng việc chẩn đoán cần dựa vào xét nghiệm.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm bạch cầu xuất hiện sớm và sau đó có tăng tương bào. Có thể phân lập được virus và xét nghiệm huyết thanh miễn dịch của rubeon (xét nghiệm virus rubeon ức chế ngưng kết hồng cầu và phản ứng kháng thể huỳnh quang). Chẩn đoán xác định dựa vào nồng độ kháng thể tăng gấp 4 lần.

Các biến chứng

A. Phơi nhiễm khi có thai

Việc xác định liệu kháng thể rubeon có xuất hiện ở lúc đầu thời kỳ mang thai hay không là rất quan trọng vì nhiễm virus trong 3 tháng đầu mang thai dẫn tới rubeon bẩm sinh tối thiểu là 80% của thai nhi.

Khi phụ nữ mang thai tiếp xúc với trường hợp có thể bị bệnh rubeon phải xét nghiệm kháng thể rubeon bằng phản ứng trung gian ức chế ngưng kết hồng cầu; không có lý do gì để lo lắng khi các xét nghiệm dương tính. Nếu không tìm được kháng thể thì phải tiếp tục theo dõi lâm sàng và huyết thanh. Vấn đề đặt ra ở người có thai khi xác định nhiễm rubeon là có phá thai hay không. Quyết định này cần phải được cân nhắc dựa trên các yếu tố như cá nhân, tôn giáo, tính hợp pháp và các yếu tố khác. Nguy cơ đối với thai nhi là cao nhất khi mẹ bị nhiễm trong 3 tháng đầu mang thai nhưng vẫn có nguy cơ đối với 3 tháng thứ hai.

B. Rubeon bẩm sinh

Trẻ bị nhiễm rubeon trong thời kỳ bào thai khi sinh có thể vẫn bình thường nhưng dễ có những biểu hiện như đục thủy tinh thể sơm, glocom, mắt nhỏ, giảm thính lực, chậm phát triển tâm thần vận động, bệnh tim bẩm sinh, to cơ quan và phát ban dạng dát sẩn.

Đào thải virus qua họng và nước tiểu kéo dài nhiều tháng mặc dù nồng độ kháng thể cao. Chẩn đoán được xác định bằng phân lập virus. Một xét nghiệm đặc hiệu cho kháng thể IgM thường được dùng cho chẩn đoán ở trẻ sơ sinh. Điều trị trực tiếp các dị tật.

C. Bệnh não sau nhiễm virus

Trong 1:6000 trường hợp, bệnh não sau nhiễm virus xuất hiện từ 1- 6 ngày sau khi phát ban; không phải luôn luôn phân lập được virus. Tỷ lệ tử vong là 20% nhưng rất hiếm gặp di chứng trong số những người hồi phục. Cơ chế của bệnh chưa được xác định rõ ràng.

Phòng bệnh

Dùng vaccin rubeon sống giảm độc lực cho tất cả trẻ em và những em gái nhậy cảm trước tuổi có kinh nguyệt. Phụ nữ chỉ được tiêm chủng khi không mang thai và cũng không có kháng thể trong máu (ở Mỹ, khoảng 80% nữ giới ở độ tuổi 20 có miễn dịch với rubeon). Tránh có thai ít nhất 3 tháng sau khi dùng vaccin, mặc dù chưa có thông báo nào về hội chứng rubeon bẩm sinh

sau tiêm chủng và tiêm chủng vô ý ở phụ nữ mang thai cũng không được coi là có chỉ định phá thai. Biểu hiện viêm khớp nổi bật hơn sau dùng vaccin rubeon so với bệnh tự nhiên. Sự liên quan giữa bệnh khớp mạn tính và việc dùng vaccin rubeon vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi. Việc sử dụng vaccin MMR cùng với DPT cho thấy có đáp ứng huyết thanh đầy đủ.

Điều trị

Acetaminophen có tác dụng làm giảm triệu chứng. Viêm não và giảm tiểu cầu không đe dọa tới tính mạng thì chỉ cần điều trị triệu chứng.

Tiên lượng

Rubeon là một bệnh nhẹ và hiếm khi kéo dài trên 3- 4 ngày. Mặt khác, rubeon bẩm sinh có tỷ lệ tử vong cao và những di chứng bẩm sinh tồn tại vĩnh viễn.

CÁC VIRUS HƯỚNG THẦN KINH KHÁC

1. BỆNH DẠI

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử bị động vật cắn
- Dị cảm, sợ nước, có những cơn giận dữ xen lẫn với bình tĩnh
- Co giật, liệt, nước bọt đặc, dính.

Nhận định chung

Bệnh dại là một bệnh viêm não do virus (Rhadovirus) lây truyền qua nước bọt bị nhiễm virus. Virus vào cơ thể qua vết cắn của động vật hoặc qua vết thương hở. Những động vật hay bị dại là chồn hôi, dơi, cáo, gấu trúc Mỹ. Những động vật cắn người gây bệnh dại ở Mỹ này có xu hướng theo phân bố địa lý: gấu trúc Mỹ ở miền Đông và New England; chồn hôi ở giữa miền Tây, Tây Nam và California; sói đồng cỏ ở Texas; cáo ở miền Tây Nam, New England và Alaska. Chó và mèo bị dại ở các nước đang phát triển (bao gồm cả biên giới Mexico), 10 trong số 20 người Mỹ mắc bệnh ở thập kỷ 80 là bị ở nước ngoài. Những loài gặm nhấm và thỏ ít bị bệnh dại. Virus vào tuyến nước bọt của chó 5- 7 ngày trước khi chó bị chết vì bệnh dại. Bởi thế, thời gian lây truyền của bệnh là có giới hạn. Thời gian ủ bệnh

từ 10 ngày đến nhiều năm, nhưng thường là 3- 7 tuần. Thời gian này phụ thuộc vào khoảng cách từ vết cắn tới hệ thần kinh trung ương. Virus vào dây thần kinh rồi tới não, nhân lên tại não, rồi sau đó theo dây ly tâm đến tuyến nước bọt.

Bệnh dại hầu hết là tử vong, những người sống sót có thể là do nhiễm virus giống dại. Người thầy thuốc đối diện với vấn đề thường gặp nhất trên lâm sàng là xử trí bệnh nhân bị động vật cắn (xem phần phòng bệnh).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh nhân thường có tiền sử bị động vật cắn. Số bệnh nhân bị bệnh dại do cào ít hơn 50% so với bị cắn. Đau xuất hiện ở nơi bị cắn, sau đó là dị cảm. Da rất nhạy cảm với thay đổi nhiệt độ, đặc biệt là luồng không khí. Khi uống nước gây ra co thắt thanh quản rất đau (chứng sợ nước). Bệnh nhân có thể bồn chồn, co rút cơ, rất kích động, hành vi kỳ quái, co giật và liệt. Tiết nhiều nước bọt nhưng đặc quánh.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Những người bị động vật cắn mặc dù khỏe mạnh nhưng vẫn phải giữ động vật lại để theo dõi từ 7- 10 ngày. Nếu động vật bị ốm hoặc chết thì người đó phải đi khám bệnh. Khi một động vật hoang dại cắn người, nếu bắt được, cắt lấy đầu, bảo quản lạnh, gửi tới phòng xét nghiệm có đủ điều kiện gần nhất để tìm virus dại trong não; việc chẩn đoán dựa vào kỹ thuật kháng thể miễn dịch huỳnh quang. Nếu động vật không được khám nghiệm thì chồn hôi, dơi, sói đồng cỏ, cáo và gấu trúc Mỹ cắn nên được coi như động vật mắc dại.

Xét nghiệm kháng thể huỳnh quang của tổ chức sinh thiết da ở sau cổ hoặc vết giác mạc có thể dương tính sớm. Xét nghiệm có thể trở nên âm tính sau khi hình thành kháng thể. Kỹ thuật PCR hoặc gen có thể tiến hành chẩn đoán nhưng rất đắt và không nhạy trong giai đoạn sớm của bệnh.

Phòng bệnh

Vì bệnh dại hầu như gây tử vong nên phòng bệnh là phương pháp duy nhất có thể áp dụng. Tất cả những người bị động vật cắn hoặc cào đều phải được đánh giá. Tạo miễn dịch cho chó và mèo nhà và tạo miễn dịch chủ động cho những người tiếp xúc nhiều với động vật (như bác sỹ thú y) là rất quan trọng. Tuy nhiên, những quyết định quan trọng nhất liên quan đến vết cắn của động vật.

A. Điều trị tại chỗ vết súc vật cắn và cào

Rửa kỹ, cắt bỏ tổ chức tại vết thương và sau đó rửa bằng xà phòng là rất quan trọng. Nếu dùng globulin miễn dịch với bệnh dại hoặc kháng huyết thanh thì tiêm một phần tại chỗ xung quanh vết thương và phần còn lại dùng tiêm bắp. Không nên khâu vết thương.

B. Tạo miễn dịch sau khi bị động vật cắn hoặc cào

Cách này được chỉ định khi bệnh được coi là nặng. Những quyết định về y tế phải được dựa trên những khuyến cáo của Ủy ban cố vấn USPHS nhưng cũng phải dựa vào hoàn cảnh bị cắn, bao gồm: phạm vi, vị trí vết thương, động vật cắn và dịch tễ của bệnh dại tại khu vực đó. Có thể hội chẩn phòng khám khu vực hoặc bệnh viện của bang. Điều trị sau khi bị cắn bao gồm cả tiêm vaccin và kháng thể thụ động.

Dạng tốt nhất của miễn dịch thụ động là dùng globulin miễn dịch với bệnh dại (40 đv/kg). Dùng 50% globulin tiêm quanh vết thương, phần còn lại tiêm bắp. Nếu không có globulin miễn dịch của người thì dùng kháng huyết thanh dại của ngựa (20 đv/kg) sau khi đã thử phản ứng nhạy cảm với huyết thanh ngựa. Dùng 5 mũi vaccin tế bào lưỡng bội của người bất hoạt (HDCV), mỗi mũi 1ml tiêm bắp (thường tiêm cơ delta hơn là cơ mông) vào ngày thứ 0, 3, 7, 14 và 28 sau khi bị cắn.

Có thể dùng vaccin nuôi cấy tế bào vài lần và thường hay dùng hơn vaccin nuôi cấy tế bào bào thai (như vaccin bào thai vịt DEV) bởi vì đáp ứng kháng nguyên tốt hơn và ít phản ứng toàn thân hơn. HDCV có sẵn và giá rẻ, do đó có thể dùng ở những nước đang phát triển.

Globulin miễn dịch và vaccin dại (vaccin tế bào lưỡng bội của người) không được dùng chung một bơm tiêm và tiêm cùng một chỗ. Phản ứng dị ứng với vaccin là hiếm mặc dù có phản ứng tại chỗ (ngứa, mẩn đỏ, đau) xảy ra khoảng 25%, và phản ứng toàn thân nhẹ (đau đầu, đau cơ, buồn nôn) khoảng 20%. Có thể mua vaccin trên thị trường và phòng khám bệnh.

Đối với người trước đó đã dùng vaccin dại trước hoặc sau khi bị cắn thì không nên dùng globulin miễn dịch; vaccin dùng 1 ml tiêm vào cơ delta 2 lần (vào ngay ngày hôm đó và ngày thứ 3).

Ở những nước khác, có thể dùng vaccin não chuột hoặc vaccin bất hoạt từ bào thai vịt nhưng cách dùng phức tạp hơn, tỉ lệ phản ứng dị ứng, đặc biệt là liệt lan lên, cao hơn và hiệu quả lại kém hơn.

Dùng vaccin tế bào lưỡng bội tiêm 3 lần để phòng bệnh trước khi bị cắn

cho những người có nguy cơ cao (như bác sỹ thú y, người huấn luyện, chăm sóc động vật). Dùng đồng thời chloroquin để phòng sốt rét có thể làm giảm đáp ứng kháng thể.

Điều trị

Đây là bệnh rất nặng, hầu hết bệnh nhân đều tử vong. Cần phải hồi sức tốt, đặc biệt chú ý đường thở, duy trì thở oxy, kiểm soát co giật. Cần thận trọng trong việc truyền dịch, máu.

Tiên lượng

Một khi xuất hiện triệu chứng, tử vong là không tránh khỏi sau 7 ngày, thường do suy hô hấp.

2. VIÊM NÃO DO ARBOVIRUS

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt, mệt mỏi, cổ cứng, đau họng, buồn nôn và nôn, tiến triển tới trạng thái sững sờ, hôn mê và co giật.
- Các dấu hiệu tổn thương thần kinh vận động ở cao (tăng phản xạ gân xương ở sâu, mất phản xạ nông, có phản xạ bệnh lý, liệt cứng)
- Thường protein trong dịch não tủy tăng và áp lực dịch não tủy thường tăng, tăng bạch cầu lympho trong dịch não tủy.

Nhận định chung

Arbovirus là tác nhân sống ở muỗi và tiết túc gây bệnh ở người. Chúng bao gồm 3 loại alphavirus (gây ra viêm não ngựa ở miền Đông, miền Tây và Venezuela), 4 loại flavivirus (gây bệnh viêm não St. Louis, viêm não Nhật Bản B, sốt dengue, sốt vàng) và bunyavirus gây bệnh viêm não ở California (virus laCrosse) và hàng loạt sốt xuất huyết do virus (sốt Rift valley; Hantaan gây sốt xuất huyết có hội chứng thận). Chỉ những virus chủ yếu gây viêm não trong nhóm này sẽ được thảo luận ở đây (bảng 15- 3).

Nguyên nhân hàng đầu của viêm não arbovirus là: viêm não California và viêm não St. Louis. Mầm bệnh tồn tại trong tự nhiên là ở những động vật có vú nhỏ đặc trưng và một số loại chim. Ngựa cũng là một vật chủ chứa virus gây viêm não ngựa mặc dù chim đóng vai trò duy trì chu kỳ sống của virus. Mười một người Mỹ ở vùng phía Bắc chết do viêm não Nhật Bản B từ 1981- 1992 hầu hết là quân nhân đóng ở vùng châu Á.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng gồm sốt, mệt mỏi, đau họng, buồn nôn và nôn, ngủ lịm, sững sờ, hôn mê và co giật. Các dấu hiệu gồm: cổ cứng, dấu hiệu kích thích màng não, run, co giật, liệt dây thần kinh sọ, liệt chân tay, tăng phản xạ gân xương ở sâu, mất phản xạ nông và có phản xạ bệnh lý.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Bạch cầu trong máu có thể thay đổi

Áp lực dịch não tủy và protein tăng, glucose bình thường, tăng bạch cầu lympho (có thể tăng bạch cầu đa nhân ở giai đoạn sớm).

Virus đôi khi có thể phân lập được từ máu, trong một số ít trường hợp là từ dịch não tủy. Dùng kỹ thuật PCR có thể giúp cho chẩn đoán. Xét nghiệm huyết thanh của máu hoặc dịch não tủy có thể chẩn đoán được loại đặc hiệu của viêm não (bằng xác định IgM đặc hiệu của virus hoặc kháng thể tăng gấp 4 lần bằng phản ứng trung hòa hoặc cố định bổ thể. Chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ não cho thấy có tổn thương đồi thị và hạch ở nền sọ giúp phân biệt với tổn thương ở thùy thái dương do herpes virus hoặc những tổn thương khu trú.

Chẩn đoán phân biệt

Thể viêm não nhẹ phải được chẩn đoán phân biệt với viêm màng não vô khuẩn, viêm màng não đám rối màng mạch lympho bào và bại liệt thể không có liệt. Thể nặng cần phân biệt với tai biến mạch máu não, u não, apxe não và ngộ độc.

Viêm não do arbovirus (bảng 15- 3) phải được phân biệt với viêm não do các virus khác (herpes simplex, quai bị, bại liệt hoặc các virus đường tiêu hóa khác, HIV), viêm não cùng với phát ban trong các bệnh ở trẻ em (sởi, thủy đậu, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, rubeon), viêm não sau cùng vaccin (thể hủy myelin sau dùng vaccin phòng dại, sởi, ho gà), viêm não do nhiễm độc (thuốc, độc chất, độc tố vi khuẩn như do vi khuẩn lỵ typ 1) và hội chứng Reye.

Các biến chứng

Viêm phế quản phổi, bi đái và nhiễm trùng tiết niệu, loét do nằm. Những di chứng muộn là di chứng tâm thần, hội chứng Parkinson và động kinh.

Phòng bệnh

Biện pháp hữu hiệu là kiểm soát muỗi (xua đuổi, dùng quần áo bảo vệ, dùng thuốc diệt muỗi). Vaccin viêm não Nhật Bản B được phép dùng ở Mỹ.

Nó được khuyến cáo dùng cho người đi du lịch ở những vùng nông thôn ở Đông Nam Á.

Điều trị

Mặc dù có thuốc kháng virus đặc hiệu nhưng không phải cho tất cả các virus. Điều trị hỗ trợ là rất hữu ích. Những phương pháp bao gồm làm giảm áp lực nội sọ và dùng mannitol theo dõi áp lực buồng não thất. Người ta chưa chứng minh được tác dụng của corticosteroid trong điều trị.

Bảng 15- 3. Viêm não do arbovirus (sống ở côn trùng tiết túc)[1]

Tên bệnh	Phân bố địa lý	Vector truyền bệnh; ổ bệnh tự nhiên	Ghi chú
Viêm não California	Gặp ở toàn bộ nước Mỹ, đặc biệt là miền Trung- Tây	Muỗi và các động vật có vú nhỏ	Chủ yếu bệnh gặp ở trẻ em
Viêm não St. Louis	Ở Tây, Trung Mỹ và California	Muỗi, chim (gồm cả chim nhà)	Thường có tổn thương dây thần kinh sọ, thời gian hồi phục kéo dài
Viêm não miền Đông (ngựa)	Phía Đông của các vùng Bắc Trung, Nam Mỹ (vùng duyên hải)	Muỗi, chim	Thường gặp ở ngựa sống trong vùng. Tỷ lệ tử vong cao (50- 75%). Thường để lại di chứng (đông kinh, liệt nhẹ) đặc biệt ở trẻ em.
Viêm não Venezuela	Nam Mỹ, Florida (hiếm), Texas (hiếm)	Muỗi, động vật gặm nhấm	Ít gặp ở Mỹ. Tỷ lệ tử vong thấp, ít để lại di chứng
Viêm não miền Tây (ngựa)	Toàn bộ phía Tây ban cầu	Muỗi, chim	Thường gặp ở ngựa trong vùng, đặc biệt gây bệnh ở trẻ nhỏ và người già
Viêm não Nhật Bản B	Vùng khí hậu ôn hòa ở Đông Á, Nam và Đông Nam Á	Muỗi, lợn, chim	Đã có vaccin phòng bệnh. Tỷ lệ tử vong cao (25%). Tỷ lệ biến chứng cao (50% có di chứng thần kinh tâm thần

[1] Bệnh thay đổi theo mùa muỗi ở các vùng khác nhau. Bệnh chủ yếu xảy ra ở mùa hè và mùa thu ở Bắc bán cầu (từ tháng 5- tháng 10)

Tiên lượng

Việc tiên lượng cần thận trọng, đặc biệt là ở trẻ nhỏ. Di chứng có thể xuất hiện muộn khi tưởng như bệnh đã hồi phục tốt.

3. VIÊM MÀNG NÃO ĐÁM RỐI MÀNG MẠCH TĂNG LYMPHO BÀO

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền triệu giống cúm: sốt, rét run, mệt mỏi và ho, tiếp sau đó là viêm màng não gây ra cổ cứng.
- Viêm màng não vô khuẩn với dấu hiệu Kernig dương tính, đau đầu, buồn nôn, nôn, ngủ lịm.
- Dịch não tủy: protein tăng nhẹ, tăng bạch cầu lympho (500- 3000 tế bào/ µl); glucose thấp ở 25% số bệnh nhân.
- Phát hiện kháng thể bằng phản ứng kết hợp bổ thể trong vòng 2 tuần.

Nhận định chung

Viêm màng não đám rối màng mạch tăng lympho bào là bệnh nhiễm virus hệ thần kinh trung ương (arenavirus). Ổ chứa virus là chuột nhà, mặc dù có thể thấy chuột, khỉ, chó, lợn bị nhiễm trong tự nhiên. Một số chuột túi (có túi đựng thức ăn ở miệng) được nuôi trong nhà cũng có thể là nguồn bệnh. Virus lan truyền từ động vật bị nhiễm virus sang người qua con đường dịch tiết mũi họng, nước tiểu, phân gây nhiễm bẩn thức ăn hoặc bụi. Thời gian ủ bệnh từ 8- 13 ngày thì có biểu hiện toàn thân và 15- 21 ngày thì có biểu hiện triệu chứng màng não. Tế bào CD4 cũng liên quan đến sinh bệnh học. Viêm màng não đám rối màng mạch tăng lympho bào được coi là một kiểu của miễn dịch trung gian tế bào trong quá trình phát triển của vaccin. Virus không lan từ người này sang người khác. Những vụ dịch có thể xuất hiện ở nhân viên phòng xét nghiệm tiếp xúc với loài gặm nhấm. Biến chứng ít khi xảy ra.

Bệnh này chủ yếu xuất hiện ở những bang phía Bắc của Mỹ và vùng duyên hải phía Đông.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Triệu chứng biểu hiện bằng 2 giai đoạn. Giai đoạn tiền triệu biểu hiện

bằng sốt, rét run, đau cơ, ho và nôn. Giai đoạn màng não biểu hiện đau đầu, buồn nôn, nôn và ngủ lịm. Các dấu hiệu của viêm phổi ít khi xuất hiện trong giai đoạn tiền triệu. Trong giai đoạn màng não có thể có cổ cứng, lưng cứng, dấu hiệu Kernig dương tính. Ứ nước ở não do tắc nghẽn là biến chứng ít gặp. Đau khớp có thể xuất hiện muộn.

Giai đoạn tiền triệu có thể qua đi với hồi phục hoàn toàn hoặc các triệu chứng màng não có thể xuất hiện sau một vài ngày lui bệnh.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Có thể tăng hoặc giảm bạch cầu, tiểu cầu giảm. Tăng bạch cầu lympho trong dịch não tủy (tổng số lượng bạch cầu từ 500- 3000/ µl, tăng nhẹ protein, glucose bình thường hoặc giảm gặp ở ít nhất 25% số trường hợp.

Kháng thể xuất hiện trong hoặc sau tuần thứ hai. Có thể phát hiện virus từ máu hoặc dịch não tủy bằng cấy trên chuột. Kỹ thuật PCR giúp cho phát hiện được virus trong dịch não tủy.

Chẩn đoán phân biệt

Tiền triệu giống cúm và giai đoạn tiềm tàng giúp cho chẩn đoán phân biệt với viêm màng não vô khuẩn khác, viêm màng não do vi khuẩn, viêm màng não hạt. Tiền sử tiếp xúc với chuột và các vector có khả năng truyền bệnh khác là yếu tố quan trọng giúp chẩn đoán.

Điều trị

Điều trị hỗ trợ như viêm não hoặc viêm màng não vô khuẩn.

Tiên lượng

Bệnh hiếm khi gây tử vong. Bệnh thường kéo dài 1- 2 tuần mặc dù thời gian hồi phục kéo dài.

4. NHỮNG TÁC NHÂN GÂY BỆNH GIỐNG VIRUS CÓ THỜI GIAN TIỀM TÀNG KÉO DÀI (kể cả bệnh Prion)

Một số bệnh ở động vật do các vi sinh vật có khả năng lây truyền với tốc độ nhân lên chậm và có thời gian tiềm tàng kéo dài ở vật chủ. Chúng được gọi là những tiểu thể gây nhiễm proteinaceous kháng với hầu hết các phương pháp sửa đổi của acid nucleic và ngày càng được nhiều người nhắc tới như là "prions". Bốn vi sinh vật đó và những sinh vật tương tự gây bệnh ở người sẽ được trình bày ở đây.

Bệnh **Kuru** và **Creutzfeldt- Jakob** là bệnh não dạng xốp dùng để chỉ những tổn thương tổ chức hệ thần kinh trung ương trên giải phẫu bệnh. Những mầm bệnh có thể lan truyền tới tổ chức não hoặc mắt của động vật linh trưởng, kể cả người. Bệnh khởi phát sau nhiều tháng tới nhiều năm bệnh ở giai đoạn tiềm tàng và có chiều hướng ngày càng xấu đi. Bệnh Kuru đã từng thịnh hành ở trung New Guinea nhưng không còn tồn tại kể từ khi không còn việc ăn thịt đồng loại. Bệnh đặc trưng bằng thất điều tiểu não, run loạn vận ngôn và cảm xúc không ổn định.

Bệnh Creutzfeldt- Jakob thường biểu hiện ở người trung tuổi với giảm trí tuệ nhanh, co cứng cơ cục bộ kiểu rung giật cơ thất điều, ngủ nhiều và trên điện não đồ xuất hiện những sóng có điện thế cao kịch phát cùng những sóng chậm. Bệnh tiến triển nhanh thành câm bất động. Yếu tố nguy cơ đối với bệnh chưa được xác định, mặc dù trong 15% số trường hợp có tiền sử gia đình. Chụp cộng hưởng từ trong trường hợp điển hình cho thấy có dấu hiệu tăng tín hiệu cả hai bên não, đặc biệt là nhân đuôi và nhân bèo sẫm.

Chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu mà chỉ có phòng bệnh bằng cách tránh lây nhiễm từ tổ chức não bị bệnh, điện cực, dụng cụ phẫu thuật thần kinh hoặc tránh ghép giác mạc, màng cứng, dùng hormon sinh trưởng từ những tử thi bị bệnh. Các dụng cụ cần tiệt trùng bằng hấp ở 7,5 at trong 1 giờ. Tiệt trùng bề mặt bị nhiễm bẩn bằng hypochlorit 5% hoặc natrihydroxid 0,1 N.

Gần đây, một biến thể của bệnh Creutzfeldt- Jacob được thông báo gây ra một vụ dịch nhỏ ở Anh quốc. Bệnh nhân là những người trẻ, thời gian bị bệnh dài hơn, triệu chứng lâm sàng nhẹ hơn (mặc dù triệu chứng tâm thần phổ biến hơn) và trên điện não đồ không có dấu hiệu điển hình của bệnh Creutzfeldt- Jakob kinh điển. Người ta cho rằng bệnh này là do ăn thịt bò bị nhiễm **bệnh não dạng xốp ở bò** (bovine spongiform encephalopathy-BSE) (bệnh bò điên). Phân tích thống kê cho thấy có sự phù hợp với nguyên nhân gây bệnh.

Viêm toàn bộ não xơ hóa bán cấp cũng là một bệnh tiến triển chậm nhưng về giải phẫu bệnh cho thấy có sự hủy hoại myelin hơn là tổn thương dạng xốp. Bệnh thường gặp ở trẻ em (tuổi trung bình khi khởi phát là 7 tuổi) với biểu hiện lâm sàng là co giật, giảm trí tuệ và bệnh hầu như gây tử vong. Mầm bệnh gần giống như virus sởi hoặc có thể chủng vaccin sởi. Kháng thể kháng sởi tăng trong dịch não tủy. Bệnh hay gặp ở các bé trai ở các vùng nông thôn mà không thể giải thích được.

Bệnh não chất trắng nhiều ổ tiến triển là một bệnh rối loạn hệ thần kinh trung ương với sự hủy myelin tiến triển chậm khác. Bệnh thường xảy ra ở những người có suy giảm miễn dịch, gồm cả những bệnh nhân AIDS. Nguyên nhân là do virus JC (JCV), một papovirus có ái tính với tế bào thần kinh đệm ít gai có myelin ở hệ thần kinh trung ương. Virus này có thể nuôi cấy và xác định được bằng kỹ thuật PCR từ tổ chức thần kinh trung ương ở những người nhiễm HIV và những người suy giảm miễn dịch, mặc dù nó không nhất thiết gây bệnh.

5. NHỮNG VIRUS ÁI TÍNH VỚI TẾ BÀO LYMPHO T Ở NGƯỜI (HTLV)

Retrovirus bao gồm cả virus HIV tiêu tế bào lympho và các virus gây u có ái tính với tế bào lympho, virus gây bệnh bạch cầu lympho T typ 1 và 2 ở người (HTLV- 1 và 2). Sự phân lập được HTLV- 1 từ nam giới trẻ tuổi bị u lympho bào T/ bệnh bạch cầu (adult T cell lymphoma/leukemia - ALT) có liên quan với virus đã được xác định ở những vùng dịch tễ cao (như miền Nam Nhật Bản) và những vùng khác bao gồm: Châu Phi ở vùng phía dưới Sahara, vùng Đông- Nam Mỹ. Những đặc điểm lâm sàng hay gặp của bệnh ALT là hạch to ở nhiều nơi, những tổn thương dát sẩn trên da có thể tiến triển thành chứng đỏ da, to các cơ quan, tiêu xương và đôi khi có tăng calci máu. Bệnh nhân dễ bị nấm da, giun lươn và ở bệnh nhân AIDS dễ bị nhiễm trùng cơ hội (viêm phổi, nhiễm virus cự bào, nhiễm cầu khuẩn). Chẩn đoán cần xác định được kháng thể HTLV. Việc chứng minh chắc chắn sự hòa nhập DNA của tiền virus đơn dòng vào tế bào khối u là rất có giá trị.

HTLV- 1 cũng gây ra bệnh tủy sống (liệt cứng nhẹ chi dưới vùng nhiệt đới). Bệnh đặc trưng bằng yếu vận động tiến triển với liệt cứng nhẹ hai chân hoặc liệt hai chân với phản xạ gân xương tăng. Cũng có thể có rối loạn cảm giác và tiểu tiện không tự chủ. Bệnh có thể giống như bệnh xơ hóa nhiều ổ nhưng không thuyên giảm. Tổn thương dây thần kinh sọ thường hiếm, hoạt động nhận thức của bệnh nhân không bị ảnh hưởng. Bệnh chỉ xuất hiện ở dưới 1% những người bị nhiễm virus.

HTLV- 2 lúc đầu được cho rằng gây ra bệnh bạch cầu, có các tế bào tạo thành các múi, nhưng điều này chưa được xác định. Sự dương tính trong huyết thanh của HTLV- 2 hay gặp ở một số người dân bản xứ Mỹ. HTLV- 2 gây nhiễm chủ yếu ở tế bào CD8 còn HTLV- 1 gây nhiễm chủ yếu tế bào CD4. Vai trò đặc biệt của HTLV- 2 trong quá trình gây bệnh vẫn còn phải nghiên cứu.

Xử trí ATL giống như với u lympho không Hodgkin, bao gồm phối hợp hóa trị liệu và chiếu tia xạ vào những vị trí đặc biệt (những tổn thương xương ở vị trí chịu trọng lực, những khối cạnh cột sống và những tổn thương trong não). Corticosteroid điều trị thành công bệnh tủy sống do HTLV gây ra. Những thuốc kháng virus không thấy có tác dụng rõ ràng trong điều trị bệnh lý tủy sống do HTVL và hoặc ATL.

Xét nghiệm máu tìm HTLV- 1 được yêu cầu ở Mỹ, vì truyền máu được coi như một cách lây bệnh, cùng với đường tình dục và có thể lây theo các đường khác và tỷ lệ dương tính của huyết thanh tăng dần theo lứa tuổi. Từ 10- 40% những người mang HTLV- 2 không có phản ứng chéo với HTLV- 1 bằng xét nghiệm hiện nay và những phương pháp xét nghiệm mới giúp cho chẩn đoán đang được phát triển.

NHỮNG BỆNH VIRUS TOÀN THÂN KHÁC

1. DENGUE

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thời gian ủ bệnh từ 7- 10 ngày.
- Khởi phát đột ngột với sốt cao, rét run, đau mỏi nhiều, đau đầu, viêm họng, mệt lả và trầm cảm.
- Sốt 2 pha: giai đoạn đầu từ 3- 7 ngày rồi sốt giảm sau vài giờ hoặc 2 ngày; giai đoạn 2 từ 1- 2 ngày.
- Phát ban 2 pha: pha đầu, ban thường mờ nhạt, sau đó xuất hiện dát sần, ban dạng tinh hồng nhiệt, ban dạng sởi hoặc có chấm xuất huyết với các lứa tuổi xuất hiện từ chân tới thân mình.
- Giảm bạch cầu.

Nhận định chung

Dengue là một bệnh do virus (togavirus, flavivirus), lây truyền qua vết đốt của muỗi Aedes. Bệnh có thể do một trong vài typ huyết thanh, phân bố rộng rãi từ vĩ tuyến 25° Bắc tới 25° Nam (như Thái Lan, Ấn Độ, Philippin; vùng Caribe gồm Puerto Rico, Cu Ba, Trung Mỹ và châu Phi). Bệnh chỉ xảy ra vào mùa muỗi sinh trưởng nhiều (thời tiết ấm). Thời gian ủ bệnh từ 3- 15 ngày (thường 7- 10 ngày). Dịch bệnh xảy ra ở Mỹ vào năm 1986 ở phía Nam Texas và thành phố gần biên giới Mexico.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Dengue là bệnh có sốt tự khỏi không đặc hiệu; biểu hiện bệnh rất thay đổi, có thể từ nhiễm virus không có triệu chứng tới xuất huyết nặng và sốc đột ngột gây tử vong. Thể nặng bắt đầu bằng sốt cao đột ngột, rét run, đau đầu nhiều, đau mỏi thân hình và chân tay ("đau như dần"), đồng thời có viêm họng, mệt lả và trầm cảm. Kết mạc sung huyết đỏ, ửng đỏ hoặc đốm trên da. Pha sốt thứ nhất kéo dài 3 - 7 ngày, tiếp sau đó giảm từ vài giờ đến vài ngày trong những trường hợp điển hình, nhưng không chắc chắn.

Ban xuất hiện trong 80% số trường hợp trong pha thứ nhất giảm đi hoặc ở pha thứ 2. Giai đoạn sốt thứ 2 kéo dài 1- 2 ngày với các triệu chứng giống như ở pha thứ nhất nhưng thường nhẹ hơn. Ban có thể là dạng dát sần, dạng sởi, dạng tinh hồng nhiệt hoặc là những chấm xuất huyết. Đầu tiên, ban xuất hiện ở mu bàn chân, bàn tay, lan dần tới chân tay, thân mình, cổ, hiếm khi thấy xuất hiện ở mặt. Ban tồn tại từ vài giờ đến vài ngày, sau đó bong vảy.

Ban xuất huyết và xuất huyết tiêu hóa xảy ra trong sốt xuất huyết Dengue có thể do bất cứ phân typ nào ở châu Á gây ra, và ngày càng nhiều ở các vùng Caribe, Mexico, Trung Mỹ và thường có đáp ứng nhớ miễn dịch với nhiễm virus typ huyết thanh 2. Một số virus Dengue có vỏ bọc là glycoprotein tương đồng với một số yếu tố đông máu như plasminogen, bởi vậy sốt xuất huyết có thể biểu hiện phản ứng tự miễn.

Trước khi mọc ban, rất khó có thể phân biệt Dengue với sốt rét, sốt vàng hoặc cúm. Ban giúp cho phân biệt được bệnh một cách rõ ràng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm bạch cầu là triệu chứng của bệnh. Giảm tiểu cầu xảy ra ở thể có xuất huyết. Người ta có thể phát hiện được virus trong máu ở giai đoạn cấp.

Các biến chứng

Trầm cảm, viêm phổi, suy tủy xương, viêm mống mắt, viêm tinh hoàn và viêm buồng trứng là những biến chứng ít gặp. Sốc cũng có thể xảy ra trong Dengue xuất huyết.

Phòng bệnh

Các phương pháp phòng bệnh bao gồm kiểm soát muỗi bằng cách phát hiện và xua đuổi muỗi, đặc biệt là vào sáng sớm và chiều tối. Đã có vaccin có tác dụng nhưng chưa được sản xuất để bán.

Điều trị

Điều trị bắt buộc dùng dung dịch và thuốc nâng huyết áp thích hợp. Dùng acetaminophen hơn là aspirin để giảm đau, khôi phục lại hoạt động thể lực từ từ trong giai đoạn hồi phục kéo dài.

Tiên lượng

Tử vong là hiếm gặp, mặc dù thời gian hồi phục kéo dài.

2. SỐT DO VE COLORADO

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thời gian ủ bệnh từ 1- 19 ngày (trung bình 4 ngày) sau khi bị ve đốt.
- Sốt, rét run, đau cơ, đau đầu, mệt lả.
- Giảm bạch cầu.
- Đợt sốt thứ hai xuất hiện sau khi giảm sốt đợt đầu từ 2- 3 ngày.

Nhận định chung

Sốt do ve Colorado là một bệnh cấp tính do virus (gần đây được phân loại như coltivirus) lây truyền qua Dermacentor andersoni đốt. Bệnh chỉ có ở vùng phía Tây của Mỹ và Canada và hay gặp nhất vào mùa ve (từ tháng 3 đến tháng 11). Thời gian ủ bệnh từ 3- 6 ngày.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Sốt xuất hiện đột ngột, sốt cao 38,9- 40,6°C, đôi khi có rét run. Bệnh nhân đau cơ nhiều, đau đầu, sợ ánh sáng, chán ăn, buồn nôn và nôn, mệt mỏi nhiều. Khám lâm sàng đôi khi có thể thấy một ban mờ nhạt.

Sốt liên tục trong 3 ngày, sau đó sốt giảm đi trong vòng từ 1- 3 ngày, rồi lại tiếp tục sốt lại 2- 4 ngày. Trong trường hợp đặc biệt có thể sốt 3 đợt.

Cần phải chẩn đoán phân biệt bệnh sốt do ve Colorado với các bệnh: cúm, nhiễm Rickettsia rickettsii, và những bệnh sốt có giảm bạch cầu cấp tính khác.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm bạch cầu với công thức bạch cầu chuyển trái (2000- 3000/µl). Có thể

chứng minh được virus trong máu bằng cách cấy máu vào chuột hoặc tim được khang thể bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang. Kháng thể dương tính ở tuần thứ 3 của bệnh bằng phản ứng kết hợp bổ thể. Đã tiến hành được kỹ thuật PCR phiên mã ngược trong việc phát hiện virus trong huyết thanh.

Các biến chứng

Viêm màng não vô khuẩn, viêm não, và sốt xuất huyết hiếm khi xảy ra. Bệnh nhân có thể bị suy nhược nhưng rất ít khi tử vong.

Điều trị

Hiện nay chưa có điều trị đặc hiệu. Có thể dùng aspirin hoặc thuốc chống viêm không steroid khác hoặc codein hoặc hydrocodon để giảm đau.

Tiên lượng

Bệnh thường lành tính và tự khỏi

3. SỐT XUẤT HUYẾT

Đây là một nhóm gồm rất nhiều bệnh do nhiễm virus và có thể là do đáp ứng miễn dịch với các virus. Biểu hiện lâm sàng hay gặp gồm có: sốt cao, giảm bạch cầu, thay đổi trạng thái tâm thần, xuất huyết nội tạng. Bệnh nhân có thể nhiễm độc nặng và tử vong. Virus có thể sống ở ve (như bệnh sốt xuất huyết Omsk ở Nga; sốt xuất huyết rừng Kyasanur ở Ấn Độ), muỗi (như trong bệnh sốt xuất huyết Chikunguya, sốt vàng, Dengue) hoặc súc vật (thường là từ các loài gặm nhấm như sốt xuất huyết với suy thận thứ phát do nhiễm virus Hantaan, sốt xuất huyết Junin ở Achentina; sốt xuất huyết Machupo ở Bolivia; sốt xuất huyết Lassa ở Tây Phi; virus Puumala ở Scandinavia; virus Belgrade ở Yogoslavia; và virus Dobrava ở vùngBalkan) Nhóm virus mang bởi súc vật cũng bao gồm sốt xuất huyết Marburg và sốt xuất huyết Ebola ở Trung Phi. Sốt Lassa do ăn thịt loài gặm nhấm.

Những người có triệu chứng giống như những triệu chứng của bệnh sốt xuất huyết và những người đến từ vùng dịch tễ phải được cách ly để chẩn đoán và điều trị triệu chứng. Chẩn đoán dựa vào cấy virus từ máu trong giai đoạn sớm của bệnh hoặc tăng có ý nghĩa nồng độ kháng thể đặc hiệu. Cách ly là đặc biệt quan trọng vì những người này có khả năng lây bệnh rất cao và gây tử vong 50- 70%.

Hiện nay hầu hết các bệnh này không có thuốc điều trị đặc hiệu. Việc điều trị sốt Lassa và sốt xuất huyết có suy thận có thể có kết quả nếu bệnh nhân được điều trị sớm bằng ribavirin (tiêm tĩnh mạch liều tấn công ban đầu là 33 mg/kg, sau đó là 16 mg/kg cứ 6 giờ một lần, dùng 4 ngày, và tiếp đến là 8 mg/kg cứ 8 giờ một lần, dùng 3 ngày). Điều quan trọng là cần chẩn đoán phân biệt với những bệnh có thể điều trị dễ dang như màng não cầu huyết và bệnh do Rickettsia.

4. BỆNH DO HANTAVIRUS

Hantavirus là những virus có cấu tạo RNA sống ở loài gặm nhấm với một số typ huyết thanh khác nhau. Các typ khác nhau có vật chủ, phân bố địa lý và khả năng gây bệnh cho người khác nhau. Những virus này thường gặp ở Paraguay, Achentina, và một số typ huyết thanh được ghi nhận ở vùng Balkan. Những typ huyết thanh của virus Hantaan gây sốt xuất huyết nặng có hội chứng suy thận và đã được phát hiện chủ yếu ở Hàn Quốc, Trung Quốc và vùng phía Tây của Nga. Những virus Seoul gây bệnh nhẹ hơn và được tìm thấy chủ yếu ở Hàn Quốc, Trung Quốc. Những virus Puumala được tìm thấy ở Scandinavia và châu Âu, những virus này gây bệnh tương đối nhẹ.

Virus Sin Nombre mới được phát hiện ra (Muerto canyon, Four corners) gây ra **"hội chứng phổi do Hantavirus"**. Hầu hết các bệnh nhân này gặp ở Tây Nam nước Mỹ, mặc dù có một số trường hợp ở vùng Nam Mỹ. Hội chứng phổi do Hantavirus bắt đầu bằng sốt không đặc hiệu, sau đó tiến triển nhanh tới tình trạng giống như sốc đi kèm với tăng tính thấm mao mạch phổi và hội chứng suy hô hấp cấp. Biểu hiện về máu bao gồm giảm tiểu cầu, cô đặc máu và tăng bạch cầu.

Chẩn đoán dựa vào phản ứng huyết thanh học bằng nhuộm hóa học mô miễn dịch hoặc bằng kỹ thuật khuyếch đại PCR của ADN virus trong tổ chức.

Vì nhiễm virus là do hít phải chất thải của loài gặm nhấm nên việc phòng bệnh tập trung vào việc tiêu diệt các loài gặm nhấm sống trong nhà và tránh tiếp xúc với chất thải của loài gặm nhấm ở môi trường nông thôn.

Chưa có phương pháp điều trị hiệu quả. Ribavirin đường tĩnh mạch được dùng vì nó có tác dụng trong một số trường hợp nhiễm Hantavirus nặng.

5. SỐT VÀNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Có vùng dịch tễ (ở vùng nhiệt đới của miền Trung và Nam Mỹ, châuPhi nhưng không có ở châu Á).
- Khởi phát đột ngột bằng đau đầu dữ dội, đau chân và nhịp tim nhanh.
- Giai đoạn thuyên giảm ngắn (1 ngày), tiếp sau đó xuất hiện nhịp tim chậm, hạ huyết áp, vàng da, có xu hướng xuất huyết.
- Protein niệu, giảm bạch cầu, bilirubin niệu, bilirubin máu tăng.

Nhận định chung

Sốt vàng là một bệnh do virus (arbovirus nhóm B, togavirus) lây truyền do muỗi Aedes và muỗi ở rừng rậm nhiệt đới đốt. Bệnh chỉ xuất hiện ở châu Phi và Nam Mỹ (vùng nhiệt đới hoặc cận nhiệt đới), nhưng bệnh cũng có thể lan tới vùng ôn đới vào mùa ấm. Muỗi truyền bằng cách: đầu tiên đốt người bị bệnh, virus nhân lên trong cơ thể muỗi, rồi sau đó muỗi đốt người khác. Thời gian ủ bệnh ở người từ 3- 6 ngày.

Người lớn và trẻ em có khả năng mắc bệnh ngang nhau, mặc dù tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới trưởng thành là cao nhất vì tính chất công việc của họ.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

1. Thể nhẹ

Bệnh nhân có biểu hiện mệt mỏi, đau đầu, sốt, đau sau hốc mắt, buồn nôn, nôn, sợ ánh sáng và có thể có nhịp tim chậm.

2. Thể nặng

Khoảng 15% số người nhiễm virus bị bệnh nặng. Đầu tiên, triệu chứng cũng giống thể nhẹ, nhưng giai đoạn thuyên giảm ngắn khoảng 3 ngày; tiếp đến là biểu hiện của giai đoạn nhiễm độc, gồm sốt, nhịp tim chậm (dấu hiệu Faget), tụt huyết áp, vàng da, xuất huyết (ở mũi, miệng, tiêu hóa). Bệnh nhân có thể mê sảng rồi tiến triển tới hôn mê.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm bạch cầu, mặc dù chưa có giảm ở lúc khởi phát. Có protein trong nước tiểu, đôi khi tới 5- 6g/l và hết hoàn toàn khi hồi phục. Xét nghiệm chức năng gan bất thường và thời gian prothrombin có thể tăng. Chẩn đoán huyết thanh học bằng cách chỉ ra kháng thể tăng gấp 4 lần hoặc hơn bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu, kết hợp bổ thể hoặc phản ứng trung hòa. Xét nghiệm miễn dịch men bắt giữ tìm IgM (EIA- enzyme immuno assay) giúp chẩn đoán nhanh và đặc hiệu.

Chẩn đoán phân biệt

Có thể khó chẩn đoán phân biệt giữa sốt vàng và viêm gan, sốt rét, bệnh do leptospiraa,Dengue vàcác sốt xuất huyết khác nếu chỉ dựa trên biểu hiện lâm sàng đơn thuần. Việc chẩn đoán cần dựa vào xét nghiệm.

Phòng bệnh

Phòng bệnh bằng cách kiểm soát muỗi. Vaccin virus sống có hiệu quả cao, an toàn và nên dùng cho những người lớn có khả năng miễn dịch mà đến hoặc sống tại vùng có dịch tễ của bệnh. Phụ nữ có thai không nên dùng vaccin (xem chương 13).

Điều trị

Hiện nay chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Mục đích là điều trị triệu chứng và biến chứng.

Tiên lượng

Ở thể nặng, tỷ lệ tử vong cao và thường xảy ra nhất vào ngày thứ 6 đến ngày thứ 10. Ở những người sống sót, nhiệt độ trở về bình thường ở ngày thứ 7 hoặc thứ 8. Tiên lượng bất cứ trường hợp nào cũng cần thận trọng ở giai đoạn đầu, bởi vì nhiều trường hợp diễn biến xấu đột ngột. Những trường hợp nấc khó điều trị, ỉa phân đen, chất nôn đen nhiều và vô niệu là những dấu hiệu tiên lượng xấu. Giai đoạn hồi phục kéo dài, người bệnh suy nhược trong 1 - 2 tuần.

NHIỄM VIRUS ĐƯỜNG HÔ HẤP THƯỜNG GẶP

Nhiễm virus đường hô hấp là bệnh hay gặp nhất ở người. Người ta đã xác định được sự liên quan đặc hiệu giữa những nhóm virus với những hội chứng

bệnh nhất định. Ở trẻ sơ sinh và người già hoặc những người có bệnh lý đường hô hấp trước đó thì bội nhiễm vi khuẩn làm tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong.

Viêm tắc thanh quản, viêm nắp thanh quản và cảm lạnh được thảo luận ở chương 7, tập I.

1. VIRUS HỢP BÀO ĐƯỜNG HÔ HẤP

Virus hợp bào đường hô hấp (respiratory syncytial virus- RSV) hàng năm gây ra các vụ dịch viêm phổi, viêm tiểu phế quản và viêm khí phế quản ở người trẻ. Tái nhiễm virus là hay gặp, biểu hiện của bệnh điển hình như viêm nhẹ đường hô hấp trên và viêm khí phế quản ở trẻ lớn và người trưởng thành. Tổn thương phổi nặng do virus hợp bào đường hô hấp gặp ở người già và những người hị tổn thương miễn dịch có tỷ lệ tử vong cao ơ ngươi ghep tuy xương, tre em đươc ghép gan. Trẻ em hị tim bẩm sinh có nguy cơ cao nhiễm virus hợp bao đường hô hấp nặng.

Vụ dịch hàng năm xảy ra vào mùa đông và mùa xuân. Thời gian u bệnh trung bình là 5 ngày. Truyền bệnh có thể xảy ra qua mắt hoặc mũi.

Trong viêm tiểu phế quản có sự tăng sinh và hoại tử biểu mô tiểu phế quản gây tắc đường hô hấp do tăng tiết dịch và bong vảy của biểu mô. Triệu chứng gồm có sốt nhẹ, thở nhanh, tiếng có cư. Có hiện tượng ư khí ở phổi, giảm trao đổi khí và cơ quan hô hấp tăng cương làm việc. Viêm tai giữa là một biến chứng hay gặp.

Virus hợp bao đương hô hấp là virus chỉ gây bệnh ở đương hô hấp. Virus nay gây bệnh nặng nhất vao lúc ma khang thể đặc hiệu của ngươi mẹ hàng đinh mặc du nồng đo khang thể cao có thể lam thay đổi hoặc phòng được bệnh.

Có thể tiến hanh chẩn đoán nhanh hàng cách xác đinh khang nguyên virus ở dịch rưa cua mũi nhờ phan ưng ELISA hoặc phan ưng miễn đich huỳnh quang. Nuôi cấy dịch tiết cua mũi hong vẫn là tiêu chuẩn cho chẩn đoan.

Điều trị bao gồm lam ẩm không khi khi hit vào va thông khi hỗ trợ khi cần. Ở tre nho, khi dung ribavirin có thể có tác dụng (1.1 g ngay, pha loãng tới 20 mg ml), dung chung với oxy 12- 18 giơ mỗi ngày, dung 3- 7 ngay, mặc du liều cao dung thời gian ngắn cũng có tác dụng. Phu nữ có thai tranh sư dung ribavirin; va những người nhiễm virus ở đương hô hấp trên cũng không cần dung ribavirin. Tăng cường miễn dịch bằng dung globulin miễn dịch G không co tac dung trong xư trị nhiễm virus hợp bao đương hô hấp ơ tre sơ

sinh mặc dù có thể được thử dùng phối hợp với ribavirin ở người lớn bị tổn thương miễn dịch. Tuy nhiên, dùng globulin miễn dịch với virus hợp bào đường hô hấp đường tĩnh mạch 750 mg/kg cứ 30 ngày một lần có tác dụng và an toàn trong phòng nhiễm virus đường hô hấp dưới ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Những đứa trẻ được coi là có nguy cơ rất cao nếu đẻ non hoặc bị bệnh tim phổi, đặc biệt là loạn sản phổi phế quản. Vaccin dưới nhóm dùng cho phụ nữ có thai có thể tạo ra bảo vệ thụ động với RSV cho trẻ sơ sinh và ở người già trong nhà dưỡng lão. Vì nhiễm virus hợp bào đường hô hấp tại bệnh viện gây ra lây truyền rất nhanh nên việc phòng bệnh tại bệnh viện là phải chẩn đoán nhanh, rửa tay sạch và có thể gây miễn dịch thụ động.

2. CÚM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Thường gây thành dịch, ít khi tản phát
- Xuất hiện đột ngột với sốt, rét run, mệt mỏi, ho, chảy mũi và đau cơ.
- Đau, sốt, mệt lả, không tương xứng với triệu chứng viêm long.
- Giảm bạch cầu.

Nhận định chung

Cúm (orthomyxovirus) là một bệnh lây truyền theo đường hô hấp. Ngược với virus hợp bào và rhinovirus, bệnh này lây truyền qua các giọt nước bọt rất nhỏ hơn là các hạt khi dung lớn. Mặc dù có những trường hợp lẻ tẻ nhưng dịch bệnh và đại dịch xảy ra với những khoảng cách khác nhau, thường xuất hiện vào mùa thu hoặc mùa đông. Typ A và B gây ra triệu chứng lâm sàng khác nhau, còn typ C thường gây bệnh nhẹ. Người ta thừa nhận rằng có những chủng mới phát triển trung gian giữa những chủng của người và chim, có vector truyền bệnh là lợn. Thời gian ủ bệnh 1- 4 ngày.

Việc chẩn đoán bệnh cúm sẽ khó khăn nếu không có yếu tố dịch tễ. Bệnh này giống nhiều bệnh có sốt nhẹ khác nhưng hầu như luôn luôn kèm theo ho.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Khởi phát thường đột ngột với sốt, rét run, mệt mỏi, đau cơ, đau sau xương ức, đau đầu, ngạt mũi và đôi khi co nôn. Sốt kéo dài 1- 7 ngày (thường

3- 5 ngày). Bệnh nhân có sổ mũi, ho không có đờm, đau họng, sung huyết nhẹ ở họng, mặt đỏ, kết mạc đỏ.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Giảm bạch cầu là hay gặp. Bệnh nhân có thể có protein trong nước tiểu. Virus có thể được phân lập từ dịch rửa họng bằng cấy truyền vào phôi gà hoặc vào các tế bào để nuôi cấy. Kháng thể xuất hiện trong tuần thứ 2 dựa vào phản ứng kết hợp bổ thể hoặc phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu.

Các biến chứng

Virus cúm gây hoại tử biểu mô đường hô hấp và dễ dẫn đến nhiễm khuẩn thứ phát. Sự tương tác giữa vi khuẩn và virus là hai chiều, chính các enzym của vi khuẩn (như protease, những hoạt chất giống trypsin, streptokinase, plasminogen) có tác dụng hoạt hóa virus cúm. Những biến chứng hay gặp là viêm xoang cấp, viêm tai giữa, viêm phế quản mủ và viêm phổi; người già và người ốm lâu ngày có nguy cơ biến chứng cao.

Viêm phổi thường do phế cầu hoặc (đặc biệt) tụ cầu và đôi khi chính là do virus cúm. Viêm màng ngoài tim, viêm cơ tim và viêm tĩnh mạch huyết khối đôi khi cũng xảy ra.

Hội chứng Reye là một biến chứng nặng nhưng hiếm gặp của virus cúm và các virus khác (như thủy đậu). Biến chứng này thường xảy ra ở trẻ nhỏ. Hội chứng này gồm có suy gan tiến triển nhanh, bệnh não và tỷ lệ tử vong có thể tới 30%. Sinh bệnh học chưa được rõ, nhưng hội chứng này có liên quan tới dùng aspirin. Hạ đường huyết, tăng transaminase huyết thanh, tăng amoniac máu, thời gian prothrombin kéo dài và thay đổi trạng thái tâm thần có thể xảy ra trong vòng 2- 3 tuần sau khi bệnh khởi phát. Về mặt mô học, thấy có hiện tượng nhiễm mỡ rất mạnh và mất glycogen ở ngoại vi tiểu thùy gan. Điều trị chủ yếu là điều trị hỗ trợ và chống phù não.

Phòng bệnh

Vaccin virus tam giá có thể tạo miễn dịch không hoàn toàn (khoảng 85%) trong vòng từ vài tháng đến một năm. Do đặc tính kháng nguyên virus thay đổi hàng năm, vaccin được sản xuất dựa vào những chủng virus phổ biến của năm trước. Vaccin được khuyến cáo dùng từ tháng 10- 11 hàng năm cho các đối tượng: người trên 65 tuổi, trẻ em, trẻ vị thành niên dùng aspirin điều trị kéo dài, người chăm sóc bệnh nhân, những người bị bệnh phổi hoặc

bệnh tim mạn tính hoặc người ốm đau, suy kiệt khác và nhân viên y tế. Chống chỉ định dùng vaccin cho những người mẫn cảm với trứng gà hoặc các thành phần khác của vaccin, người bị sốt hoặc giảm tiểu cầu. Không có chống chỉ định đối với người đang điều trị bằng warfarin hoặc steroid. Tác dụng phụ của vaccin ít gặp, bao gồm: đau, đỏ, cứng vùng tiêm và hiếm khi có đau cơ hoặc sốt. Miễn dịch đầy đủ có được khoảng 2 tuần sau dùng vaccin. Vaccin có tác dụng làm giảm cả biến chứng (phòng được 35- 60% trường hợp phải vào viện của người già) và tỷ lệ tử vong (phòng được 35- 80% trường hợp chết tại bệnh viện). Vaccin sống giảm độc lực được dùng rộng rãi ở Nga cho người lớn.

Có thể dùng vaccin cho những người nhiễm HIV mà vẫn an toàn. Mối lo lắng về sự hoạt hóa nhân lên của virus HIV do các yếu tố gây miễn dịch có thể là quá mức cần thiết. Dùng vaccin ít có hiệu quả khi số lượng CD4 dưới 100 µl. Có thông báo xét nghiệm dương tính giả với HIV, HTLV- 1 và HCV sau dùng vaccin cúm.

Thuốc để phòng bệnh khi có xác định về dịch tễ học hoặc về virus học là influenzaebằng dùng amantadin hydrochlorid uống 200 mg/ngày chia thành 2 lần (đối với người già dùng 100 mg/ngày vì có thể có tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương) hoặc dùng rimantadin (200 mg/ngày, chia thành 2 lần) sẽ làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh ở những người chưa dùng vaccin có tiếp xúc với nguồn bệnh nếu bắt đầu dùng thuốc ngay, kéo dài 10 ngày. Amantadin hoặc rimantadin cũng có thể được dùng trong vụ dịch trong khi chờ tạo được miễn dịch sau dùng vaccin.

Điều trị

Cần nghỉ ngơi tại giường, có thể dùng thuốc giảm đau và giảm ho. Amantadin hoặc rimantadin dùng với liều giống nhau để dự phòng làm giảm đáng kể thời gian của các triệu chứng. Rimantadin hay được dùng hơn cho bệnh nhân suy thận. Vấn đề kháng thuốc trên lâm sàng còn đang gây tranh cãi. Ribavirin (1,1 g/ngày, pha loãng tới 20 mg/ml dùng theo đường khí dung cùng với oxy trong vòng 12- 18 giờ/ngày, trong 3- 7 ngày (bảng 15- 1) để điều trị cúm nặng do typ A hoặc typ B. Những thuốc mới hơn dùng theo đường xịt mũi như zanamivir, một loại kháng neuraminidase đang được sản xuất.

Dùng kháng sinh cho trường hợp có các biến chứng nhiễm khuẩn, hay dùng acetaminophen hơn là aspirin để hạ sốt ở trẻ em.

Tiên lượng

Bệnh kéo dài 1- 7 ngày nếu không có biến chứng và tiên lượng rất tốt.

Viêm phế quản mủ, giãn phế quản gây ra bệnh phổi mạn tính và xơ hóa tồn tại suốt đời. Hầu hết tử vong là do viêm phổi do vi khuẩn. Viêm phổi do virus cúm có tỷ lệ tử vong cao ở những phụ nữ mang thai và những người có tiền sử tháp tim. Trong những vụ dịch gần đây, tỷ lệ tử vong thấp trừ các trường hợp suy kiệt.

Nếu sốt kéo dài trên 4 ngày với ho có đờm và số lượng bạch cầu trên 10.000 ul nên nghĩ ngờ có nhiễm vi khuẩn thứ phát. Viêm phổi do phế cầu là phổ biến nhất và viêm phổi do tụ cầu là nặng nhất.

NHIỄM ADENOVIRUS

Những adenovirus (có hơn 40 typ kháng nguyên) gây ra các hội chứng lâm sàng khác nhau. Nhiễm virus có thể không có triệu chứng hoặc tử khởi và hay gặp nhất ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ hoặc trai lính. Dịch có thể xảy ra ở những người ghép gan, ghép thận, ghép tuỷ xương, nhưng cũng có thể xảy ra lẻ tẻ. Thời gian ủ bệnh từ 4- 9 ngày.

Các hội chứng lâm sàng của nhiễm virus thường chồng chéo, bao gồm: (1) **nhiễm lạnh** (xem chương 7, tập I) đặc trưng bởi viêm mũi, viêm họng, mệt nhẹ, không có sốt. (2) **Viêm họng xuất tiết không do liên cầu** biểu hiện bằng sốt kéo dài 2- 12 ngày kèm theo có mệt mỏi, đau cơ. Đau họng thường biểu hiện bằng sung huyết lan tỏa, có những chấm xuất tiết, hạch to vùng cổ. Ho đôi khi kèm theo co ran ở phổi, trên phim X quang có hình ảnh viêm phổi. Bệnh nhân thường có viêm kết mạc. (3) **Sốt viêm họng - kết mạc** biểu hiện bằng sốt, mệt mỏi, viêm kết mạc (thường ở một bên) và viêm họng nhẹ. (4) **Viêm kết - giác mạc thành dịch** (có thể lây truyền từ người này sang người khác, thường gặp ở người lớn, biểu hiện bằng đỏ kết mạc một bên, đau mắt, chảy nước mắt, hạch to ở vùng trước tai. Viêm giác mạc dẫn tới đục dưới biểu mô (đặc biệt là do typ 8, 19 hoặc 37). (5) **Viêm bàng quang xuất huyết cấp** là bệnh gặp ở trẻ em do adenovirus typ 11. (6) **Loét tiết niệu sinh dục** lây truyền qua đường tình dục và **viêm niệu đạo** do adenovirus typ 2, 8 và 37 trong những bệnh nhân đặc biệt. (7) Adenovirus cũng gây **viêm dạ dày ruột** cấp tính (typ 40, 41) **lồng ruột** và rất hiếm gây **viêm não, viêm màng ngoài tim.**

Những bệnh nhân ghép gan bị nhiễm virus có xu hướng phát triển viêm gan (typ 5), còn những người ghép tủy xương và ghép thận có xu hướng viêm phổi phát triển hoặc viêm bàng quang xuất huyết. Ribavirin được dùng để điều trị nhiễm adenovirus ở những người nhiễm HIV.

Vaccin chưa có sẵn để dùng đại trà. Vaccin sống dùng đường uống bao gồm typ 4, 7 đã giảm độc lực được dùng cho các quân nhân.

Điều trị chỉ là điều trị triệu chứng.

NHIỄM VIRUS PHÁT BAN KHÁC

1. NHIỄM PAROVIRUS

Parovirus B19 gây ra một vài hội chứng. Ở trẻ em, gây bệnh phát ban ("Bệnh hàng thứ 5", nhiễm virus phát ban), đặc trưng bởi những vết màu hồng tươi như những vết tát ở trên má, vùng xanh nhợt xung quanh miệng, sau đó là ban dạng dát sần, mờ nhợt, như đăng ten ở thân mình. Bệnh nhân mệt mỏi, đau đầu, ngứa, nhưng hầu như không sốt. Ở những người bị ức chế miễn dịch đặc biệt ở người bị nhiễm HIV và bệnh tế bào hình liềm, thiếu máu là do giảm sản hồng cầu. Ở những người trung tuổi (đặc biệt là phụ nữ), xuất hiện viêm đa khớp đối xứng, thường là khớp gian đốt ngón gần của bàn tay, khớp cổ tay, khớp gối, giống hệt như lupus ban đỏ và viêm khớp dạng thấp. Đau khớp ít phổ biến ở trẻ em. Phát ban, đặc biệt là ở mặt, ít gặp ở người lớn. Phụ nữ có thai có thể bị sảy thai và phù thai.

Việc chẩn đoán dựa vào lâm sàng (hảng 15- 2), nhưng có thể xác định bằng tăng nồng độ kháng thể kháng parvovirus loại IGM trong huyết thanh. Sốt tinh hồng nhiệt rất giống bệnh do parvovirus. Bên cạnh các triệu chứng hay gặp là viêm khớp với giảm bổ thể trong máu thì viêm não, thiếu máu, tan máu mạn tính và viêm gan là biến chứng ít gặp.

Với những người khỏe bị nhiễm virus chỉ điều trị triệu chứng. Thuốc chống viêm không steroid được dùng để điều trị đau khớp. Truyền máu được chỉ định ở bệnh nhân có thiếu máu do bất sản nhất thời. Ở những bệnh nhân ức chế miễn dịch, cần dùng thêm globulin miễn dịch đường tĩnh mạch.

Cần xét nghiệm máu để loại trừ những người cho máu nhiễm virus. Đã có một vài vụ dịch ở bệnh viện. Các nhân viên chống nhiễm trùng ở bệnh viện cần thực hiện những hướng dẫn tiêu chuẩn giúp ngăn cản lây truyền (như rửa tay sau khi tiếp xúc với bệnh nhân, tránh tiếp xúc với phụ nữ có thai).

Tiên lượng nói chung là tốt ở những người có hệ miễn dịch bình thường. Ở những người suy giảm miễn dịch, thiếu máu dai dẳng có thể cần phải truyền máu và theo dõi định kỳ.

2. NHIỄM POXVIRUS

Trong số 9 loại poxvirus gây bệnh cho người thì 6 loại là quan trọng trên lâm sàng.

1. Bệnh đậu mùa

Bệnh đậu mùa là bệnh lây truyền mạnh, đặc trưng bằng đau đầu nhiều, sốt và mệt lả kèm theo ban mọc ly tâm, tiến triển từ sẩn tới sẩn, phỏng nước rồi bọng mủ. Chẩn đoán quyết định dựa vào hủy của virus sau khi khỏi bệnh.

2. U mềm lây

Là bệnh truyền qua đường sinh dục hoặc qua đường tiếp xúc gần gũi khác. Bệnh biểu hiện bằng cục nổi trên da như ngọc, có lõm ở giữa, ít ở gan bàn chân, lòng bàn tay. Những tổn thương này rõ và tồn tại lâu trên bệnh nhân AIDS. Điều trị bằng cách dùng hóa chất ăn mòn tại chỗ, liệu pháp lạnh hoặc phẫu thuật cắt bỏ.

3. Bệnh đậu bò

Vaccin bệnh đậu bò có khả năng loại trừ một phần bệnh đậu mua. Vaccin thông thường chỉ được dùng cho người ở phòng xét nghiệm vì người này phải tiếp xúc với virus. Vaccin vẫn được dùng cho các lực lượng quân sự nhưng không yêu cầu dùng cho bất cứ người đi du lịch nước ngoài nào. Vaccin đậu bò cũng có tác dụng phòng bệnh đậu khỉ. Chống chỉ định tuyệt đối cho tất cả những trường hợp bị ức chế miễn dịch. Vaccin đậu mua cũng chống chỉ định dùng cho bệnh nhân hoặc các thành viên trong gia đình bị eczema hoặc tiền sử bị eczema hoặc bị các bệnh viêm da khác và bỏng. Không có chỉ định dùng vaccin đậu mùa với mục đích điều trị.

4. Bệnh đậu cừu (viêm da mủ lây truyền hoặc hồng ban lây)

5. Bệnh á đậu bò (những cục ở người vắt sữa)

Là những bệnh nghề nghiệp do tiếp xúc với cừu và gia súc.

6. Bệnh đậu khỉ

Là bệnh trên súc vật ở những vùng rừng có mưa nhiều gần xích đạo của châu Phi. Bệnh ở người có triệu chứng giống đậu mùa. Tỷ lệ tử vong là 3%. Trong những vụ dịch gần đây, tỷ lệ bệnh thứ phát cao. Việc phòng bệnh

hàng đầu là dùng vaccin đậu bò. Tiêm vaccin kèm theo nguy cơ lây truyền ở những người nhiễm HIV, thực sự là những vấn đề lo lắng ở những vùng vừa có bệnh đậu khỉ và HIV - 1.

VIRUS VÀ VIÊM DẠ DÀY RUỘT

Virus chiếm 30- 40% các trường hợp ỉa chảy nhiễm trùng ở Mỹ. Rotavirus là nguyên nhân hàng đầu gây viêm dạ dày - ruột mất nước ở trẻ nhỏ trên toàn thế giới. Những virus gây bệnh bao gồm rotavirus nhóm B (gây ra các vụ dịch ở Trung Quốc), Norwalk (gây các dịch nôn, ỉa chảy, và thường lây truyền qua đường thức ăn, đặc biệt qua sò, ốc và nước), astrovirus và adenovirus đường tiêu hoá.

Rotavirus (có 4 typ huyết thanh chủ yếu) cũng gây bệnh ở người lớn do tiếp xúc với trẻ em bị bệnh và ở khắp nơi mầm trong các vụ dịch. (Tỷ lệ thứ phát từ 16- 30%). Bệnh thường nhẹ và còn có ở những người lớn đi du lịch đến những vùng dịch bệnh và tiếp xúc với nguồn nước mang mầm bệnh. Có các xét nghiệm miễn dịch đặc hiệu và nhạy để phát hiện RNA của virus trong các mẫu phân. Điều trị chỉ là điều trị triệu chứng bằng cách bù nước và điện giải. Miễn dịch không đặc hiệu cho từng typ huyết thanh và phản ứng tăng sinh lympho bào là quan trọng.

Virus Norwalk và giống Norwalk chiếm khoảng 40% số các trường hợp ỉa chảy do virus đường tiêu hóa gây ra. Bệnh thường lây truyền qua con đường phân miệng, mặc dù có thể lây theo đường không khí. Buồn nôn và nôn là triệu chứng rất hay gặp do Norwalk. Phản ứng ELISA có thể phát hiện được virus trong mẫu phân. Điều trị chỉ là điều trị triệu chứng.

NHỮNG VIRUS GÂY RA MỘT VÀI HỘI CHỨNG

1. NHIỄM VIRUS COXSACKIE

Virus coxsackie gây ra một số hội chứng trên lâm sàng. Cũng như các virus đường tiêu hóa khác, nhiễm virus này phổ biến nhất vào mùa hè. Hai nhóm virus A và B được xác định dựa vào xét nghiệm huyết thanh hoặc nuôi cấy trên chuột. Có hơn 50 typ huyết thanh đã được xác định.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Các hội chứng lâm sàng do nhiễm virus coxsackie được mô tả tóm tắt như sau:

1. Bệnh cúm mùa hè (A và B) là một bệnh gây sốt gặp chủ yếu ở trẻ em. Bệnh kéo dài 1- 4 ngày. Triệu chứng của bệnh nhẹ, thường biểu hiện bằng nhiễm virus đường hô hấp.

2. Viêm họng mụn nước (A2- 6, 10) bệnh xuất hiện đột ngột bằng sốt cao, có thể tới 40°C, đôi khi co giật do sốt cao; đau đầu, đau cơ, nôn, đau họng. Bệnh đặc trưng bằng các triệu chứng sớm như châm xuất huyết hoặc các sẩn ở vòm miệng, miệng và trở thành các ổ loét nông trong khoảng 3 ngày, rồi các ổ loét liền lại.

3. Đau ngực dịch tễ (bệnh Bornholm) (B1- 5)

Nổi bật bằng triệu chứng đau do viêm màng phổi. Bệnh nhân xuất hiện đau, tăng cảm giác và sưng các cơ phía trên cơ hoành. Các dấu hiệu khác như đau đầu, đau họng, mệt mỏi và buồn nôn. Viêm tinh hoàn và viêm màng não vô khuẩn là ít gặp.

4. Viêm màng não vô khuẩn (A và B). Bệnh nhân sốt, đau đầu, buồn nôn, nôn, lơ mơ, cổ cứng, tăng bạch cầu lympho trong dịch não tủy nhưng không có biến đổi các thành phần sinh hóa. Viêm não khu trú và viêm tủy cắt ngang đã được thông báo do virus coxsackie nhóm A, và viêm não lan tỏa sau nhiễm virus nhóm B.

5. Viêm màng ngoài tim cấp tính không đặc hiệu (các typ B). Bệnh xuất hiện đột ngột bằng đau trước ngực, đau tăng lên khi hít vào và khi nằm ngửa. Sốt, đau cơ, đau đầu và tiếng cọ màng ngoài tim xuất hiện sớm. Thăm khám thấy dấu hiệu của tràn dịch màng ngoài tim với dấu hiệu mạch nghịch thường tăng áp lực tĩnh mạch và tim to. Trên điện tâm đồ thường thấy biểu hiện của viêm màng ngoài tim. Bệnh có thể tái phát.

6. Viêm cơ tim (B1- 5). Suy tim ở trẻ sơ sinh là thứ phát do viêm cơ tim trong thời kỳ bào thai. Bệnh cơ tim giãn ở người lớn có liên quan tới nhiễm virus nhóm B (đặc biệt B2, B5).

7. Bệnh ở bàn chân, bàn tay và miệng (A5, 10, 16). Bệnh đôi khi tạo thành dịch và đặc trưng bằng viêm miệng, các ban có bọng nước trên bàn tay và bàn chân.

8. Viêm gan (B1). Đây là bệnh gan tối cấp ở trẻ sơ sinh có giảm tiểu cầu. Bệnh hiếm gặp.

9. Đái tháo đường phụ thuộc insulin (các typ B). Đã được xác định có sự liên quan giữa xuất hiện đái tháo đường typ 1 ngay sau nhiễm virus coxsakie typ B.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Những xét nghiệm thông thường không thấy có bất thường đặc trưng của bệnh. Kháng thể bằng phản ứng trung hòa xuất hiện trong giai đoạn hồi phục của bệnh. Virus có thể được phân lập từ nước súc họng hoặc phân được cấy truyền vào chuột đang bú.

Điều trị và tiên lượng

Điều trị chỉ là điều trị triệu chứng, trừ trường hợp có viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, có thể đái tháo đường và một số bệnh hiếm gặp như viêm tụy, hội chứng giống bại liệt. Những hội chứng do coxsackie có tính chất lành tính và tự khỏi. Có một số thông báo về thành công của dùng globulin miễn dịch trong trường hợp bị bệnh nặng.

2. NHIỄM ECHOVIRUS

Echovirus là virus đường tiêu hóa gây ra một vài hội chứng trên lâm sàng, đặc biệt là ở trẻ em. Bệnh hay gặp nhất vào mùa hè.

Đã xác định được trên 30 typ huyết thanh. Hầu hết các typ gây ra viêm màng não vô khuẩn có ban dạng rubeon. Typ 16 gây phát ban Boston đặc trưng bằng khởi phát đột ngột với sốt, buồn nôn, đau họng, và ban giống hoa hồng ở mặt và thân mình kéo dài từ 1- 10 ngày. Virus echo gây bệnh nhiều cơ quan khác nhau, hay gặp là bệnh đường hô hấp, ỉa chảy thành dịch đến viêm cơ tim, viêm não và sốc nhiễm khuẩn.

Cũng như nhiễm các virus đường tiêu hóa khác, chẩn đoán cần dựa vào sự tương quan giữa lâm sàng, dịch tễ và xét nghiệm. Có thể nuôi cấy các virus từ dịch súc họng, máu hoặc dịch não tủy vào các tế bào. Nồng độ kháng thể tăng từ 4 lần trở lên có giá trị trong chẩn đoán nhiễm virus.

Điều trị chỉ là điều trị triệu chứng. Tiên lượng tốt, mặc dù có một số trường hợp bị liệt nhẹ sau nhiễm virus hệ thần kinh trung ương. Rửa tay là biện pháp hữu hiệu để hạn chế lây bệnh trong các vụ dịch viêm màng não vô khuẩn.

II. BỆNH DO RICKETTSIA

Bệnh do rickettsia là bệnh phát ban có sốt do rickettsia gây ra. Rickettsia là loại Gram âm ký sinh bắt buộc trong tế bào của côn trùng tiết túc. Ở côn trùng tiết túc, rickettsia phát triển ở tế bào trong thành ruột, thường không gây hại cho vật chủ. Người bị bệnh là do côn trùng tiết túc đốt hoặc ăn phải phân của côn trùng tiết túc mang rickettsia. Ở người, rickettsia phát triển chủ yếu ở tế bào biểu mô của các mạch máu nhỏ, gây viêm mạch máu, hoại tử tế bào, huyết khối mạch máu, ban trên da và rối loạn chức năng các cơ quan.

Mỗi loại rickettsia có vector mang bệnh và phân bố địa lý trên thế giới khác nhau, nhưng cũng có thể có 2 typ hoặc nhiều hơn cùng tồn tại trên một vùng địa lý. Đặc điểm dịch tễ học được tóm tắt trong bảng 15- 4. Bệnh cảnh lâm sàng thay đổi khác nhau, nhưng thường gồm có giai đoạn tiền triệu, sau đó có sốt, phát ban và mệt lả. Việc phân lập rickettsia từ bệnh nhân là mất thời gian, khó khăn và tốt nhất là dành cho các phòng xét nghiệm đặc biệt. Một phương pháp mới đầy hứa hẹn, đó là kỹ thuật ống nghiệm ly tâm. Việc chẩn đoán dựa vào lâm sàng và dịch tễ học. Chẩn đoán xét nghiệm dựa vào việc tìm kháng thể đặc hiệu bằng phản ứng kết hợp bổ thể (giúp chẩn đoán), phản ứng miễn dịch huỳnh quang hoặc phản ứng ngưng kết hồng cầu (giúp xác định chủng loại). Phản ứng Weil- Felix không đủ độ nhạy và độ đặc hiệu để dùng như một xét nghiệm đơn độc cho chẩn đoán. Kỹ thuật PCR có thể giúp xác định được một số chủng rickettsia.

Phòng bệnh và điều trị

Phòng bệnh nhằm vào kiểm soát các vector truyền bệnh và tránh tiếp xúc với nguồn bệnh bằng cách xua đuổi côn trùng và dùng quần áo bảo vệ.. Khi tiếp xúc với mầm bệnh cần kiểm tra kỹ toàn bộ trên da và nhẹ nhàng bắt các vector mang bệnh (như chấy rận, ve, con mạt) trên cơ thể.

Tất cả các rickettsia đều bị ức chế bởi tetracyclin hoặc chloramphenicol. Tất cả các trường hợp nhiễm rickettsia giai đoạn đầu đáp ứng ở một vài mức độ với những thuốc này. Thuốc thường dùng là tetracyclin hoặc chloramphenicol với liều chỉ dẫn ở phần dưới.

Bảng 15- 4. Bệnh do rickettsia [1]

Tên bệnh	Tên Rickettsia	Phân bố địa lý	Vector Truyền bệnh	Ổ chứa mầm bệnh trên động vật có vú
1. Nhóm sốt phát ban (chấy rận)	Rickettsia prowazekii	Nam Mỹ, Bắc Mỹ, châu Phi, châu Á	Chấy rận	Người, sóc bay
Sốt Rickettsia truyền do bọ chét California	Rickettsia felis	Miền Nam California và Texas	Bọ chét	Mèo, thu cô túi sống trên cây
Sốt phát ban địa phương (chuột)	Rickettsia typhi	Khắp thế giới, các vùng như (Mỹ: Đông nam bờ biển Gulf)	Bọ chét	Loài gặm nhấm
Sốt bụi rậm	Orientatsutsugamushi	Đông Nam Á, Nhật Bản, Úc	Con mạt	Loài gặm nhấm, chó
2. Nhóm sốt đốm xuất huyết. Sốt đốm xuất huyết vùng núi đá Rocky	Rickettsia rickettsii	Nửa Tây bán cầu Mỹ (đặc biệt vùng giữa bờ biển Đại tây dương)	Ve [2]	Loài gặm nhấm, chó
Sốt nổi cục Sốt do ve Nam Phi Sốt do ve Ấn Độ	Rickettsia conorii	Châu Phi, Ấn Độ, Địa Trung Hải	Ve [2]	Loài gặm nhấm, chó
Sốt do ve vùng Queensland	Rickettsia australis	Úc	Ve [2]	Loài gặm nhấm, thu cô túi
Sốt ve Bắc Á	Rickettsia sibirica	Siberi, Mông Cổ	Ve [2]	Loài gặm nhấm
Bệnh đậu do Rickettsia	Rickettsia akari	Mỹ, Hàn Quốc các nước Liên Xô cũ	Con mạt	Chuột
Giống RMSF	Rickettsia Canada	Bắc Mỹ	Ve[3]	Loài gặm nhấm
3. các loại khác Nhiễm Ehrlichia	Ehrlichia char feensis E equi, hoặc Ephago cytophilia	Đông Nam Bắc Mỹ	Ve	Chó
Sốt Q	Coxiella burnetii	Khắp thế giới	Không [2]	Gia súc, cừu, dê
Sốt chiến hào	Rochali maea quintana	Châu Âu, châu Phi và Bắc Mỹ	Chấy rận	Người

[1] Trích có sửa chữa theo Brooks gl, Butel js, Ornston ln: jawetz, melnick & adelberg's medical microbiology, 21 st ed. appleton & langen, 1998

[2] Cũng coi còn trung tiết túc như là ổ mang mầm bệnh.

[3] Người mắc bệnh do hít phải bụi

BỆNH SỐT PHÁT BAN DO RICKETTSIA

1. SỐT PHÁT BAN THÀNH DỊCH DO CHẤY RẬN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền triệu có đau đầu, sau đó sốt, rét run
- Đau đầu nhiều, dùng thuốc không đỡ, mệt và sốt cao dai dẳng
- Ban dạt xuất hiện vào ngày thứ 4 tới ngày thứ 7 ở thân mình, nách, sau đó lan khắp cơ thể, trừ ở mặt, gan bàn chân và lòng bàn tay.
- Chẩn đoán xác định nhờ tìm kháng thể đặc hiệu bằng phản ứng kết hợp bổ thể, ngưng kết vi thể hoặc miễn dịch huỳnh quang.

Nhận định chung

Sốt phát ban là do *Rickettsia prowazekii*, một loại ký sinh trong chấy rận, cuối cùng làm chấy rận chết. Những yếu tố làm bệnh dễ lây truyền là sống đông người chật chội, hạn hán, chiến tranh hoặc bất kỳ hoàn cảnh nào chấy rận nhiều. Khi chấy rận hút máu của người bị nhiễm rickettsia pronazekn thì các sinh vật này sẽ vào trong ruột của chấy rận và phát triển ở đó. Khi chấy rận sang người khác (qua tiếp xúc hoặc quần áo), chúng sẽ hút máu người đó, đồng thời phân của chúng có rickettsia cha xát vào các vết cắn ngứa, làm cho người này bị mắc bệnh. Trong điều kiện khô, phân của chấy rận có thể vào cơ thể người qua đường hô hấp.

Sau khi khỏi bệnh, R prowazekii có thể sống sót trong tổ chức bạch huyết của người bệnh. Nhiều năm sau, bệnh có thể tái phát (như trong bệnh Brill) mà không hề tiếp xúc với chấy rận.

Ở Mỹ, trong một số ít trường hợp, bệnh nhẹ, không điển hình, mắc sau khi tiếp xúc với sóc bay, ngoại ký sinh trung hoặc nhiều thập kỷ sau tiếp xúc mầm bệnh (như các nạn nhân ở trại tập trung trong chiến tranh thế giới lần thứ II). Một số trường hợp mắc bệnh là do đi du lịch tới các vùng dịch bệnh (như Trung Phi, Đông Bắc phi, gồm cả Somalia).

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu: (bảng 15- 4)

Sau thời gian ủ bệnh từ 10- 14 ngày, bệnh nhân có tiền triệu mệt mỏi, ho đau đầu, đau lưng, đau khớp và đau ngực. Tiếp sau đó, người bệnh đột ngột

có sốt cao, rét run, mệt lả và các triệu chứng giống cúm, rồi tiến triển tới mê sảng và trạng thái sững sờ. Đau đầu nhiều và sốt kéo dài.

Các biểu hiện khác như viêm kết mạc, nghe giảm do tổn thương dây thần kinh số VIII, mặt ửng đỏ, ran ở đáy phổi và thường có lách to. Đầu tiên xuất hiện ban dát ở nách (ban có thể hợp lại), sau đó mọc ở thân mình rồi chân tay, nhưng hiếm khi có ở mặt, gan bàn chân và lòng bàn tay. Ở những bệnh nhân nặng, ban trở thành xuất huyết, tụt huyết áp, suy thận, trạng thái sững sờ và mê sảng. Trong trường hợp tự khỏi, triệu chứng bắt đầu giảm vào ngày 13- 16 sau khi khởi phát bệnh bằng giảm sốt nhanh.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu thay đổi. Hay gặp là protein và bạch cầu trong nước tiểu, 5- 12 ngày sau khởi phát, tìm thấy kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh bằng phản ứng kết hợp bổ thể, ngưng kết vi thể, miễn dịch huỳnh quang. Trong trường hợp nhiễm rickettsia lần đầu, kháng thể xuất hiện sớm là loại IgM. Khi bệnh tái phát (bệnh Brill), kháng thể xuất hiện sớm chủ yếu là IgG.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp phim ngực có thể có vùng đông đặc phổi.

Chẩn đoán phân biệt

Giai đoạn tiền triệu và giai đoạn sớm của sốt không đủ đặc hiệu để chẩn đoán xác định trong những trường hợp ở ngoài vùng dịch tễ. Ban thường giúp cho chẩn đoán phân biệt, nhưng có tới 10% số bệnh nhân không có ban, hoặc rất khó phát hiện ban ở người da đen. Những bệnh khác có sốt cấp tính cần phải phân biệt với bệnh này.

Bệnh Brill (sốt phát ban tái phát) xuất hiện từ từ hơn so với nhiễm R.prowazekii lần đầu. Thời gian sốt và phát ban ngắn hơn. Bệnh thường nhẹ hơn và hiếm khi tử vong.

Biến chứng

Các biến chứng có thể gặp là viêm phổi, huyết khối, viêm mạch với tắc mạch lớn, hoại tử, suy tuần hoàn, viêm cơ tim, tăng urê máu.

Phòng bệnh

Phòng bệnh bằng cách hạn chế chấy rận bằng thuốc diệt côn trùng, đặc biệt dùng hóa chất hoặc nhiệt để xử lý quần áo và tắm thường xuyên. Tắm giặt sạch sẽ, bắt hết chấy rận giúp cho phòng bệnh.

Dùng vaccin bất hoạt từ R.prowazekii nuôi cấy vào trứng cho nhân viên phòng xét nghiệm, thầy thuốc hoặc những người làm việc có tiếp xúc với kí sinh trùng. Vaccin này hiện tại chưa được dùng ở Mỹ và Canada. Một loại vaccin từ nuôi cấy tế bào đang được sản xuất.

Điều trị

Điều trị gồm tetracyclin (25 mg/kg/ngày, chia làm 4 lần) hoặc chloramphenicol (50- 100 mg/kg/ngày chia làm 4 lần), trong 4- 10 ngày.

Tiên lượng

Tiên lượng dựa vào lứa tuổi và tình trạng miễn dịch. Ở trẻ em dưới 10 tuổi, bệnh thường nhẹ. Tỷ lệ tử vong là 10% và ở tuổi 20 và 30, nhưng trước kia tới 60% ở tuổi 60. Vaccin có thể biến bệnh có nguy cơ nặng thành bệnh nhẹ.

2. SỐT PHÁT BAN THÀNH DỊCH DO BỌ CHÉT (SỐT CHUỘT)

Rickettsia typhi được truyền từ con chuột này sang con chuột khác qua bọ chét. Người mắc bệnh là do bọ chét đốt, đồng thời ỉa ra phân có rickettsia trong khi hút máu. Loại thứ 2, R.felis, liên quan tới bọ chét của mèo và tiếp xúc với chuột túi. Hầu hết các trường hợp bị bệnh ở Mỹ thuộc Nam Texas và California. Một số người cho đây là nhiễm rickettsia bọ chét California. Một số trường hợp hiếm hoi bệnh sau khi đi du lịch thường tới Đông Nam Á. Một số trường hợp bị bệnh ở Los Angeles do tiếp xúc với mèo, động vật có túi và đường truyền qua bọ chét.

Bệnh sốt phát ban này giống như bệnh Brill với khởi phát bệnh từ từ, thời gian sốt và phát ban ngắn hơn (6- 13 ngày). Các triệu chứng nhẹ hơn trong bệnh sốt phát ban do bọ chét và có thể giống như sởi, rubeon. Ban ở dạng dát sần tập trung ở thân mình và mờ đi tương đối nhanh, ít gặp bệnh nhân tử vong và thường chỉ xảy ra ở người già.

Trên lâm sàng cần chẩn đoán phân biệt với bệnh sốt đốm xuất huyết vùng núi đá dựa vào mùa xuất hiện bệnh (bệnh sốt đốm xuất huyết vùng núi đá xuất hiện sớm hơn trong năm), tính chất của ban và địa lý (bệnh sốt đốm xuất huyết vùng núi đá chỉ xuất hiện ở vùng ngoại ô còn bệnh sốt phát ban do bọ chét có thể gặp ở cả thành thị và nông thôn). Tìm được kháng thể đặc hiệu với R. typhi trong huyết thanh bệnh nhân bằng phản ứng cố định bổ thể hoặc miễn dịch huỳnh quang.

Các phương pháp phòng bệnh là nhằm vào hạn chế chuột và ngoại ký sinh trùng (bọ chét của chuột) bằng thuốc diệt côn trùng, thuốc diệt chuột và xây nhà theo kiểu chuột không vào được. Dùng kháng sinh để điều trị: tetracyclin (25- 50 mg/kg/ngày chia làm 4 lần) hoặc chloramphenicol (50- 75 mg/kg/ngày chia làm 4 lần), dùng cho tới sau khi hết sốt 3 ngày.

3. SỐT PHÁT BAN DO MÒ TRUYỀN (sốt Tsutsugamushi)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiếp xúc với mò ở vùng dịch tễ như Đông Nam Á, các nước Tây Thái bình dương (gồm cả Hàn Quốc) và Úc.
- Hoại tử đen ở tại vết đốt, với hạch to tại chỗ và toàn thân.
- Viêm kết mạc và ban dạng dát sần nhanh hết.
- Thường có viêm phổi, viêm não và suy tim.
- Chẩn đoán xét nghiệm, ngưng kết với proteus OXK và các kháng thể đặc hiệu bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang.

Nhận định chung

Sốt phát ban do mò truyền bởi con *Orientia tsutsugamushi*. Đây là sinh vật ký sinh chủ yếu ở loài gặm nhấm truyền bệnh qua các con mò ở vùng có dịch tễ được trình bày ở trên. Những con mò sống trên một số loài thực vật nhưng lớn lên bằng cách đốt những người có tiếp xúc với các loài thực vật này. Điều tra huyết thanh ở những người cho máu ở vùng ngoại ô Bangkok cho thấy tỷ lệ dương tính trên 20%.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Sau 1- 3 tuần ủ bệnh, bệnh nhân xuất hiện triệu chứng mệt mỏi, ớn lạnh, đau đầu nhiều và đau lưng. Tại vết đốt, sẩn tiến triển thành vùng hoại tử đen dẹt, hạch to đau tại chỗ, có thể hạch to toàn thân. Sốt tăng dần. Sau sốt một tuần xuất hiện ban dát chủ yếu ở thân mình. Ban này tồn tại ngắn ngày hoặc cũng có thể kéo dài 1 tuần. Trong tuần thứ 2 hoặc thứ 3 có thể xuất hiện viêm phổi, viêm cơ tim, suy tim, viêm não hoặc màng não, đau bụng cấp, viêm gan u hạt hoặc suy thận.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Trong những ngày đầu của bệnh, có thể phân lập được rickettsia từ máu bằng việc cấy truyền trên chuột. Tìm kháng thể bằng xét nghiệm gắn huỳnh quang hay được dùng hơn phản ứng kết hợp bổ thể. PCR là kỹ thuật chẩn đoán có độ nhạy cao nhất.

Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt với bệnh Leptospira, thương hàn, Dengue, sốt rét và các bệnh do rickettsia khác. Bệnh sốt phát ban do mò truyền được coi là một nguyên nhân gây sốt nhiệt đới không tìm được nguyên nhân, đặc biệt là ở trẻ em. Khi ban xuất hiện trong thời gian ngắn và không có hoại tử tại vết đốt thì kết quả xét nghiệm là tốt nhất để chẩn đoán bệnh.

Phòng bệnh

Dùng nhắc lại các thuốc diệt mò có hoạt tính kéo dài có thể làm cho vùng dịch bệnh trở thanh an toán. Nếu không thể dùng phương pháp này thì có thể xua đuổi côn trùng trên quần áo và bảo vệ da. Đối với người tiếp xúc với mầm bệnh trong thời gian ngắn có thể dùng doxycyclin 200 mg mỗi tuần để phòng bệnh, nhưng vẫn có thể bị bệnh. Hiện tại chưa có vaccin hữu hiệu.

Điều trị và tiên lượng

Không điều trị, sốt có thể giảm tự nhiên sau 2 tuần, nhưng tỷ lệ tử vong từ 10- 30%. Điều trị bằng doxycyclin 100 mg hai lần/ngày, trong 3 ngày hoặc chloramphenicol, 25 mg/kg/ngày chia làm 4 lần, trong 7 ngày làm giảm đáng kể tỷ lệ tử vong và tái phát, mặc dù đã có thông báo về kháng thuốc tetracyclin và chloramphenicol ở Đông Nam Á. Azithromycin trở thành thuốc để điều trị cho trẻ em, phụ nữ có thai và những bệnh nhân kháng thuốc. Nhiễm HIV không ảnh hưởng tới mức độ nặng của bệnh.

SỐT ĐỐM

1. SỐT ĐỐM XUẤT HUYẾT VÙNG NÚI ROCKY

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Bị ve đốt ở vùng có dịch bệnh
- Có tiền triệu của "cúm", tiếp sau đó là sốt, rét run, đau đầu nhiều, đau lan khắp toan thân, bồn chồn, mệt lả; đôi khi có mê sảng và hôn mê.

- Ban dát đỏ xuất hiện trong vòng từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 6 của sốt, đầu tiên xuất hiện ở cổ tay, cổ chân, sau đó xuất hiện ở thân mình. Các ban có thể tiến triển thành các chấm xuất huyết.
- Chẩn đoán xét nghiệm bằng phản ứng ngưng kết với proteus OX19 và OX2 và bằng các kháng thể đặc hiệu qua phản ứng kết hợp bổ thể hoặc miễn dịch huỳnh quang.

Nhận định chung

Bệnh do *R.rickettsii* gây ra. Bệnh truyền sang người do ve đốt. Ve gỗ *Dermacentor andersoni* gặp ở miền Đông Tây nước Mỹ, ve ở chó, *Dermacentor variabilis* ở miền Đông nước Mỹ. Ngoài ra còn có các ve cánh cứng khác ở vùng Nam nước Mỹ, ở Trung và Nam Mỹ là trung gian truyền rickettsia từ loài gặm nhấm, chó, nhím và động vật khác sang người. Hầu hết bệnh xuất hiện vao cuối mùa xuân và mùa hè. Tại Mỹ, hầu hết các bệnh nhân là ở 1/3 phía Đông, khoảng 1000 trường hợp mỗi năm.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Từ 3- 10 ngày sau khi bị ve đốt, triệu chứng bắt đầu là sốt, rét run, đau đầu, buồn nôn, nôn, đau cơ, bồn chồn, mất ngủ và kích thích. Bệnh nhân có thể ho và viêm phổi. Có thể mê sảng, ngủ lịm, co giật, trạng thái sững sờ và hôn mê; có thể mặt ửng đỏ, sung huyết kết mạc. Ban (ban dát mờ nhạt tiến triển thành dát sần và sau đó có những chấm xuất huyết) xuất hiện trong khoảng từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 6 của sốt. Đầu tiên, ban mọc ở cổ tay, cổ chân, rồi xuất hiện dần vào trung tâm ở tay, chân và thân mình trong từ 2- 3 ngày. Ban mọc ở gan bàn chân và lòng bàn tay là đặc trưng của bệnh. Khoảng 10% số trường hợp không mọc ban hoặc ban rất ít. Trong một số trường hợp có lách to, gan to, vàng da, hoại tử, viêm cơ tim, urê máu cao.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Tăng bạch cầu, giảm tiểu cầu, hạ natri máu, protein niệu, hồng cầu niệu là hay gặp. Dịch não tủy có thể có glucose giảm, tăng nhẹ bạch cầu lympho. Do tổn thương nội mạc, dẫn tới hoạt hóa tiểu cầu, đông máu và tiêu fibrin. Trong giai đoạn cấp của bệnh, chẩn đoán bệnh dựa vào xét nghiệm miễn dịch tổ chức có R. rickettsiae ở mẫu sinh thiết da. Phân lập R.rickettsiae

bằng kỹ thuật ống nghiệm có thể làm ở một số phòng xét nghiệm. Phát hiện tăng nồng độ kháng thể trong huyết thanh vào tuần thứ 2 của bệnh bằng phản ứng kết hợp bổ thể, miễn dịch huỳnh quang và ngưng kết vi thể. Chẩn đoán xét nghiệm có thể được tiến hành bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang (IFA), ngưng kết latex hoặc cố định bổ thể.

Chẩn đoán phân biệt

Ở giai đoạn sớm cần phân biệt với nhiều bệnh nhiễm virus khác. Ban có thể nhầm lẫn với sởi, thương hàn, nhiễm Ehrlichia hoặc viêm màng não huyết do não mô cầu. Nếu trường hợp có ban mà nghi ngờ thì cần cấy máu và xét nghiệm dịch não tủy.

Phòng bệnh

Dùng quần áo để bảo vệ, dùng hóa chất xua đuổi ve và kiểm tra bắt ve thường xuyên có tác dụng phòng bệnh.

Điều trị và tiên lượng

Trong trường hợp nhẹ, không điều trị, sốt giảm đi từ cuối tuần thứ 2. Nếu dùng thuốc điều trị sớm thì bệnh đáp ứng với thuốc nhanh. Dùng chloramphenicol (25- 50 mg/kg/ngày uống hoặc tiêm tĩnh mạch, chia làm 4 lần) hoặc doxycyclin (200 mg hàng ngày uống hoặc tiêm tĩnh mạch). Điều trị trong 7 ngày hoặc tới 3 ngày sau khi hết sốt.

Tỷ lệ tử vong của bệnh sốt đốm xuất huyết thay đổi nhiều theo lứa tuổi. Ở người già nếu không điều trị, tỷ lệ tử vong có thể tới 70%, nhưng ở trẻ em thường dưới 20%. Nguyên nhân gây tử vong thường gặp là viêm phổi với suy hô hấp hoặc suy tim. Di chứng hay gặp hơn so với trước kia bao gồm co giật, bệnh não, bệnh thần kinh ngoại vi, liệt nhẹ, đại tiểu tiện không tự chủ, rối loạn chức năng não và tiền đình, nghe giảm, giảm vận động.

2. BỆNH ĐẬU DO RICKETTSIA

Bệnh đậu do rickettsia là do *Rickettsia akari*, một loại ký sinh trên chuột, được lây truyền qua mò (*Allodermanyssus sanguineus*). Bệnh xảy ra ở những người sống ở những nơi có mật độ dân cư cao, nhà có nhiều chuột. Đặc điểm mô bệnh học gồm phù hạ bì, phồng nước dưới biểu bì, đôi khi có viêm mạch lympho bào. Thời gian ủ bệnh từ 7- 12 ngày. Bệnh khởi phát đột ngột bằng sốt, rét run, đau đầu, sợ ánh sáng, đau mỏi rải rác khắp người. Tổn thương

đầu tiên là sẩn màu đỏ không đau, tiến triển thành bọng nước rồi hoại tử đen. Từ 2- 4 ngày sau khi khởi phát, các ban sẩn mọc nhiều nơi, tiến triển thành các bọng nước rồi đóng vảy và bong vảy trong khoảng 10 ngày. Những tổn thương sớm có thể giống với bệnh thủy đậu (điển hình là các bọng nước so với sẩn bọng nước trong rickettsialpox).

Bạch cầu giảm, nồng độ kháng thể tăng bằng phản ứng kết hợp bổ thể hoặc dùng phản ứng huỳnh quang gián tiếp sử dụng globulin kháng rickettsia liên hợp để xác định kháng nguyên trong mẩu sinh thiết đục lỗ của tổn thương da.

Dùng tetracyclin để điều trị (uống 15 mg/kg/ngày chia làm 4 lần) trong vòng 3- 5 ngày.

Bệnh tương đối nhẹ, thậm chí không điều trị cũng tự khỏi. Điều trị chỉ làm bệnh nhanh khỏi.

Phòng bệnh bằng cách dùng thuốc diệt côn trùng để làm giảm vector truyền bệnh là mò và diệt chuột.

3. SỐT DO VE

"Sốt do ve" là thuật ngữ dùng để chỉ các bệnh sốt do rickettsia có đốm xuất huyết (thường có tên gọi theo vùng địa lý: sốt ve Israel, sốt ve Queensland, sốt đốm xuất huyết vùng Flinder, sốt ve Kenya, sốt đốm xuất huyết Địa Trung Hải); các loại rickettsia: R.cono, R.australis, R.japonica, R.africae và R.sibirio được lây truyền qua ve. Chó và động vật hoang dã là những ổ chứa mầm bệnh. Vết đốt của ve thường tạo thành chấm đen (chấm đen tại vết đốt rất có giá trị trong chẩn đoán, mặc dù trong sốt cục không có chấm đen đó). Hiếm khi tổn thương là sẩn bọng nước như bệnh đậu rickettsia . Tổn thương nội mô gây phù quanh thành mạch, hoại tử da; hạch to tại chỗ, những tổn thương rải rác, hoại tử gan từng ổ và viêm não có thể xảy ra. Bệnh gặp ở những người đi du lịch. Ở Mỹ, trong 10 năm có 67 trường hợp bị bệnh được phát hiện, phần lớn trong số đó là đi du lịch về từ châu Phi, gồm cả Somalia. Chẩn đoán dựa vào lâm sàng, huyết thanh lọc và kỹ thuật PCR.

Phòng bệnh bắt buộc phải dùng quần áo bảo vệ, xua đuổi, tìm và bắt ve.

Điều trị trong 7- 10 ngày có thể dùng các thuốc tetracyclin (20- 50 mg/kg/ngày chia làm 4 lần) hoặc chloramphenicol (50- 75 mg/kg/ngày chia làm 4 lần) hoặc ciprofloxacin (500 mg,2 lần/ngày).

CÁC BỆNH GIỐNG RICKETTSIA VÀ BỆNH DO CÁC RICKETTSIA KHÁC

1. BỆNH DO EHRLICHIAE

Bệnh do ehrlichiae ở người bệnh chính là nhiễm ehrlichiae bạch cầu đơn nhân và nhiễm ehrlichia bạch cầu hạt. Bệnh do *E. chaffeensis* và những chủng họ hàng gần gũi với nó là *E. equi* và *E. phagocytophilia* . Ehrlichiae là vi khuẩn Gr (-) sống bắt buộc trong tế bào và do loại ve nhỏ mang mầm bệnh Ehrlichiae phát triển như những khuẩn lạc trong đại thực bào và tạo thành những thể vùi đặc trưng khi nhuộm Giemsa. Nhiễm ehrlichiae bạch cầu hạt ở người được phát hiện chủ yếu ở các bang Trung Nam, Đông Nam, Trung Đại Tây Dương của Mỹ. Vector truyền bệnh chủ yếu là ve sao đơn độc (Amblyomma americanus). Bệnh cảnh lâm sàng có thể từ nhẹ tới nặng đe doạ tính mạng. Trong trường hợp điển hình, sau thời gian ủ bệnh khoảng 9 ngày, xuất hiện tiền triệu, bao gồm mệt mỏi, rét run, nôn, rồi sốt cao, đau đầu nhiều. Ban mọc đa hình thái. Giảm bạch cầu, số lượng bạch cầu lympho tuyệt đối giảm, giảm tiểu cầu cũng thường gặp. Biến chứng nặng nề gồm có suy hô hấp cấp, bệnh não và suy thận cấp. Xét nghiệm kháng thể huỳnh quang gián tiếp trong huyết thanh có thể thực hiện qua CDC, cần làm trong giai đoạn cấp và giai đoạn hồi phục. Xét nghiệm PCR dùng với mẫu máu toàn bộ là kỹ thuật để chẩn đoán nhanh.

Ehrlichiae bạch cầu hạt ở người gần đây xuất hiện nhiều hơn. Phân bố địa lý của bệnh giống bệnh Lyme, mặc dù ranh giới phân vùng của bệnh chưa được xác định đầy đủ. Vector truyền bệnh là các giống ve Ixodes.

Bệnh phát triển nhất vào mùa hè, nhưng cũng có một số trường hợp gặp quanh năm ở những vùng ấm hơn, nơi mà ve có thể sống được. Triệu chứng của bệnh giống như nhiễm ehrlichiae bạch cầu đơn nhân ở người. Chẩn đoán dựa vào tiền sử bị ve đốt, sau đó biểu hiện các triệu chứng và dấu hiệu đặc trưng. Chẩn đoán xét nghiệm giống như mô tả với nhiễm ehrlichiae bạch cầu đơn nhân ở người. Điều trị cả hai thể bệnh ehrlichiae bằng doxycyclin uống hoặc tiêm tĩnh mạch 200 mg, tối thiểu là 7 ngày hoặc dùng tới 3 ngày sau khi hết sốt.

2. SỐT Q

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiếp xúc với cừu, dê, gia súc, hoặc các sản phẩm của chúng là hay gặp, một số trường hợp bị là do nhiễm tại phòng xét nghiệm.

- Là bệnh sốt cấp tính hoặc mạn tính kèm theo có đau đầu nhiều, ho mệt lả và đau bụng.
- Viêm phổi trên vùng lớn của phổi, viêm gan hoặc bệnh não, hiếm gặp viêm nội tâm mạc.

Nhận định chung

Coxiella burnetii là một loại rickettsia duy nhất thường xuyên truyền bệnh sang người không qua côn trùng tiết túc, nhưng lây truyền qua ăn hoặc hít phải không khí có Coxiella. Gia súc, cừu, dê bị nhiễm bệnh đầu tiên, nhưng có triệu chứng nhẹ hoặc là tiền lâm sàng. Coxiella burnetii truyền qua bò và dê chủ yếu là qua sữa và nhau thai và truyền cho cừu qua phân, nhau thai và sữa. Phân khô, sữa, bụi bị nhiễm Coxiella các tổ chức của động vật nhiễm virus chứa một lượng lớnCoxiella làm lây truyền bệnh sang người theo đường không khí. Việc hít phải bụi bị nhiễm Coxiella hoặc những hạt li ti từ tổ chức của động vật bị nhiễm bệnh là nguồn chính lây bệnh sang người. Những đợt bệnh được mô tả liên quan đến những con mèo đẻ. Có nguy cơ nghề nghiệp tới việc mắc bệnh ở người huấn luyện động vật, công nhân làm ở lò mổ, bác sỹ thú y và nhân viên phòng xét nghiệm.

Đường lây bệnh dường như quyết định hội chứng lâm sàng chính. Viêm nội tâm mạc ít gặp nhưng lại là thể nặng của nhiễm Coxiella và liên quan với tình trạng tổn thương miễn dịch, việc sống ở vùng thành thị, uống sữa tươi. Coxiella có khả năng chịu được khô và nhiệt, có thể bởi vì nó tạo thành cấu trúc giống nội bào tử. Bởi vậy, Coxiella có thể sống sót trong bụi, lông của động vật bị bệnh hoặc trong sữa xử lý bằng phương pháp Pasteur không đầy đủ. Lây bệnh từ người này sang người khác dường như không xảy ra, thậm chí cả ở người viêm phổi nặng, nhưng có thể lây từ mẹ sang thai nhi.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Sau thời gian ủ bệnh 1- 3 tuần, sốt xuất hiện cùng với đau đầu, mệt lả, đau cơ, đôi khi có ho khan. Các dấu hiệu thực thể của viêm phổi là nhẹ, viêm gan u hạt thường xuất hiện. Viêm nội tâm mạc của van động mạch chủ ít gặp và thường xảy ra ở người trước đó có bệnh van tim hoặc bị ức chế miễn dịch. Những biểu hiện ít gặp khác gồm có viêm não, thiếu máu tan máu, viêm tinh hoàn, suy thận cấp và hạch to ở trung thất. Diễn biến trên lâm sàng của bệnh có thể là cấp tính hoặc mạn tính và tái phát.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm chức năng gan có tăng, đôi khi có tăng bạch cầu. Chẩn đoán dựa vào có tăng nồng độ kháng thể bằng phản ứng kết hợp bổ thể. Bệnh nhân có các kháng thể kháng phospholipid. Trong viêm nội tâm mạc sốt Q, có nồng độ IgG lớn hơn hoặc bằng 1/ 200 (bằng xét nghiệm kết hợp bổ thể hoặc bằng phản ứng miễn dịch huỳnh quang gián tiếp sử dụng kháng thể IgA trong giai đoạn 1). Có thể sử dụng kỹ thuật ống nghiệm để phân lập C. burnetii. ELISA trong huyết thanh cũng có thể làm được.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Trên phim X quang phổi thấy có những đám thâm nhiễm phổi, thường mức độ nặng hơn so với dấu hiệu thực thể.

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh sốt Q cần phân biệt với viêm phổi do vi khuẩn, do mycoplasma, do virus, viêm gan virus, bệnh do brucella, lao; bệnh virus vẹt; và những bệnh do động vật khác mang. Những người có tiền sử tiếp xúc với động vật hoặc bụi của động vật hoặc tổ chức của động vật (như nhân viên trong lò mổ) cần làm những xét nghiệm huyết thanh đặc hiệu để kiểm tra. Những trường hợp sốt không rõ nguyên nhân mà có liên quan tới bệnh tim hoặc bệnh mạch máu nên xem xét tới nguyên nhân sốt Q, đặc biệt là ở người tổn thương miễn dịch.

Phòng bệnh

Phòng bệnh dựa vào phát hiện nhiễm Coxiella ở gia súc để làm giảm tiếp xúc với mầm bệnh hoặc bụi nhiễm Coxiella. Phải có bảo hộ đặc biệt cho người làm việc và tiếp xúc với tổ chức của động vật. Sữa cần phải xử lý đúng qui trình của Pasteur. Vaccin Coxiella pha một bất hoạt trong formalin đang được sản xuất cho những người có nguy cơ mắc bệnh cao có tác dụng bảo vệ. Đã có vaccin ở một số nước dùng cho những người có nguy cơ cao tiếp xúc với bệnh.

Điều trị và tiên lượng

Điều trị bằng tetracyclin (25 mg/kg/ngày chia làm 4 lần) hoặc doxycyclin (100 mg 2 lần/ ngày) có thể làm giảm triệu chứng và rút ngắn thời gian bị bệnh nhưng không phải luôn luôn diệt trừ được Coxiella. Việc điều trị nên tiếp tục thêm 3 ngày kể từ sau khi hết sốt, thậm chí ở những bệnh nhân không điều trị, tỷ lệ tử vong thường thấp trừ khi bị viêm nội tâm mạc.

Việc điều trị viêm nội tâm mạc thường phải kéo dài hàng năm. Dùng kháng sinh doxycyclin (200 mg/ngày) với hoặc trimethoprim- sulfamethoxazol (320/ 1600 mg/ ngày) hoặc rifampin (900 mg/ngày, mặc dù thuốc này có gây tương tác không mong muốn với thuốc chống đông máu khi dùng 2 thuốc này cùng nhau), hoặc các quinolon (ofloxacin, 400 mg/ ngày hoặc các thuốc cùng nhóm khác). Thường phải thay van tim vì tác dụng chính của kháng sinh (chloramphenicol, tetracyclin) chỉ ức chế sự nhân lên của rickettsia. Sự phối hợp hydroxychloroquin và doxycyclin để có tác dụng diệt rickettsia đang được tiến hành ở phòng thí nghiệm và trên người.

HỘI CHỨNG KAWASAKI

Hội chứng Kawasaki là một bệnh của nhiều cơ quan, còn gọi là hội chứng hạch lympho da và niêm mạc. Bệnh gặp khắp nơi trên thế giới, chủ yếu ở trẻ em, đôi khi gặp ở người lớn, cũng có khi theo kiểu dịch tễ. Dịch tễ học có thể gợi ý được nguyên nhân gây bệnh, mặc dù tác nhân gây bệnh chưa được xác định. Bệnh có thể không qua trung gian của một loại độc tố vi khuẩn, mặc dù độc tố của tụ cầu được coi như siêu kháng nguyên tương tác với tế bào T. Bệnh đặc trưng bởi có sốt và 4 triệu chứng sau: viêm kết mạc không xuất tiết cả hai bên; tổn thương trên niêm mạc có ít nhất một trong các biểu hiện: họng sung huyết, nứt môi, lưỡi như quả dâu tây; tổn thương ở chi có ít nhất một trong các biểu hiện sau: phù, bong vảy, đỏ da, ban đa hình thái, và hạch ở cổ to, kích thước trên 1,5 cm.

Biến chứng chính là viêm động mạch vành, xảy ra ở 20% số trường hợp không điều trị. Những yếu tố liên quan tới phát triển phình động mạch vành là tăng bạch cầu, tăng protein phản ứng C. Viêm động mạch ở chi và hoại tử vùng ngoại vi cũng có thể có. Nguyên nhân của những biến chứng này cũng chưa được biết. Xử trí bằng aspirin (80- 100 mg/kg/ngày chia thành các liều, sau đó giảm liều dần) và tiêm tĩnh mạch globulin miễn dịch liều cao. Huyết tương tinh chế có thể được sử dụng trong những trường hợp không đáp ứng với globulin miễn dịch. Corticosteroid được cho rằng làm tăng khả năng phát triển phình động mạch vành.

Các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn và Chlamydia gây ra 16

BS. Henry F. Chambers
ThS. Nguyễn Văn Bàng

NHIỄM KHUẨN DO CÁC VI KHUẨN GRAM DƯƠNG

NHIỄM KHUẨN DO LIÊN CẦU

1. VIÊM HỌNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đau họng đột ngột; sốt, mệt nặng, buồn nôn, đau đầu.
- Họng đỏ và phù nề, có thể có chất xuất tiết, hạch cổ sưng đau.
- Chẩn đoán xác định bằng cấy dịch họng.

Nhận định chung

Liên cầu tan huyết bê-ta nhóm A là vi khuẩn gây viêm họng xuất tiết phổ biến nhất. Bệnh lây qua các giọt nước bọt có vi khuẩn. Liên cầu nhóm A sản sinh ra độc tố hồng da cũng có thể gây bệnh tinh hồng nhiệt ở những người mẫn cảm.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Viêm họng liên cầu có đặc điểm là sốt đột ngột, đau họng, đau khi nuốt, hạch cổ sưng và đau, buồn nôn, mệt mỏi. Cả họng, vòm hầu, hạnh nhân khẩu cái đều đỏ, phù nề và có thể được phủ một lớp dịch xuất tiết hoặc mủ. Ban trong bệnh tinh hồng nhiệt màu hồng và lan toả giống như bỏng nắng

có các dát đỏ mịn và rõ rệt nhất là ở vùng bẹn và nách. Ban nây nhợt màu đi khi ấn, có thể trở thành chấm xuất huyết và bay dần từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 5; để lại các vảy mịn. Trong bệnh tinh hồng nhiệt, mặt rực đỏ và có vòng tái nhạt quanh môi và lưỡi như được bọc bằng các gai đỏ lớn (lưỡi dâu tây).

B. Các biểu hiện cận lâm sàng

Thường gặp là có tăng số lượng bạch cầu và đặc biệt tăng tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính. Cấy dịch ngoáy họng trên đĩa thạch máu đơn có độ nhậy là 70-80%. Xét nghiệm chẩn đoán nhanh hiện nay, dựa trên nguyên tắc phát hiện kháng nguyên liên cầu nhưng thường kém nhậy hơn cấy.

Các biến chứng

Các biến chứng sinh mủ bao gồm: viêm xoang, viêm tai, viêm xương chũm, áp xe quanh amidan, viêm mủ hạch cổ và các biểu hiện khác.

Các biến chứng không nung mủ gồm: thấp tim và viêm cầu thận. Bệnh thấp tim có thể xảy ra sau nhiều đợt viêm họng tái phát, xuất hiện 1-4 tuần sau khi có các triệu chứng viêm họng. Viêm thận lại thường xảy ra sau một lần viêm họng duy nhất, chủ yếu do chủng liên cầu nhóm A gây viêm thận (ví dụ: typ 4,12,2,49 và 60) là những vi khuẩn hay gặp trên da hơn là ở họng. Bệnh xuất hiện từ 1-3 tuần sau khi bị đợt nhiễm khuẩn.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm họng liên cầu rất giống với viêm họng adenovirus, virus Epstein và các tác nhân gây bệnh khác nên thường khó phân biệt một cách chính xác hai bệnh này. Viêm họng và sưng hạch cạnh cổ cũng là những biểu hiện hay gặp ở người nhiễm HIV. Cần nghĩ đến viêm họng tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn khi có hạch toàn thân, lách to, tăng lympho không điển hình trong máu và cần làm xét nghiệm huyết thanh (ví dụ: (Monospot) để khẳng định chẩn đoán. Chẩn đoán phân biệt với bạch cầu nếu có giả mạc. Nấm candida miệng (tưa) sẽ có các mảng trắng và họng không đỏ bằng. Viêm lợi-họng loét hoại tử (bệnh do xoắn khuẩn Vincent) gây các vết loét nông ở miệng. Cần nghĩ đến viêm nắp thanh quản do vi khuẩn gây khó nuốt và ứ đọng đờm dãi khi kèm theo tình trạng nhiễm khuẩn nặng và các triệu chứng nặng không tương xứng với hình ảnh viêm họng nhẹ khi khám thực thể.

Điều trị

Kháng sinh có tác dụng không đáng kể trong việc giải quyết các triệu

chứng. Tuy nhiên, do mục tiêu chủ yếu của việc điều trị ở đây là dự phòng biến chứng, nên việc điều trị cần phải dựa theo kết quả nuôi cấy. Vì việc cấy họng (nhất là nếu dùng đĩa đơn) và test nhanh sẽ cho kết quả âm tính giả là 30% các trường hợp, nên nếu lâm sàng có nhiều biểu hiện của bệnh và nếu bệnh nhân không dị ứng thuốc, thì nên điều trị kháng sinh mà không cần đợi kết quả nuôi cấy.

A. Benzathin penicillin G, 1.200.000 đơn vị, tiêm bắp 1 liều duy nhất là cách điều trị tối ưu nhất hiện nay.

B. Uống penicillin VK, 500mg x 4 lần mỗi ngày (hoặc amoxicillin 750mg x 2 lần mỗi ngày) cũng có hiệu quả tốt nhưng thường gặp sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân không tốt sau 2-4 ngày (khi mà các triệu chứng đã giảm hoặc hết).

C. Macrolid (như erythromycin) 500mg, uống 4 lần mỗi ngày, hoặc azithzomycin 500mg ngày một lần, trong vòng 3 ngày là biện pháp thay thế khi bệnh nhân có dị ứng với 2 nhóm thuốc nêu trên. Vì macrolid kém hiệu quả hơn penicillin và tỷ lệ liên cầu kháng macrolid có thể lên đến 25-40%, nên thuốc này chỉ dùng như thuốc thứ yếu, vì dễ có nguy cơ thất bại điều trị. Các chủng vi khuẩn kháng macrolid thường là nhạy cảm với clindamycin, nên trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng thì có thể dùng thuốc này. Tuy nhiên, tác dụng trên lâm sàng chưa được chứng minh chắc chắn. Trong trường hợp dùng clindamycin, cần điều trị liều 300mg, uống 3 lần mỗi ngày, kéo dài 10 ngày.

Phòng thấp tim tái phát

Khống chế có hiệu quả bệnh thấp tim phụ thuộc vào chẩn đoán và điều trị nhiễm liên cầu tiên phát và phòng nhiễm liên cầu thứ phát. Bệnh nhân đã bị thấp tim cần điều trị phòng tái phát liên tục trong 5 năm bằng benzathin penicillin 3-4 tuần 1 lần hoặc uống penicillin G, 500mg trong hàng ngày hay erythromycin 250mg, ngày 2 lần.

2. NHIỄM KHUẨN DA DO LIÊN CẦU

Liên cầu không phải là thành phần vi khuẩn chi bình thường ở da. Nhiễm khuẩn da do liên cầu thường là do vi khuẩn lây từ da người bị nhiễm khuẩn hoặc do viêm đường hô hấp do liên cầu trước đó.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

- Chốc: là tình trạng tổn thương da khu trú gồm các mụn phỏng có mủ, sau đó đóng vảy màu hổ phách (nâu ngà) dính chặt trên mặt các tổn thương mụn ở da.

- Viêm quầng hay viêm tổ chức tế bào dưới da là hiện tượng viêm tổ chức nông, đau và thường gặp ở mặt. Tổn thương có bờ rõ rệt tách biệt với da lành xung quanh. Ngoài ra, viêm quầng cũng còn hay gặp ở những vùng có vết thương hoặc có ứ đọng hệ thống bạch huyết nhất là ở chân.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Cấy mủ ở mụn mủ hoặc ở tổ chức vết thương thường có liên cầu nhóm A mọc. Cấy dịch phết ở da hoặc dịch hút từ tổ chức viêm tế bào da cũng có thể thấy liên cầu nhóm A mọc, nếu mẫu bệnh phẩm lấy đúng ở bờ ranh giới giữa tổn thương và da lành. Đôi khi cấy máu cũng có thể có dương tính.

Điều trị

Đối với những bệnh nhân có dấu hiệu toàn thân nặng hoặc bệnh nhân bị viêm tổ chức tế bào da ở mặt, cần dùng kháng sinh đường toàn thân. Thuốc được chọn hàng đầu là penicillin, 2 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch 4 giờ một lần.

Đôi khi khó có thể phân biệt nhiễm liên cầu với nhiễm tụ cầu ở da. Mặt khác, có thể có nhiễm khuẩn do cả 2 loại vi khuẩn này. Vì vậy, trong những trường hợp viêm tấy nặng các tổ chức tế bào hoặc ở những người có nhiều nguy cơ nhiễm tụ cầu (người đái tháo đường, tiêm chích ma tuý, có vết thương da), thì nên dùng thuốc có tác dụng chống cả liên cầu và tụ cầu như nafcillin, 1,5g tiêm tĩnh mạch 4lần/ngày. Ở người có dị ứng nhẹ với penicillin thì có thể dùng cefazolin tĩnh mạch hoặc tiêm bắp, liều 500mg, ngày 3 lần. Ở những người bị dị ứng nặng với penicillin thì dùng vancomycin 1000mg, tiêm tĩnh mạch, ngày 2 lần.

Với những bệnh nhân có triệu chứng nhẹ, có thể điều trị bằng penicillin V uống 500mg, ngày 4 lần, dùng trong 7-10 ngày. Cũng giống như trong viêm họng, 25-40% liên cầu kháng với macrolid nên ít được dùng trong viêm da. Ngoài ra, cũng có thể dùng cephalexin 500mg, uống ngày 4 lần hoặc clindamycin 300mg, uống ngày 3 lần.

3. CÁC NHIỄM KHUẨN KHÁC DO LIÊN CẦU NHÓM A

Liên cầu nhóm A còn có thể gây ra viêm khớp, viêm phổi, viêm mủ màng phổi, viêm màng trong tim và viêm cân hoại tử. Ngoài ra, còn có thể gặp hội chứng sốc nhiễm độc tố do liên cầu gây nên.

Viêm khớp thường xảy ra đồng thời với viêm tấy tổ chức tế bào. Ngoài điều trị bằng kháng sinh (penicillin G, 2 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch 6 lần mỗi ngày hoặc cefazolin hay vancomycin liều giống như trong viêm tấy tổ chức tế bào nêu trên nếu bệnh nhân dị ứng với penicillin), còn phải hút mủ khớp nhiều lần. Rất ít khi phải mở dẫn lưu bằng ngoại khoa, trừ trường hợp viêm mủ khớp vai và khớp háng là những nơi khó dẫn lưu được bằng cách hút qua da.

Viêm phổi và viêm mủ màng phổi. Đây là một bệnh có đặc điểm là phá huỷ nhiều tổ chức phổi, tiến triển nhanh và nặng, gây di chứng hoặc tử vong cao. Penicillin liều cao đường toàn thân phối hợp với dẫn lưu mủ bằng ống đặt qua thành ngực là biện pháp điều trị cần thiết trong viêm mủ màng phổi. Nếu bệnh nhân dị ứng với penicillin thì có thể dùng vancomycin thay thế.

Liên cầu A cũng có thể gây **viêm nội tâm mạc**, chủ yếu là do nhiễm khuẩn huyết đồng thời với viêm phổi, đặc biệt là ở những người tiêm chích ma tuý. Nếu có nghi ngờ viêm nội tâm mạc, cần điều trị bằng penicillin G, 4 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch ngày 6 lần, trong vòng 4 tuần. Nếu dị ứng với penicillin thì dùng vancomycin 1000mg đường tĩnh mạch, ngày 2 lần.

Viêm cân hoại tử là tình trạng viêm màng cân cơ sâu lan toả nhanh chóng. Bệnh nhân đến khám có thể có bệnh cảnh giống viêm tấy tổ chức tế bào nặng nhưng lại kèm theo đau dữ dội và tình trạng nhiễm trùng - nhiễm độc toàn thân và sau đó có tình trạng mất cảm giác vùng bị bệnh do phá huỷ các đầu mút thần kinh do nhiễm khuẩn vượt quá lớp cân. Đây là những dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán. Khi nghi ngờ, bắt buộc phải chỉ định mở thăm dò, vì việc mở rộng và cắt lọc sớm là cách điều trị cần thiết để tránh tử vong.

Mọi tình trạng nhiễm liên cầu, đặc biệt là viêm cân hoại tử đều có thể bị **hội chứng sốc nhiễm độc tố liên cầu**. Bệnh có đặc điểm là: viêm da hoặc viêm tổ chức phần mềm, suy hô hấp cấp, suy thận. Những bệnh nhân quá trẻ, quá già và những người có các bệnh nội khoa từ trước sẽ có nhiều nguy

cơ bị bệnh này. Khác với trong hội chứng tương tự nhưng do tụ cầu gây nên, hội chứng này là do liên cầu, thường có viêm khuẩn huyết kèm theo. Ngoài ra, có thể không có ban ngoài da và bong da. Ở những bệnh nhân có hội chứng này điển hình, tỷ lệ tử vong có thể lên đến 80%. Hội chứng này là do độc tố đỏ da gây sốt (giống như trong **bệnh tinh hồng nhiệt**), là một siêu kháng nguyên, kích thích cơ thể giải phóng ồ ạt một lượng quá lớn các cytokin là chất gây viêm, và gây ra tình trạng như sốc. Thường chỉ có clindamycin là có thể ức chế được vi khuẩn sinh độc tố này, còn penicillin thì không.

Đến nay, penicillin vẫn là thuốc được chọn để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng do liên cầu. Nhưng một số tác giả lại bổ sung thêm clindamycin tĩnh mạch, 600mg, ngày 3 lần. Bệnh cảnh này thường thấy do có sự xâm nhập của các dòng vi khuẩn độc lực cao đến từ những người lành mang vi khuẩn.

4. NHIỄM KHUẨN DO LIÊN CẦU NGOÀI NHÓM A

Các liên cầu không thuộc nhóm A cũng gây ra các tình trạng bệnh giống liên cầu nhóm A. Một số vi khuẩn này thuộc loại β-tan huyết (liên cầu nhóm B, C, G). Điều trị cũng giống như liên cầu nhóm A.

Liên cầu nhóm B là nguyên nhân quan trọng gây nhiễm khuẩn toàn thân, viêm khuẩn huyết và viêm màng não ở trẻ sơ sinh. Vi khuẩn này, bình thường là thành phần của vi khuẩn chí đường sinh dục, có thể gây sẩy thai, nhiễm khuẩn, viêm nội mạc tử cung ở phụ nữ. Điều trị cũng bằng penicillin hoặc vancomycin liều như trong điều trị liên cầu A. Một số tác giả khuyên phối hợp thêm gentamycin liều thấp (1mg/kg mỗi liều, ngày 3 lần) để tăng khả năng diệt khuẩn của penicillin hay clindamycin.

Liên cầu viridans là nhóm không gây tan máu, hoặc gây tan máu kiểu α (tức là gây vùng tan máu màu xanh lá cây trên đĩa thạch) và là thành phần của vi khuẩn chí bình thường ở miệng. Đây là loại vi khuẩn hàng đầu gây viêm nội tâm mạc trên van tim tự nhiên, dù đôi khi chúng cũng có thể gây nhiễm khuẩn khu trú.

Các liên cầu nhóm D gồm *S. bovis* và các cầu khuẩn ruột. *S. bovis* có thể gây viêm nội tâm mạc ở người bị xơ gan hoặc ung thư ruột. Viêm nội tâm mạc do S.bovis được điều trị giống như S. viridans.

NHIỄM KHUẨN DO CÁC CẦU KHUẨN RUỘT

Các cầu khuẩn ruột được phân thành một loài tách biệt với các liên cầu khác. Có 2 loài chính gây ra hầu hết các bệnh nhiễm cầu khuẩn ruột ở người là loài *Enterococcus faecalis* và *Enterococcus faecium*.

Các cầu khuẩn ruột gây ra các nhiễm khuẩn vết thương, nhiễm khuẩn tiết niệu và viêm nội tâm mạc. Trừ những trường hợp nặng như viêm nội tâm mạc, cốt tuỷ viêm, nhiễm khuẩn máu hay viêm màng não mủ, còn lại đa số trường hợp đều có thể điều trị bằng penicillin tĩnh mạch, 3 triệu đơn vị/lần, ngày 6 lần, hoặc bằng ampicillin (hơi mạnh hơn penicillin trong môi trường ống nghiệm), 2g tĩnh mạch/lần, ngày 4 lần, hay vancomycin 1g/lần, ngày 2 lần. Vì các kháng sinh này đều không phải là loại kháng sinh diệt khuẩn đối với cầu khuẩn ruột, nên trong trường hợp viêm nội tâm mạc hoặc nhiễm khuẩn nặng khác, người ta thường phối hợp thêm với gentamycin liều thấp, 1mg/kg/lần, ngày 3 lần. Dù là cầu khuẩn ruột có bản chất rất kháng với nhiều loại kháng sinh, nhưng cho đến nay penicillin, vancomycin và gentamyvin vẫn còn nhạy với vi khuẩn này. Nhưng ngày nay người ta cũng bắt đầu gặp các chủng cầu khuẩn ruột kháng hết thảy mọi kháng sinh và là nguyên nhân phổ biến của các vụ dịch nhiễm khuẩn trong bệnh viện. Vì vậy cần làm kháng sinh đồ để phát hiện các chủng này. Các biện pháp chủ yếu để hạn chế và kiểm soát tình trạng này là: cách ly bệnh nhân, tuân thủ các biện pháp dự phòng, tránh lạm dụng vancomycin và gentamycin. Đến nay vẫn chưa tìm được biện pháp hữu hiệu nhất cho trường hợp nhiễm cầu khuẩn ruột kháng vancomycin và gentamycin, nhưng có thể thấy một số chủng nhạy cảm với fluoroquinolon, với rifampicin hoặc với teicoplanin. Ngoài ra, một thuốc mới có tên Synercid có thể có tác dụng trong trường hợp kháng cả với 2 thuốc trên.

NHIỄM KHUẨN DO PHẾ CẦU

1. VIÊM PHỔI DO PHẾ CẦU

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Ho, nhiều đờm, sốt, cơn rét run, khó thở, điểm đau thành ngực.
- Hình ảnh đông đặc trên X quang.
- Nhuộm đờm theo phương pháp gram thấy song cầu khuẩn gram (+) hình dao bầu.

Nhận định chung

Phế cầu là nguyên nhân phổ biến nhất gây viêm phổi do vi khuẩn sinh mủ mắc phải ngoài bệnh viện. Các yếu tố thuận lợi là nghiện rượu, nhiễm HIV, cắt lách, bệnh hồng cầu liềm và các bệnh máu ác tính. Tử vong còn cao ở người nhiều tuổi, trong thể bệnh tổn thương lan rộng nhiều thuỳ, khi có hạ O_2 máu nặng, nhiễm khuẩn máu hoặc khi có biến chứng ngoài phổi.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh diễn biến điển hình trong thời gian vài ngày. Bệnh nhân đến khám vì sốt cao, ho nhiều đờm, đôi khi có ho ra máu hoặc có điểm đau thánh ngực (giúp phân biệt với viêm phổi do mycoplasma hoặc viêm phổi do pneumocystis). Rét run thường xảy ra trong mấy giờ đầu, nhưng sau đó thường biến mất. Tiếng thổi ống có thể là một dấu hiệu sớm.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Cổ điển thì viêm phổi do phế cầu là viêm phổi thuỳ có hình ảnh đông đặc và đôi khi có tràn dịch màng phổi. Có thể thấy các mảng do thâm nhiễm.

Thường phải xét nghiệm đờm bằng nhuộm gram. Nếu mẫu bệnh phẩm lấy đúng kỹ thuật (< 10 tế bào biểu mô và > 25 bạch cầu đa nhân trung tính soi dưới vi trường phóng đại lớn) sẽ thấy được song cầu khuẩn gram (+) trong 80-90% trường hợp. Cấy đờm thường có độ nhậy thấp hơn nhuộm gram và hay có dương tính giả. Cấy máu có thể (+) trong 25% trường hợp thông thường và có thể cao hơn nhiều ở người nhiễm HIV.

Biến chứng

Hay gặp tràn dịch màng phổi (do giao cảm) và có thể gây sốt dai dẳng hoặc tái phát. Thường không cần điều trị đặc hiệu. Viêm mủ màng phổi gặp < 5% trường hợp, và được phân biệt với tràn dịch do giao cảm nói trên khi nhuộm gram dịch màng phổi thấy có song cầu gram (+) hoặc cấy có mọc vi khuẩn này. Viêm màng ngoài tim do phế cầu hiếm gặp, nhưng có thể gây chèn ép tim cấp. Viêm khớp mủ do phế cầu cũng hiếm gặp. Viêm nội tâm mạc do phế cầu thường thấy ở van động mạch chủ và phối hợp với viêm màng não hay viêm phổi phế cầu. Bệnh cảnh điển hình là suy tim sớm và các ổ tắc mạch nhiều nơi.

Điều trị

A. Các biện pháp đặc hiệu

Trong viêm phổi thông thường không gây biến chứng (PO_2 > 600 mmHg, không có bệnh lý khác, tổn thương một thuỳ đơn độc và không có biểu hiện ngoài phổi), có thể điều trị ngoại trú bằng penicillin liều 500 mg, uống ngày 4 lần, trong 7-10 ngày. Đối với người bị dị ứng penicillin, có thể dùng các thuốc sau: erythromycin 500mg, uống 4 lần mỗi ngày; bactrim 1 viên liều lớn (chứa 320mg trimethoprim và 1600mg sulfamethoxazol) ngày uống 2 viên; azithromycin ngày đầu 500mg và 4 ngày sau mỗi ngày 1 lần 250mg. Cần theo dõi sát tình trạng tiến triển tốt (đỡ ho, hạ sốt trong vòng 2-3 ngày) vì phế cầu có thể kháng penicillin hoặc các thuốc khác. Nếu bệnh không đỡ, thường là do vi khuẩn kháng thuốc thì nên cần nhập viện điều trị nội trú.

Những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc có các bệnh khác kèm theo cần điều trị nội trú bằng thuốc tiêm, penicillin G, 2 triệu đơn vị mỗi lần, ngày 6 lần. Có thể dùng procain penicillin liều thấp 600.00 đơn vị tiêm bắp ngày 2 lần, nhưng vì có khoảng 10% là chủng kém nhậy hoặc kháng thuốc, nên người ta khuyên nên tiêm tĩnh mạch liều cao cho đến khi có kết quả kháng sinh đồ. Nếu bệnh nhân bị dị ứng nhẹ với penicillin (không có sốc phản vệ), có thể tiêm bắp hoặc tĩnh mạch cefazolin 500mg ngày 3 lần. Trong trường hợp dị ứng nặng với penicillin hoặc cephalosporin hay nhiễm khuẩn do chủng vi khuẩn kháng mạnh với thuốc penicillin (nồng độ ức chế tối thiểu MIC > 1μg/ml), cần dùng vancomycin liều 30mg/kg/ngày, tối đa là 2g/ngày chia 2 lần tiêm tĩnh mạch. Có thể dùng trimethoprim - sulfamethoxazol tĩnh mạch, với liều 10mg/kg/ngày trimethoprim, chia 3 lần trong ngày.

B. Điều trị biến chứng

Tràn dịch màng phổi xuất hiện sau khi bắt đầu điều trị kháng sinh thường là vô khuẩn, nên không cần chọc dò màng phổi nếu bệnh nhân đỡ. Chỉ chọc dò ở người bệnh có tràn dịch trước khi bắt đầu điều trị kháng sinh ở người có sốt cao hoặc không đỡ sốt sau 3-4 ngày điều trị kháng sinh. Nếu có vi khuẩn trong dịch màng phổi, có thể phải đặt ống dẫn lưu.

Nếu nghi ngờ có tràn dịch màng tim, cần khám siêu âm tim. Nếu bệnh nhân có tràn dịch màng tim nhưng đáp ứng tốt với điều trị thì chỉ dẫn chống đau bằng indomethacin 50mg ngày 3 lần. Nếu bệnh nhân không đỡ, dịch màng tim tăng lên hoặc có triệu chứng chèn ép tim cấp, cần chọc dò màng

tim, và dẫn lưu nếu có dịch nhiễm khuẩn, bằng cách hút qua kim loại đặt ống dẫn lưu, hay mở cửa sổ màng tim, hay cắt rộng màng tim nếu có nhiều nguy cơ dày dính màng tim gây viêm màng tim co thắt.

Viêm nội tâm mạc cần được điều trị bằng 24 triệu đơn vị penicillin G (hoặc vancomycin nếu dị ứng với penicillin) hàng ngày, trong 3-4 tuần. Suy tim nhẹ có thể chỉ cần dùng digoxin và lợi niệu. Nhưng nếu có suy tim nặng hơn thì cần phải thay van, nhất là nếu có nhiều ổ tắc mạch hoặc thấy có khối sùi lớn trên siêu âm.

C. Phế cầu kháng penicillin

Tỷ lệ phế cầu kháng penicillin (khi nồng độ ức chế tối thiểu MIC > 0,1 µg/ml) đang tăng lên ở Hoa Kỳ, tới khoảng 15% các chủng phân lập được trong máu. Vì vậy, tất cả các chủng phân lập được từ máu hoặc dịch não tuỷ đều phải được làm kháng sinh đồ bằng thử nghiệm đơn giản trên đĩa có 1µg oxacillin. Các chủng phế cầu có mức kháng vừa phải (penicillin MIC > 0,1µg/ml nhưng ≤ 1µg/ml) thường có thể điều trị khỏi bằng penicillin liều cao. Trừ viêm màng não mủ, còn các chủng kháng thuốc mạnh (MIC > 1µg/ml) vẫn có thể điều trị khỏi bằng penicillin liều cao. Tuy nhiên một số tác giả đề nghị nên dùng ceftriaxon 2g một lần mỗi ngày hoặc cefotaxim 3g mỗi lần ngày 3 lần, hoặc vancomycin 1g mỗi lần, ngày 2 lần, nhất là ở người có suy giảm miễn dịch, vì các thuốc này tác dụng mạnh hơn penicillin khi thử trên ống nghiệm, và nồng độ kháng sinh trong máu so với MIC có lợi hơn. Những chủng phế cầu kháng penicillin, có thể kháng với nhiều thuốc khác như erythromycin, azithromycin, clarithromycin, chloramphenicol, trimethoprim - sulfamethoxazol; vì vậy, cần thử kháng sinh đồ trước khi dùng các thuốc này.

2. VIÊM MÀNG NÃO DO PHẾ CẦU

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt, đau đầu, tri giác biến loạn
- Hội chứng màng não
- Thấy có song cầu khuẩn gram (+) khi nhuộm gram dịch não tuỷ. Trường hợp điều trị dở dang, có thể dùng xét nghiệm điện di miễn dịch ngược dòng và thấy dương tính.

Nhận định chung

Phế cầu là vi khuẩn gây viêm màng não phổ biến nhất ở người lớn và đứng hàng thứ hai ở trẻ em trên 6 tuổi. Có thể gặp chấn thương sọ não, viêm xoang, rỉ dịch não tuỷ trước khi viêm màng não mủ do phế cầu.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Khởi bệnh nhanh gồm: sốt, đau đầu, lui biến tri giác có thể bị viêm phổi. So với viêm màng não do màng não cầu thì viêm màng não do phế cầu ít nổi ban trên da hơn, nhưng lại nổi trội dấu hiệu thần kinh khu trú, liệt mặt, rối loạn tri giác nặng nề hơn.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Trường hợp điển hình dịch não tuỷ có >1000 bạch cầu /mm^3, và >60% là bạch cầu đa nhân trung tính, đường dịch não tuỷ < 40mg/dl tức là <50% nồng độ đường máu cùng thời điểm. Protein thường > 150mg/dl. Tuy nhiên, không phải trường hợp nào dịch não tuỷ cũng điển hình như vậy. Nhiều trường hợp có sự thay đổi không đáng kể đến mức ngạc nhiên, và không khác mấy so với những biến đổi gặp trong viêm màng não vô khuẩn.

Nhuộm gram dịch não tuỷ có thể thấy có vi khuẩn trong 80-90% các trường hợp. Nếu chưa điều trị, thường là cấy máu và cấy dịch não tuỷ đều dương tính. Tìm kháng nguyên phế cầu bằng các phản ứng latex hoặc điện di miễn dịch ngược dòng dịch não tuỷ cho kết quả kém nhậy hơn nhuộm gram, nhưng có thể rất hữu ích trong trường hợp đã được điều trị kháng sinh dở dang.

Điều trị

Cần bắt đầu điều trị kháng sinh ngay khi có nghi ngờ viêm màng não mủ. Nếu việc chọc dò dịch não tuỷ buộc phải trì hoãn (đợi kết quả chụp cắt lớp để loại trừ khối u chẳng hạn) thì cần dùng ngay 4g ceftriaxon tĩnh mạch ngay sau khi cấy máu (thường dương tính trong 50% trường hợp). Người ta hay dùng ceftriaxon hơn penicillin trong khi chờ đợi kết quả kháng sinh đồ vì hiện nay có xu hướng phế cầu kháng penicillin ngày một tăng. Nếu dị ứng với penicillin thì có thể dùng chloramphenicol 1,5g mỗi lần, ngày 4 lần tiêm tĩnh mạch, nhưng đôi khi một số chủng kháng chéo cả penicillin và chloramphenicol. Liệu trình điều trị thường là từ 10-14 ngày.

Cách điều trị các chứng kháng penicillin đến nay vẫn chưa biết rõ.Các chủng kháng penicillin lại thường có kháng chéo cả với cephalosporin thế hệ 3. Kháng sinh đồ là hết sức cần thiết trong những trường hợp như vậy. Nếu các chủng kháng penicillin rất mạnh (MIC penicillin ≥ 2μg/ml), ceftriaxon hoặc cefotaxim có thể không có tác dụng. Khi MIC của ceftriaxon hoặc cefotaxim ≤ 0,5μg/ml thì điều trị 1 trong 2 thuốc này có thể có hiệu quả tốt. Khi MIC ≥ 1μg/ml, thường phải phối hợp 1 trong 2 thuốc trên (ví dụ ceftriaxon 2g x 2 lần/ngày) với rifampin 10mg/kg/ngày (đến 600mg/ngày) tiêm tĩnh mạch, hoặc với vancomycin 30mg/kg/ngày (đến 2g/ngày), chia làm 2 - 4 lần trong ngày. Kết quả thí nghiệm trên súc vật cũng cho thấy cách phối hợp này là có hiệu quả. Nếu không có sự cải thiện về lâm sàng mặc dù đang được điều trị bằng cephalosporin thế hệ 3 và rifampin hoặc vancomycin thì cần chọc dò dịch não tuỷ lại để xét nghiệm vi khuẩn học và làm kháng sinh đồ.

Vai trò bổ trợ của corticoid trong điều trị viêm màng não vẫn còn chưa thống nhất. Nếu có biểu hiện tăng áp lực nội sọ, hôn mê, liệt khu trú thì có thể dùng dexamethason 0,15mg/kg tiêm tĩnh mạch ngày 4 lần. Ở người lớn, dexamethason có thể ngăn cản việc xâm nhập của vancomycin và ceftriaxon vào khoang não tuỷ, làm giảm hiệu quả các kháng sinh này trong trường hợp vi khuẩn kháng penicillin.

NHIỄM KHUẨN DO TỤ CẦU VÀNG

1. NHIỄM KHUẨN DA VÀ MÔ MỀM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Ban đỏ khu trú, có nề.
- Xu hướng hình thành các ổ áp xe
- Thường thấy viêm nang lông
- Nhuộm gram mủ thấy cầu khuẩn Gr (+) thành chùm, cấy thường mọc.

Nhận định chung

Đa số tụ cầu trên da là thuộc nhóm tụ cầu trắng *(Staphylococcus epidermitis)*. Tụ cầu vàng *(Staphylococcus aureus)* không thuộc thành phần vi khuẩn chí bình thường của da. Tụ cầu vàng có xu hướng hay gây nhiễm khuẩn khu trú hơn là liên cầu và rất hay gặp ổ áp xe.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Viêm da do tụ cầu vàng thường khởi đầu quanh một hay nhiều ổ viêm nang lông, và có thể khu trú để tạo thành nhọt hoặc lan rộng đến vùng da lân cận và tới các mô sâu dưới da tạo thành ung nhọt lớn. Có thể xuất hiện viêm cơ hoặc viêm cân cơ, mà thường là phối hợp với các vết thương ở sâu hoặc do tiêm, chọc.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Cấy dịch vết thương hoặc chất lấy từ ổ áp xe gần như luôn luôn có vi khuẩn mọc. Nếu bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm khuẩn toàn thân, cần cấy máu, vì rất hay gặp viêm nội tâm mạc, cốt tuỷ viêm hoặc các ổ đi căn xa.

Điều trị

Dẫn lưu kỹ lưỡng các ổ áp xe hoặc các ổ khu trú khác là điều cốt yếu trong điều trị. Có thể chỉ dẫn lưu là đủ trong trường hợp áp xe ở da. Ngược lại, nếu dùng kháng sinh thôi thì vẫn không giải quyết các ổ gây bệnh không dẫn lưu.

Trường hợp viêm da không biến chứng, dùng kháng sinh uống là đủ. Dicloxacillin hoặc cephalexin 500mg, ngày 4 lần là các thuốc được chọn, với liệu trình 7-10 ngày. Khi có dị ứng, có thể dùng erythromycin 500mg, ngày 4 lần, nhưng vì có hiện tượng kháng erythromycin, nên cách điều trị này ít dùng.

Trường hợp viêm da có biến chứng lan rộng hoặc có biểu hiện nhiễm khuẩn toàn thân, thì cần dùng kháng sinh đường toàn thân. Các thuốc kháng được men penicillin như oxacillin hoặc nafcillin, liều 1,5g ngày 4 lần tiêm tĩnh mạch là thuốc được ưa dùng nhất. Khi dị ứng nhẹ, có thể dùng cefazolin, 0,5-1g tĩnh mạch hoặc tiêm bắp 3 lần. Nếu bệnh nhân dị ứng nặng với penicillin hoặc nếu vi khuẩn kháng penicillin thì dùng vancomycin 1000mg tiêm tĩnh mạch ngày 2 lần.

2. VIÊM TUỶ XƯƠNG

Tụ cầu vàng là nguyên nhân gây viêm tuỷ xương trong khoảng 60% các trường hợp viêm tủy xương. Vi khuẩn có thể trực tiếp vào tuỷ xương do gãy

xương hở hay khi phẫu thuật hoặc do lan từ một vết thương gần đó hoặc thông thường nhất là do đến bằng đường máu. Các xương dài và đốt sống là hay bị nhất. Viêm tuỷ xương đốt sống thường gây biến chứng áp xe ngoài màng cứng, nên cần nghĩ đến khi bệnh nhân có sốt, đau lưng, đau rễ thần kinh và các triệu chứng hay dấu hiệu thần kinh chứng tỏ có sự ép tuỷ (ví dụ ỉa đái không tự chủ).

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Có thể là nhiễm khuẩn cấp tính với các triệu chứng, khu trú và tình trạng nhiễm trùng - nhiễm độc toàn thân. Nhưng cũng có thể tiến triển âm ỉ, chỉ thấy đau mơ hồ nơi nhiễm khuẩn, dần dần thành sưng đau tại chỗ đó. Trên 1/3 trường hợp không có sốt. Sự hình thành ổ áp xe thường xảy ra muộn và ít phổ biến. Rò xảy ra trong trường hợp bệnh mạn tính hoặc khi có dị vật trong cơ thể (đinh hay nẹp kim loại chẳng hạn).

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Xác định chẩn đoán, khi cấy máu hay dịch từ vùng bị bệnh có tụ cầu vàng. Trong trường hợp viêm tuỷ xương chưa điều trị, thường cấy máu thấy dương tính trong 60% trường hợp. Khi cấy máu không thấy thì có thể sinh thiết và cấy tuỷ xương.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp cắt lớp và cắt lớp có tiêm gallium đều có độ nhậy khoảng 95% và độ tin cậy khoảng 60-70% rất hữu ích cho việc xác định và khẳng định vùng tổn thương. X quang xương thông thường nói chung là bình thường trong giai đoạn đầu, nhưng về sau, dù đã được điều trị có hiệu quả vẫn thấy triệu chứng bất thường. Khác với tổn thương ác tính, nhiễm khuẩn cột sống thường lan rộng sang các đốt sống khác mà không gây tổn thương khoang liên đốt. Chụp cắt lớp nhậy hơn X quang thường trong việc định vị áp xe phối hợp. Chụp cộng hưởng từ kém nhậy hơn cắt lớp, nhưng độ đặc hiệu lên tới 90% và thường được chỉ định khi nghi ngờ có áp xe trong viêm tuỷ xương đốt sống.

Điều trị

Viêm tuỷ xương do tụ cầu cần phải điều trị dài ngày, thường là 4-6 tuần hoặc dài hơn. Dù kháng sinh uống cũng có tác dụng, nhưng nếu bệnh nhân

có biểu hiện nhiễm độc thì giai đoạn đầu nên dùng đường tiêm. Thuốc hàng đầu được chọn là nafcillin hoặc oxacillin, 9-12 g/ngày, chia làm 6 lần. Cefazolin 1g x 3lần/ngày cũng có hiệu quả. Nếu có dị ứng với penicillin, thì cần dùng vancomycin, 1g x 2 lần/ngày. Các thuốc có thể dùng đường uống là dicloxacillin hoặc cephalexin 1g x 4 lần/ngày hoặc ciprofloxacin 750mg x 2 lần/ngày. Một số tác giả khuyến cáo cho thêm rifampicin trong điều trị viêm tủy xương do tụ cầu, với liều 300mg x 2 lần/ngày.

3. NHIỄM TỤ CẦU KHUẨN HUYẾT

Tụ cầu vàng rất dễ xâm nhập qua vùng tổn thương tiên phát (nhiều khi rất nhẹ hoặc không để ý) từ da hoặc do tiêm truyền để vào máu. Tuy nhiên, khi cấy máu có tụ cầu vàng, cần loại trừ viêm nội tâm mạc, viêm tủy xương, nhiễm khuẩn sau di căn. Trường hợp có vi khuẩn máu mà không có triệu chứng, thời gian điều trị kháng sinh chưa thống nhất, nhưng tối thiểu cũng phải từ 10 - 14 ngày. Đồng thời cần loại bỏ các dụng cụ trong cơ thể, dẫn lưu các ổ nung mủ. Có đến trên 5% trường hợp có tái phát vi khuẩn máu, thường là do viêm nội tâm mạc hoặc viêm tủy xương, dù đã được điều trị 2 tuần. Vì vậy, để tránh tái phát, người ta khuyến cáo cần điều trị 10 - 14 ngày bằng nafcillin hoặc oxacillin 1,5g tiêm tĩnh mạch ngày 4 - 6 lần, hoặc cefazolin 500 - 1000mg TM ngày 3 lần hay vancomycin 1000mg, ngày 2 lần trong trường hợp có tụ cầu khuẩn trong máu mà không có triệu chứng. Thường chỉ dùng vancomycin nếu bệnh nhân bị dị ứng với penicillin hoặc vi khuẩn kháng với methicillin, bởi vì người ta thấy thuốc này tác dụng kém hơn các thuốc nhóm bêtalactam. Trường hợp bệnh nhân có nguy cơ cao như: người tiểu đường, người có suy giảm miễn dịch hoặc nghi ngờ có viêm nội tâm mạc, người ta khuyên nên dùng dài ngày hơn.

Có một số thông báo không chắc chắn về tụ cầu vàng kháng vancomycin mức độ nhẹ (MIC = 8μg/ml). Tuy vậy, có lẽ đây là trường hợp hiếm gặp và lý do thúc đẩy hiện tượng này vẫn chưa rõ. Khi có hiện tượng tụ cầu kháng vancomycin ở nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) ≥ 4μg/ml thì cần thông báo với Trung tâm kiểm soát bệnh, vì thông tin này rất quan trọng giúp cho việc xem xét tác nguyên gây kháng.

4. HỘI CHỨNG SỐC NHIỄM ĐỘC

Một số chủng tụ cầu sản sinh ra các độc tố gây ra 3 loại biểu hiện nặng là hội chứng bong tuột da ở trẻ em, hội chứng sốc nhiễm độc ở người lớn, và nhiễm độc thức ăn do độc tố ruột.

Đặc điểm của hội chứng sốc nhiễm độc là sốt cao đột ngột, nôn, tiêu chảy kèm theo đau họng, mệt lử và đau đầu. Trong những trường hợp nặng có thể có các biểu hiện như hạ huyết áp, suy thận, suy tim. Đồng thời có hồng ban lan rộng và viêm kết mạc không sinh mủ, và bong da (đặc biệt là ở bàn tay, bàn chân) gặp trong giai đoạn hồi phục. Tỷ lệ tử vong có thể lên tới 15%. Dù có thể gặp ở trẻ em hoặc nam giới, hội chứng này gặp chủ yếu (≥ 90%) ở phụ nữ đang độ tuổi sinh đẻ. Ở những phụ nữ này triệu chứng thường xuất hiện trong 5 ngày đầu của chu kỳ kinh. Hội chứng này còn có thể gặp ở bất cứ ai bị nhiễm tụ cầu vàng sinh độc tố, và ngày nay người ta thấy hội chứng này gặp ngang nhau ở người có kinh cũng như người không có kinh. Dù ổ vi khuẩn ở bất cứ đâu (mũi họng, âm đạo, trực tràng hoặc tại các vết thương) cũng đều có thể gây hội chứng này, nhưng thường gặp nhất là loại sinh độc tố 1 gây sốc nhiễm độc (TSST-1) ở người đang tuổi có kinh, mà không gặp ở người bị bệnh thuộc nhóm không có kinh. Cây máu thây âm tính vì bệnh do độc tố gây nên chứ không phải do sự xâm nhập của vi khuẩn.

Điều trị chủ yếu tập trung vào bù dịch nhanh, thuốc chống tụ cầu, điều trị suy tim, suy thận và loại bỏ ô nhiễm (như bỏ khố vệ sinh, dẫn lưu ổ áp xe).

5. NHIỄM KHUẨN DO TỤ CẦU KHÔNG TIẾT COAGULASE

Tụ cầu không tiết coagulase là nguyên nhân chủ yếu gây nhiễm khuẩn ở người mang dụng cụ điều trị hoặc tiêm truyền tĩnh mạch hoặc nhiễm khuẩn vết mổ. Đôi khi khuẩn này cũng gây viêm tuỷ xương hoặc viêm nội tâm mạc dù bệnh nhân không mang dụng cụ điều trị nào. Đã có đến 20 chủng được phát hiện, nhưng các chủng phổ biến là *S. epidermitis, S.haemolyticus, S.hominis, S. warnerii, S. saprophyticus, S. saccharolyticus* và *S. cohnii*. Nói chung các chủng này kém độc lực hơn tụ cầu vàng nên thường gây bệnh một cách âm ỉ hơn.

Vì tụ cầu không tiết coagulase là vi khuẩn bình thường trên da người, nên phân lập được nó khó có thể nói đó là nhiễm khuẩn hay nhiễm bẩn khi

cấy máu mà tìm thấy có vi khuẩn này. Có đến 3/4 mẫu máu có dương tính là do nhiễm bẩn. Chỉ nghi ngờ là nhiễm khuẩn nếu bệnh nhân đồng thời đang mang các dụng cụ điều trị trong cơ thể (những nút buộc chỉ kim loại tại xương ức, khớp nhân tạo, van tim nhân tạo, ống đo áp lực nội sọ, cầu nối dẫn lưu dịch não tuỷ, ống xông lọc màng bụng hoặc kim truyền tĩnh mạch). Sưng, đỏ, đau, chảy dịch hồng hoặc mủ tại vùng có dụng cụ điều trị làm ta nghĩ đến nhiễm khuẩn. Khớp nhân tạo bị đau và lệch lạc chứng tỏ khớp đó đang bị nhiễm khuẩn. Sốt, tiếng thổi tim thay đổi, hoặc có dấu hiệu tắc mạch khối đông là bằng chứng nói lên van nhân tạo nhiễm khuẩn. Giảm miễn dịch hoặc mới điều trị kháng sinh gần đây cũng là những yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn. Nếu phân lập được cùng một chủng vi khuẩn ở nhiều vị trí cấy máu, từ nhiều vị trí khác nhau (đặc biệt là khi các mẫu máu lấy ở những thời điểm khác nhau) hoặc khi phân lập được từ các dụng cụ điều trị. Ngược lại, nếu chỉ có 1 mẫu máu (+) hoặc có nhiều loại vi khuẩn trong những mẫu nuôi cấy khác nhau thì nhiều khả năng là do nhiễm bẩn. Người ta thường dùng độ nhậy với kháng sinh hoặc định chủng để xác định xem các chủng tìm được là cùng một hay từ nhiều chủng khác nhau. Khi có điều kiện, người ta có dùng các phương pháp kỹ thuật cao hơn như phân tích plasmid hoặc endonuclease để xác định chủng.

Nếu có thể được, cần loại bỏ ngay các dụng cụ điều trị khỏi cơ thể khi bị nhiễm tụ cầu không tiết coagulase. Tuy nhiên, không phải dụng cụ nào cũng tháo bỏ được (van tim, khớp nhân tạo, ống dẫn lưu dịch não tuỷ), nên nhiều khi đành phải sử dụng đơn thuần kháng sinh nhưng phải hiểu là kháng sinh có thể không có tác dụng và có thể phải phẫu thuật thay các dụng cụ đó.

Tụ cầu không tiết coagulase thường kháng lại methicillin và nhiều kháng sinh khác. Nếu bệnh nhân có chức năng thận bình thường, người ta thường chọn vancomycin, tiêm tĩnh mạch 1g x 2 lần/ngày trong khi chờ đợi kết quả kháng sinh đồ. Nếu nhiễm khuẩn dụng cụ đơn giản như kim tiêm, hay kim luồn tĩnh mạch, thì đôi khi bệnh tự khỏi sau khi loại bỏ các vật này, nên thời gian dùng kháng sinh là khó xác định. Các trường hợp khác cần điều trị trong 6 tuần. Phối hợp vancomycin như trên với rifampin 300mg uống 2 lần mỗi ngày và gentamycin 1mg/kg/lần tiêm tĩnh mạch, 3 lần mỗi ngày là cách được khuyến cáo dùng điều trị viêm nội tâm mạc do van nhân tạo và do vi khuẩn kháng methicillin.

CÁC BỆNH DO TRỰC KHUẨN CLOSTRIDIUM

1. HOẠI TỬ SINH HƠI (HOẠI TỬ CƠ DO TRỰC KHUẨN CLOSTRIDIUM)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đau và phù nề đột ngột vùng vết thương nhiễm bẩn
- Nhiễm khuẩn, nhiễm độc nặng.
- Chảy dịch hồng hoặc nâu từ vùng bị thương và da vùng xung quanh bị thương nhợt màu.
- Sờ hoặc chụp X quang có khí trong mô.
- Nhuộm hoặc cấy dịch tiết thấy có trực khuẩn gram (+).

Nhận định chung

Hoại thư sinh hơi (còn gọi là hoại tử cơ do trực khuẩn clostridium) là do nhiễm một trong những chủng của loài clostridium *(C.perfringens, C. ramosum, C. bifermentans, C. histolyticum, C. novyi...)* tại vùng mô đang chết. Độc tố sinh ra trong điều kiện kỵ khí gây sốc, huyết tán và hoại thư.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh thường khởi phát đột ngột, đau tăng nhanh tại vùng bị bệnh, hạ huyết áp, nhịp tim nhanh, sốt không tương xứng với mức độ nặng. Khi bệnh tiến triển đến giai đoạn cuối, thường bệnh nhân bị kiệt quệ, li bì, mê sảng và đi vào hôn mê.

Vết thương sưng to, da xung quanh nhợt nhạt, dịch hồng và nâu thối chảy ra. Khi bệnh tiến triển nặng và xuất hiện các mụn phỏng có dịch hồng, cụm dần thành đám. Sờ có thể có tiếng lép bép do khí trong mô.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Bệnh hoại thư sinh hơi là một bệnh chủ yếu được chẩn đoán bằng lâm sàng và điều trị theo kinh nghiệm bắt đầu ngay khi có nghi ngờ. X quang có thể thấy có khí trong mô nhưng không đặc hiệu, nhuộm dịch rỉ viêm thường không thấy bạch cầu trung tính mà thấy rất nhiều trực khuẩn gram (+). Cấy trong môi trường yếm khí (+) cho phép khẳng định chẩn đoán.

Chẩn đoán phân biệt

Một số vi khuẩn khác có thể gây nhiễm khuẩn mô mềm và có sinh hơi như enterobacter, escherichia, các vi khuẩn kỵ khí hỗn hợp như bacteroid và peptostreptococcus. Các trực khuẩn clostridium cũng có thể gây nhiễm khuẩn chu sinh nặng, có tan máu.

Điều trị

Penicillin 2 triệu đơn vị, tiêm tĩnh mạch 3 giờ một lần có hiệu quả. Một số thuốc khác (tetracyclin, clindamycin, metronidazol, chloramphenicol cefoxitin) có thể có tác dụng trên ống nghiệm và cả trên cơ thể, nhưng tác dụng trên lâm sàng chưa được xác định. Cắt lọc và mở rộng vết thương cẩn thận sẽ là điều cốt tử, và thường phải cắt bỏ phần tổn thương. Người ta đã thử dùng điều trị bằng oxy áp lực cao, nhưng tác dụng chưa rõ rệt trên lâm sàng.

BỆNH UỐN VÁN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Có vết thương nhiễm bẩn.
- Cứng hàm và co cứng hàm.
- Cứng cổ và cứng cơ khác, khó nuốt, kích thích vật vã, tăng phản xạ.
- Cơn giật cứng gây đau đớn, xuất hiện khi có các kích thích nhẹ.

Nhận định chung

Bệnh uốn ván là do độc tố thần kinh của vi khuẩn *Clostridium tetani* sinh ra. Nha bào vi khuẩn này có khắp nơi trong đất. Một khi nhiễm vào trong vết thương, nha bào sẽ bắt đầu phát triển, sinh độc tố có tên là tetanospasmin, là một men tiêu protein có kim loại là kẽm. Độc tố có đặc tính men này sẽ phân huỷ synaptobrevin là một protein rất cần thiết cho hiện tượng giải phóng chất dẫn truyền thần kinh trung gian tại các khớp thần kinh (synap). Tetanospasmin sẽ phá huỷ chất dẫn truyền, làm ngăn cản dẫn truyền xung động thần kinh ở các synap tuỷ sống của các neuron ức chế. Chính vì vậy, chỉ cần một kích thích rất nhẹ cũng dẫn đến co cứng không kiểm soát được và làm tăng phản xạ. Thời gian ủ bệnh là từ 5 ngày đến 15 tuần, mà trung bình là từ 8-12 ngày.

Tại Hoa Kỳ, đã số uốn ván xảy ra trên người không tiêm phòng. Những người có nguy cơ cao là: người lớn tuổi, người nhập cư, trẻ sơ sinh, người tiêm chích ma tuý. Dù rằng một số vết thương có xu hướng dễ gây bệnh, nhưng mọi vết thương nhất là ở người nằm lâu dễ có tổ chức chết hoặc bị tỳ đè nên tổ chức có tình trạng yếm khí, đều có thể bị nhiễm trực khuẩn uốn ván.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Triệu chứng đầu tiên là đau và tê vùng vi khuẩn xâm nhập rồi tiếp đến là co cứng cơ vùng lân cận. Tuy nhiên, thường gặp triệu chứng đầu tiên đưa bệnh nhân đến khám là cứng hàm, cứng cổ, khó nuốt và kích thích. Sau đó là xuất hiện tăng phản xạ, co cứng cơ hàm (trismus) hoặc cơ mặt, co cứng cơ bụng, cổ, lưng. Rất hay gặp co giật đau đớn dù chỉ bị kích thích nhẹ. Co thắt thanh quản và co cứng cơ hô hấp có thể dẫn đến ngạt cấp tính. Bệnh nhân thường vẫn thức và tỉnh táo suốt quá trình bị bệnh. Cảm giác hoàn toàn bình thường. Thân nhiệt thường không tăng hoặc tăng rất nhẹ.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Chẩn đoán bệnh uốn ván hoàn toàn dựa vào lâm sàng.

Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt với các bệnh nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương. Đôi khi cũng gặp cứng hàm khi dùng phenothiazin. Cũng cần loại trừ ngộ độc strychnin.

Biến chứng

Thường gặp tắc đường thở. Ứ nước tiểu và táo bón cũng hay gặp do co thắt các cơ trơn. Ngừng thở và suy tim xảy ra muộn nhưng có thể đe dọa tới tính mạng người bệnh.

Phòng bệnh

Bệnh hoàn toàn có thể phòng được bằng miễn dịch chủ động. Tiêm chủng cho trẻ em vaccin tam liên: bạch hầu, ho gà, uốn ván (DTP). (Xem lịch tiêm phòng ở bảng 13 - 4). Đối với người lớn, chưa tiêm phòng lúc trẻ, cần tiêm phòng giảm độc tố uốn ván 2 liều cách nhau 4-5 tuần và nhắc lại một liều sau 6-12 tháng. Các liều nhắc lại về sau là 10 năm một lần hoặc khi bị thương mà chưa được tiêm nhắc lại trên 5 năm.

Miễn dịch thụ động cho người chưa tiêm phòng hoặc không biết chắc chắn là đã tiêm chủng hay chưa, khi họ bị thương hoặc khi cắt lọc mô chết. Liều globulin chống uốn ván là 250 đơn vị tiêm bắp, đồng thời bắt đầu tiêm chủng chủ động luôn. Bảng 16-1 sẽ hướng dẫn cách xử trí phòng bệnh.

Bảng 16-1. Hướng dẫn phòng uốn ván khi xử trí vết thương (theo thông báo hàng tuần về tỷ lệ mắc bệnh và tử vong 1991, 40: 70)

Tiền sử tiêm chủng	Vết thương nhẹ, sạch		Các loại vết thương khác[1]	
	Bạch hầu - uốn ván (Td)[2]	Globulin miễn dịch (TIG)[3]	Bạch hầu-uốn ván (Td)[2]	Globulin miễn dịch (TIG)[3]
Đã tiêm < 3 liều hoặc không rõ	Có	Không	Có	Có
Đã tiêm 3 liều hoặc hơn	Không Có nếu > 10 năm	Không	Không Có nếu > 15 năm	—

[1]Rất nhiều loại như vết thương dây bẩn, phân, sỏi, nước bọt; vết đâm chọc; vết nhổ dựt và vết xước, cào, bỏng, đông lạnh.

[2]Giảm độc tố uốn ván và bạch hầu, dạng cho người lớn chỉ dùng dạng này (Td- người lớn) cho trẻ từ 6 tuổi trở lên

[3]Globulin miễn dịch kháng uốn ván

Điều trị

A. Điều trị đặc hiệu

Tiêm bắp globulin miễn dịch kháng uốn ván, liều 5000 đơn vị. Vì bệnh uốn ván không sinh miễn dịch tự nhiên, nên cần tiêm chủng đầy đủ bằng giảm độc tố uốn ván khi bệnh nhân khỏi bệnh.

B. Biện pháp chung

Vì mọi kích thích dù nhẹ cũng gây co cứng, nên bệnh nhân phải được điều trị trong buồng riêng, trong điều kiện yên tĩnh nhất. Nói chung cần dùng thuốc an thần mạnh, thuốc giãn cơ kiểu cura và thông khí nhân tạo để khống chế cơn co giật do uốn ván. Cần điều trị bằng penicillin liều cao (20 triệu đơn vị/ngày) dù bệnh nhẹ, để diệt vi khuẩn sinh độc tố.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong cao khi thời gian ủ bệnh ngắn, co giật xảy ra sớm, điều trị chậm trễ, vết thương ở đầu và mặt. Trước đây, tỷ lệ tử vong là 40%, nhưng ngày nay đã giảm nhiều nhờ có thông khí nhân tạo.

NGỘ ĐỘC CLOSTRIDIUM BOTULINUM (Ngộ độc đồ hộp)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Mới ăn thức ăn là đồ hộp đóng tại nhà hoặc thức ăn hun khói hay có tiêm thuốc, và tìm thấy độc tố trong máu hoặc trong đồ ăn.
- Bệnh đột ngột với các triệu chứng: nhìn đôi, khô miệng, khó nuốt, nói khó, yếu cơ tiến triển nhanh đến liệt hô hấp.
- Giãn cố định đồng tử hai bên.

Nhận định chung

Đây là bệnh ngộ độc thức ăn do ăn phải độc tố có sẵn (thường do các typ A, B hoặc E) của vi khuẩn Clostridium botulinum, đây (là một trực khuẩn có nha bào, kỵ khí tuyệt đối, có ở khắp nơi trong đất. Thức ăn đóng hộp, xông khói hoặc đóng hộp chân không hay bị nhiễm nhất, đặc biệt là rau quả đóng hộp tại nhà, thịt xông khói và cá đóng hộp chân không, nhưng các thức ăn bán trong các cửa hàng lớn cũng có thể bị nhiễm, gây các vụ dịch lớn. Bệnh ở trẻ em và người tiêm chích ma tuý hơi khác là vi khuẩn xâm nhập vào ruột hoặc vào máu và sản xuất độc tố trong cơ thể. Độc tố botulinum cũng giống như độc tố uốn ván, là một men tiêu protein có kim loại là kẽm làm tiêu huỷ các túi đựng các chất trung gian dẫn truyền thần kinh tại các khớp thần kinh (synap), ức chế giải phóng acetylcholin ở chỗ nối thần kinh-cơ. Trên lâm sàng, tổn thương sớm tại hệ thần kinh sẽ dẫn đến liệt hô hấp. Tỷ lệ tử vong rất cao nếu không được điều trị.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Sau 12-36 giờ sau khi ăn phải độc tố, sẽ xuất hiện triệu chứng về thị giác, đặc biệt là nhìn đôi và liệt điều tiết. Những dấu hiệu đặc trưng của bệnh là

sụp mi, liệt các dây thần kinh sọ, tổn thương các cơ ngoài của mắt và liệt cố định đồng tử hai bên. Cảm giác vẫn bình thường. Các biểu hiện khác là khô miệng, khó nuốt, khó nói, nôn và buồn nôn có thể gặp, nhất là khi có độc tố loại E. Thân nhiệt bình thường. Liệt cơ hô hấp dẫn tới tử vong nếu không được hô hấp nhân tạo.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Có thể tìm thấy độc tố trong thức ăn hoặc trong máu bằng cách tiêm truyền cho chuột nhắt, hoặc định lượng được bằng kháng huyết thanh đặc hiệu.

Chẩn đoán phân biệt

Các dấu hiệu liên quan thần kinh sọ não cần phân biệt với tổn thương cột sống - nền sọ, với biến thể C.Miller - Fisher của hội chứng Guillain - Barré, nhược cơ nặng, viêm màng não vùng đáy sọ, do vi khuẩn hoặc do bệnh ác tính. Khi buồn nôn hoặc nôn nặng, cần phân biệt với tắc ruột và các ngộ độc thức ăn khác.

Điều trị

Nếu nghi ngờ có độc tố botulium, thầy thuốc cần thông báo ngay cho cơ quan y tế địa phương hoặc trung tâm phòng chống bệnh để tham khảo ý kiến và xin kháng độc tố, đồng thời để họ giúp tìm độc tố trong máu và trong thức ăn còn lại cũng như trong phân.

Cần đặt nội khí quản và thở máy cho bệnh nhân suy hô hấp. Truyền dịch và nuôi dưỡng đường tĩnh mạch cho bệnh nhân không nuốt được. Có thể cố gắng loại bỏ độc tố còn lại trong ruột bằng các biện pháp thông thường. Giữ lại các thức ăn còn lại để gửi đi tìm độc tố. Những người cùng ăn thức ăn đó phải được nhập viện và theo dõi sát.

BỆNH THAN

Bệnh than là một bệnh của trâu, bò, ngựa, dê, cừu và lợn, do vi khuẩn than *(Bacillus anthracis)* gây nên. Đây là vi khuẩn hình gậy ưa khí, có thể tạo nha bào, bắt màu gram (+). Vi khuẩn vào cơ thể người qua các vết thương ở da và niêm mạc, hoặc hít vào phổi và gây bệnh tại da hoặc tại phổi. Đây là một bệnh nghề nghiệp hiếm gặp của nông dân, thầy thuốc thú y và người cắt lông cừu. Có khả năng sử dụng vi khuẩn trong chiến tranh sinh học để gây bệnh.

Khi bệnh biểu hiện trên da, thường thấy các ban đỏ tại vùng bị thương và nhanh chóng chuyển sang các mụn phỏng màu hồng rồi màu đen ở giữa. Vùng xung quanh phù nề và nổi mụn phỏng. Các vùng đen ở giữa sẽ chuyển thành vết loét hoại tử rồi bong ra. Hạch bạch huyết vùng bị bệnh sưng to, sốt, kiệt quệ, đau đầu, buồn nôn hoặc nôn. Sau khi nốt loét bong ra, có thể gặp nhiễm khuẩn máu, gây sốc, tím tái, toát mồ hôi lạnh và truỵ mạch. Có thể gặp viêm màng não xuất huyết.

Bệnh than thể phổi xuất hiện sau khi hít phải nha bào từ len dạ hoặc trong các chất ẩn dấu. Bệnh có đặc điểm là sốt, đau đầu, mệt nặng, ho và khó thở, sung huyết mũi, họng và thanh quản cùng các dấu hiệu viêm phổi hoặc viêm trung thất.

Cấy đờm, máu, dịch vùng da tổn thương có thể tìm thấy trực khuẩn than, nhuộm soi dịch từ mụn da thấy các trực khuẩn gram (+) có vỏ.

Tỷ lệ tử vong cao, dù được điều trị thích hợp, nhất là ở thể phổi. Thuốc được dùng là penicillin G, 2 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch ngày 6 lần. Trong thể da nhẹ, có thể uống tetracyllin 500mg, ngày 4 lần.

BỆNH BẠCH HẦU

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Giả mạc xám, dai ở họng.
- Đau họng, chảy nước mũi, khản giọng, mệt lử, sốt.
- Viêm cơ tim, viêm dây thần kinh.
- Nuôi cấy có trực khuẩn bạch cầu từ dịch ngoáy họng.

Nhận định chung

Bạch hầu là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính do trực khuẩn bạch hầu *(Corynebacterium diphtheriae)* gây nên. Bệnh xảy ra chủ yếu tại đường hô hấp, nhưng cũng có thể gây tổn thương ở da hoặc niêm mạc ở các nơi khác. Đường lây chủ yếu là qua dịch tiết đường hô hấp. Biểu hiện viêm cơ tim và bệnh lý thần kinh là do ngoại độc tố vi khuẩn tiết ra, gây ức chế yếu tố tạo thoi trong quá trình tổng hợp protein.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Có thể gặp các thể bệnh ở mũi, họng, thanh quản và ở da. Nhiễm khuẩn ở mũi có rất ít triệu chứng, chủ yếu là chảy nước mũi. Bạch hầu thanh quản có thể dẫn đến tắc phế quản và đường hô hấp trên. Bạch hầu họng là thể hay gặp nhất, có màng giả dai, màu xám phủ lên thành họng và tuyến hạnh nhân - khẩucái. Độc tố vi khuẩn gây sốt, đau họng nhẹ, mệt lử và kiệt quệ.

Viêm cơ tim và viêm dây thần kinh là biến chứng phổ biến và nặng nhất của bệnh. Có thể gặp loạn nhịp tim, tắc nghẽn dẫn truyền và suy tim. Tổn thương thần kinh sọ là gặp sớm nhất, gây nhìn đôi, nói nhịu giọng và khó nuốt.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Chẩn đoán dựa vào các biểu hiện lâm sàng, nhưng nuôi cấy dịch ngoáy họng có vi khuẩn bạch hầu là cho phép khẳng định chẩn đoán.

Chẩn đoán phân biệt.

Có thể phải phân biệt với viêm họng liên cầu, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, nhiễm adenovirus, viêm họng Vicent và viêm họng do virus herpes, bệnh nấm candida.

Việc chẩn đoán sơ bộ hoàn toàn dựa vào lâm sàng mà không thể đợi kết quả xét nghiệm được vì cần xử trí cấp cứu ngay.

Phòng bệnh

Phòng bệnh chủ động bằng tiêm phòng vaccin tam liên DTP và nhắc lại đầy đủ. Lịch tiêm phòng ở người lớn, giống như trong phòng bệnh uốn ván, và chỉ nên dùng loại "giảm độc tố cho người lớn" (Td) để hạn chế phản ứng dị ứng.

Người nghi bị nhiễm bạch hầu do tiếp xúc với bệnh nhân, mà chưa được tiêm chủng đầy đủ cần phải được tiêm nhắc lại và phải được điều trị bằng penicillin.

Điều trị

Kháng độc tố từ ngựa cần được dùng cho bất cứ bệnh nhân nào bị nghi là bạch hầu. Nếu bạch hầu họng hoặc thanh quản nhưng thể nhẹ thì dùng liều

20.000-40.000 đơn vị, thể vừa cần 40.000-60.000 đơn vị và thể nặng hoặc muộn (sau 3 ngày) cần 80.000-100.000 đơn vị.

Kháng sinh là thuốc bổ trợ cần thiết cho kháng độc tố. Cả penicillin và erythromycin đều có tác dụng. Liều erythromycin là 500mg uống, ngày 4 lần trong 7-10 ngày. Trong trường hợp có nhiều giả mạc ở trong hoặc ở thanh quản thì có thể phải lấy bớt giả mạc bằng dụng cụ soi đặt nội khí quản để thở máy có hiệu quả.

BỆNH DO VI KHUẨN LISTERIA

Vi khuẩn *Listeria monocytogenes* là một trực khuẩn gram (+) rất di động và là một vi khuẩn nội bào không bắt buộc, có thể xâm nhập vào nhiều loại tế bào khác nhau. Bệnh thường có tính rải rác, nhưng đôi khi có thể thành dịch nếu ăn phải thức ăn nhiễm khuẩn này, đặc biệt là thực phẩm sữa không thanh trùng. Có thể gặp 5 loại nhiễm khuẩn:

(1) Nhiễm khuẩn khi có thai, nhất là trong 3 tháng cuối, thường chỉ là sốt nhẹ, không thấy ổ bệnh tiên phát; thường tự khỏi, không gây tác hại gì cho mẹ hoặc thai nhi.

(2) Bệnh tăng cạch cầu hạt ở trẻ sơ sinh, mắc phải trong tử cung, với đặc điểm nhiều ổ áp xe và nhiều u hạt lan toả, gây tử vong cao.

(3) Vi khuẩn huyết, có hoặc không có triệu chứng nhiễm khuẩn máu ở trẻ sơ sinh hoặc ở người lớn có suy giảm miễn dịch. Bệnh biểu hiện dưới dạng sốt không rõ nguồn gốc.

(4) Viêm màng não do *Listeria monocytogenes*, chủ yếu gặp ở trẻ em dưới 2 tháng và ở người lớn, là nguyên nhân gây viêm màng não đứng hàng thứ 3 ở trẻ dưới 2 tuổi, đứng hàng thứ 4 ở người lớn (chủ yếu là ở người suy giảm miễn dịch, nhất là nhiễm HIV). Dịch não tuỷ cho thấy có tăng bạch cầu trung tính.

(5) Cuối cùng là thể nhiễm khuẩn khu trú: viêm hạch, áp xe não, viêm nội tâm mạc, viêm tuỷ xương và viêm khớp, là bệnh hiếm gặp.

Việc điều trị bệnh do vi khuẩn này còn có nhiều tranh cãi, cả về loại kháng sinh và thời gian điều trị. Có lẽ thuốc được chọn là ampicillin liều từ 8-12g/ngày, chia thành 4-6 liều (liều cao chủ yếu dùng trong thể viêm màng não). Thuốc ngấm tốt qua hàng rào máu-não và tác dụng tốt hơn penicillin,

erythromycin và chloramphenicol. Vì gentamycin có tác dụng hiệp đồng, nên người ta khuyên dùng phối hợp trong ít ngày đầu để tăng tác dụng của ampicillin. Tỷ lệ di chứng và tử vong do vi khuẩn này vẫn còn cao, và còn gặp tái phát, có lẽ do thuốc ít ngấm vào nội bào, là nơi mà vi khuẩn có thể cư trú. Vì cotrimoxazol ngấm tốt vào tế bào và dịch não tuỷ, nên người ta dùng thuốc này trong điều trị bệnh do literia. Liều dùng là 10-20mg trimethoprim/kg/ngày, trong khoảng thời gian tối thiểu là 2-3 tuần. Khi viêm màng não, nhất là ở người có suy giảm miễn dịch thì cần dùng kéo dài từ 3 đến 6 tuần.

VIÊM NỘI TÂM MẠC NHIỄM KHUẨN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Có tổn thương thực thể ở tim từ trước.
- Sốt.
- Tiếng thổi mới hoặc thay đổi tiếng thổi.
- Có chứng cớ tắc mạch do cục đông ở hệ đại tuần hoàn.
- Cấy máu có vi khuẩn.

Nhận định chung

Những yếu tố quan trọng xác định đặc tính bệnh gồm: (1) bản chất vi khuẩn gây bệnh, (2) Những van não bị nhiễm khuẩn và (3) đường vào của nhiễm trùng. Viêm nội tâm mạc do tiêm chích ma tuý và ở người mổ tim có những nét đặc trưng riêng biệt.

Những vi khuẩn càng độc lực, đặc biệt là tụ cầu vàng, càng có xu hướng gây nhiễm khuẩn tiến triển nhanh và có tính phá huỷ càng mạnh. Bệnh nhân càng hay đến khám vì sốt cấp tính và nhanh chóng có hiện tượng tắc mạch, sớm có hở van tim cấp cũng như hình thành ổ áp xe cơ tim. Thế nhưng các vi khuẩn này lại cũng có thể gây ra thể bệnh từ từ nặng dần, trong khi các vi khuẩn ít độc lực hơn đôi khi lại có thể gây bệnh cảnh cấp tính. Liên cầu viridans, cầu khuẩn ruột, và nhiễm loại vi khuẩn gram (-) và gram (+) khác cũng như các loại nấm khác nhau thường có xu hướng gây bệnh cảnh bán cấp hơn. Có thể thấy bệnh cảnh toàn thân, và ngoại biên là nổi bật hơn cả. Diễn biến xấu đột ngột do thủng van hoặc do khối di bệnh lớn có thể xảy ra bất cứ lúc nào.

Đa số bệnh nhân bị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là có bệnh tim từ trước, ngược với một số trường hợp xảy ra trên người không có bệnh tim, chủ yếu là ở người tiêm chích ma tuý và nhiễm khuẩn trong bệnh viện. Van bị tổn thương hoặc tác động do tia phụt của luồng máu trong các bệnh (như thông liên thất, tứ chứng Fallot, hẹp eo động mạch chủ và còn ống động mạch) đã tạo ra ổ cư trú cho các vi khuẩn trong những đợt vãng khuẩn huyết. Các tổn thương van thường là do thấp ở bất cứ van nào, dị dạng van động mạch chủ hai lá van xơ hoặc vôi hoá van động mạch chủ (rất hay gặp ở người lớn tuổi cao huyết áp), hẹp dưới van động mạch chủ có phì đại, sa van hai lá. Trước đây, yếu tố thuận lợi của bệnh chủ yếu là thấp tim, nhưng ngày nay, tình trạng này không còn ở các nước phát triển.

Sự kiện đầu tiên của bệnh là sự xâm nhập các yếu tố gây bệnh vào lòng mạch. Sự nhiễm khuẩn này có thể là trực tiếp hoặc có thể do vãng khuẩn huyết thoáng qua hay dai dẳng. Vãng khuẩn huyết thoáng qua thường gặp trong trường hợp nhổ răng, thủ thuật tại đường hô hấp trên hay đường tiết niệu, nhưng ít khi do thủ thuật tại đường tiêu hoá và sinh dục, trừ trường hợp nạo thai.

Khoảng 90% trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên van tự nhiên là do liên cầu viridans (60%), tụ cầu vàng (20%) và cầu khuẩn ruột (5-10%), còn các vi khuẩn gram (-) và nấm chỉ chiếm một tỷ lệ rất nhỏ.

Các vi khuẩn gây bệnh trên van tự nhiên nhưng ở đối tượng tiêm chích ma tuý lại khác. Tụ cầu vàng chiếm trên 60% trường hợp, và trên 80-90% trường hợp tổn thương van 3 lá, các loại liên cầu và cầu khuẩn ruột thì có tỷ lệ ngang nhau. Các trực khuẩn ái khí gram (-), nấm và các vi khuẩn khác ít gây bệnh cho người khác, nhưng lại có thể gây bệnh cho những đối tượng tiêm chích ma tuý này.

Hình ảnh vi khuẩn học của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn ở người mang van nhân tạo cũng rất khác biệt. Nhiễm khuẩn sớm (trong vòng hai tháng đầu sau khi lắp van) chủ yếu là tụ cầu, cả tụ cầu vàng và tụ cầu trắng, rồi đến Gr (-) và nấm. Còn nhiễm khuẩn trên van nhân tạo muộn (sau 2 tháng) thì giống với hình ảnh trong van tự nhiên, nghĩa là liên cầu chiếm đa số, dịch tụ cầu cũng còn chiếm một phần đáng kể.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu bệnh

Đa số bệnh nhân có sốt từ vài ngày đến 2 tuần. Rất hay gặp các triệu

chứng không đặc hiệu như ho, khó thở, đau khớp, viêm khớp, tiêu chảy, đau bụng, đau mạng sườn. Đây là do hậu quả khối sùi gây tắc mạch hoặc do hiện tượng miễn dịch. Có thể gặp biểu hiện ban đầu là tắc động mạch hoặc tổn thương tim.

Mặc dù báo cáo đa số bệnh nhân có sốt, song dù một số người già có thể không có sốt. Khoảng 90% bệnh nhân có tiếng thổi ở tim, tuy nhiên có thể không có tiếng thổi ở tim trên những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn phía tim phải (tiêm chích ma tuý). Các tổn thương ngoại biên đặc trưng là chấm xuất huyết (viêm họng, kết mạc, vùng dưới móng), vệt xuất huyết dọc dưới móng (vạch khía); cục Osler (tổn thương gồ cao, hơi tím, đau ở đầu các ngón tay phải, ngón chân hoặc bàn chân), nốt Janeway (tổn thương màu hồng, không đau ở lòng bàn tay, lòng bàn chân), điểm Roth (tổn thương kiểu xuất tiết ở võng mạc). Các biểu hiện này gặp ở 20-25% trường hợp. Xanh xao và lách to là dấu hiệu khác có nhiều giá trị chẩn đoán.

Bạch cầu thường tăng cao trong thể cấp; nhưng trong thể bán cấp thường chỉ thấy thiếu máu mạn mà không thấy có tăng bạch cầu. Hồng cầu niệu và protein niệu cũng như rối loạn chức năng thận có thể gặp do khối sùi gây tắc mạch hoặc do viêm cầu thận miễn dịch.

B. Các xét nghiệm để chẩn đoán

Cấy máu là biện pháp duy nhất và quan trọng nhất để có thể chẩn đoán được bệnh. Cách phổ biến nhất được khuyến nghị để có kết quả vi khuẩn mọc dễ nhất là cấy máu 3 lần trong vòng 24 giờ trước khi dùng kháng sinh, trừ trường hợp bệnh quá khẩn cấp. Tuy vậy, vẫn có một tỷ lệ đáng kể (đến 5% các trường hợp) cấy máu âm tính, mà người ta quy cho là đã dùng kháng sinh trước khi cấy. Trong trường hợp bệnh nhân đã được dùng kháng sinh mà bệnh tình không quá nặng thì nên ngừng kháng sinh 2-3 ngày rồi mới cấy máu. Nhưng cấy máu âm tính cũng có thể là do nấm (50% viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do nấm sẽ không mọc khi cấy máu), hoặc do các vikhuẩn cần có môi trường cấy đặc biệt (các chủng legionella, bartonella, các liên cầu thiếu năng dinh dưỡng), hoặc do các vi khuẩn không mọc trên các môi trường nhân tạo (các tác nhân gây bệnh sốt Q, bệnh virus vẹt) hay các vi khuẩn mọc chậm chỉ mọc sau nhiều tuần nuôi cấy (brucella, vi khuẩn yếm khí, một số chủng *haemophilus, Actinobacillus actinomycetem comitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella carrodens* và các chủng kingella).

X quang lồng ngực cho thấy hình ảnh bệnh tim có trước và trong trường hợp nhiễm khuẩn tim phải sẽ cho thấy hình ảnh thâm nhiễm phổi. Điện tâm

đồ ít có giá trị chẩn đoán. Hình ảnh rối loạn dẫn truyền gợi ý là đang có ổ áp xe cơ tim.

Siêu âm tim cung cấp các thông tin về bệnh tim có trước và cho phép nhận biết những tổn thương van nhiễm khuẩn. Vì độ nhậy của siêu âm qua thành ngực chỉ khoảng 55%, nên không cho phép loại trừ. Nhưng nếu có dương tính thì cho phép khẳng định bệnh. Ngược lại, siêu âm qua thực quản có độ nhậy là 90% nên rất bổ ich trong việc phát hiện các khối sùi và đặc biệt quan trọng để xác định áp xe vòng van cũng như bệnh lý ở phổi hoặc viêm nội ,tâm mạc ở các van nhân tạo.

Tiêu chuẩn lâm sàng (thường dùng các tiêu chuẩn Duke) để chẩn đoán viêm nội tâm mạc bao gồm các tiêu chuẩn chính là: (1) cấy máu có cùng một vi khuẩn hay gây viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên 2 mẫu máu khác nhau, (2) chứng cớ tổn thương nội tâm mạc trên siêu âm (khối sùi, áp xe cơ tim, tụt một phần van nhân tạo) hoặc có luồng trào ngược mới xuất hiện.

Các tiêu chuẩn phụ gồm: (1) có bệnh thuận lợi cho viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, (2) sốt > 38°C, (3) các biểu hiện tắc mạch do khối sùi, (4) có các biểu hiện hiện tượng miễn dịch (nốt Osler, điểm Roth, viêm cầu thận, yếu tố dạng thấp (+)), (5) cấy máu (+) nhưng không đủ là tiêu chuẩn chính, (6) có biểu hiện trên siêu âm mà không đủ là tiêu chuẩn chính.

Khi có 2 tiêu chuẩn chính, hoặc 1 tiêu chuẩn chính và 3 tiêu chuẩn phụ, hoặc 5 tiêu chuẩn phụ, thì có thể chẩn đoán xác định với độ chính xác 80%. Khi không đủ tiêu chuẩn như trên, hoặc bệnh nhân hết sốt trong vòng 4 ngày thì rất nhiều khả năng là không phải viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

Các biến chứng

Diễn biến bệnh tuỳ thuộc vào mức độ tổn thương ở tim, vùng và phía bị tổn thương (bên phải hoặc bên trái, van hai lá hay van động mạch chủ) hiện tượng nghẽn mạch do khối sùi và quá trình bệnh lý miễn dịch. Hiện tượng phá huỷ van tim đặc biệt hay gặp là do tụ cầu vàng và thường gặp do liên cầu, nhưng cũng có thể gặp do bất cứ nguyên nhân nào. Luồng trào ngược xảy ra có thể nhẹ hoặc nặng, và có thể xuất hiện cả khi vi khuẩn huyết đã được điều trị sạch. Nhiễm khuẩn có thể lan đến cơ tim gây ra các ổ áp xe cơ tim làm rối loạn dẫn truyền của tim và tổn thương đến thành động mạch chủ làm thành phình van Valsalva.

Nghẽn mạch xa có thể gặp ở bất cứ dạng nào. Nguy hiểm nhất là nghẽn mạch não và tim, dẫn đến nhồi máu. Lách và thận cũng là nơi dễ bị nghẽn

mạch. Các khối gây tắc mạch ngoại biên có thể bắt đầu từ khối sùi di căn đến, nhưng cũng có thể hình thành ngay trên thành mạch và dẫn đến phình mạch hình nấm. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bên phải gây tổn thương van ba lá thường dẫn đến tắc mạch phổi nhiễm khuẩn làm nhồi máu và áp xe phổi.

Phòng bệnh

Một số trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn xuất hiện sau các thủ thuật chẩn đoán hoặc điều trị ở răng, đường hô hấp trên, đường sinh dục tiết niệu hay đường tiêu hoá. Vì vậy, ở bệnh nhân có bệnh tim bẩm sinh hay bệnh van tim mắc phải, thì khi định tiến hành các thủ thuật trên, bệnh nhân cần được điều trị dự phòng bằng kháng sinh (xem bảng 16-2 và 16-3) và tuân theo khuyến nghị hiện nay giới thiệu trong bảng 16-4.

Bảng 16-2. Các bệnh tim cần và không cần phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Khuyến cáo dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn
1. Khi có nguy cơ cao: ghép van, có tiền sử viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn từ trước, các bệnh tim bẩm sinh có tím sớm,có cầu nối chủ-phổi.
2. Có nguy cơ vừa: Các bệnh tim bẩm sinh khác, bệnh van tim do thấp, bệnh cơ tim phì đại, sa van hai lá có trào ngược.
Không cần phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn
Thông liên nhĩ đơn thuần lỗ thứ phát
Các bệnh thông liên thất, thông liên nhĩ còn ống động mạch đã mổ mà sau 6 tháng không còn luồng thông sót lại.
Cầu nối động mạch vành.
Sa van 2 lá có trào ngược.
Tim có tiếng thổi cơ năng hay sinh lý.
Sau khi bị bệnh Kawasaki mà không có di chứng van tim.
Tiền sử thấp nhưng không có di chứng van tim.
Có đặt máy tạo nhịp tim (nội mạch và màng tim) hay cấy máy khử rung.

Điều trị

Điều trị thử theo kinh nghiệm trong khi chờ đợi kết quả nuôi cấy cần phải dùng đến các kháng sinh có tác dụng với tụ cầu, liên cầu và cầu khuẩn ruột. Nafcillin hoặc oxacillin, 1,5g x 6 lần cộng với penicillin, 2-3 triệu đơn vị, ngày 6 lần (hoặc ampicillin 1,5g, ngày 6 lần) và gentamicin 1mg/kg, ngày 3 lần là các thuốc để điều trị trong tình huống trên. Khi dị ứng với penicillin có thể thay bằng vancomycin 15mg/kg, ngày 2 lần.

Khi đã có kết quả vi khuẩn học, cần điều trị theo các chỉ dẫn dưới đây:

A. Với các liên cầu viridans

Liên cầu viridans nhậy cảm với penicillin (MIC ≤ 0,1μg/ml): Penicillin G, 2-3 triệu đơn vị, tiêm tĩnh mạch ngày 6 lần, trong 4 tuần. Nếu phối hợp với gentamycin 1mg/kg x 3 lần/ngày thì chỉ cần điều trị 2 tuần là đủ. Cũng có thể dùng ceftriaxon 2g, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp ngày 1 lần, trong 4 tuần ngoại trú. Nếu dị ứng với penicillin, dùng cefazolin, 1g x 3 lần/ngày, trong 4 tuần. Khi bệnh nhân không dị ứng dạng phản vệ hay quá mẫn tức thì, hoặc vancomycin 15mg/kg x 2lần/ngày, tiêm tĩnh mạch trong 4 tuần khi bệnh nhân bị dị ứng quá mẫn tức thì. Chú ý là liệu pháp điều trị 2 tuần phối hợp với gentamycin chỉ dùng cho penicillin, và nếu bệnh đã bị kéo dài trên 3 tháng hoặc có biến chứng ngoài tim hay áp xe cơ tim thì cũng không được điều trị ngắn trong 2 tuần. Nếu bệnh nhân mang van nhân tạo thị phải điều trị 6 tuần, trong đó có ít nhất 2 tuần phối hợp với gentamicin.

Khi liên cầu viridans kháng nhẹ với penicillin (MIC ≥ 0,1μg/ml nhưng ≤ 0,5 μg/ml), cần điều trị bằng penicillin G, 3 triệu đơn vị, tiêm tĩnh mạch, ngày 6 lần trong 4 tuần (hoặc 1g cefazolin x 3lần/ngày nếu dị ứng nhẹ với penicillin không có phản ứng quá mẫn tức thì). Nên phối hợp với gentamycin 1ml/kg x 3lần/ngày, trong 2 tuần đầu. Còn nếu dị ứng nặng với penicillin kiểu quá mẫn thì chỉ dùng vancomycin 15mg/kg, tiêm tĩnh mạch ngày 2 lần, trong 4 tuần.

Nếu là liên cầu viridans kháng mạnh (MIC > 0,5μg/ml) hoặc do các liên cầu thiếu dinh dưỡng thì phải điều trị như trong trường hợp do cầu khuẩn ruột (xem ở dưới).

Bảng 16-3. Các thủ thuật cần và không cần phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Khuyến cáo dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

1. Các thủ thuật về răng: nhổ răng, nạo cao răng, trồng răng, các thủ thuật động đến chân răng và vùng gốc răng hoặc tổ chức dưới niêm mạc lớn, khi lần đầu đặt bộ nắn răng, tiêm gây tê trong dây chằng, các phương pháp săn sóc răng có gây chảy máu khác.
2. Thủ thuật đường hô hấp: cắt amidan, nạo VA, phẫu thuật ở niêm mạc thở, nội soi phế quản ống cứng.
3. Thủ thuật đường tiêu hoá: tiêm xơ giãn tĩnh mạch thực quản, nong hẹp thực quản, nội soi chụp đường mật ngược dòng, phẫu thuật đường mật, phẫu thuật liên quan đến niêm mạc ruột.
4. Thủ thuật đường niệu - dục: phẫu thuật tiền liệt tuyến, soi bàng quang, nong niệu đạo.

Không cần phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

1. Răng miệng: Hàn răng, gây tê ngoài dây chằng, diệt tuỷ, đeo bộ nắn răng, cắt chỉ khâu.
2. Đường hô hấp: Đặt nội khí quản, nội soi ống mềm, đặt đường thông tai, chích màng nhĩ.
3. Đường tiêu hoá: Siêu âm đường qua thực quản, nội soi không sinh thiết.
4. Sinh dục-tiết niệu: Cắt tử cung, đẻ đường dưới, mổ đẻ.

   Các thủ thuật vô khuẩn và khi không có biểu hiện nhiễm khuẩn: Thông tiểu, nong và nạo niệu đạo, nạo thai, đặt vòng, triệt sản.
5. Các loại khác:

   Thông tim, nong mạch bằng bóng

   Đặt stent mạch vành.

   Đặt máy tạo nhịp hay cấy máy khử rung.

   Cắt rạch hay sinh thiết đã có sát khuẩn.

   Cắt bao quy đầu.

B. Các liên cầu khác

Viêm nội tâm mạc do các liên cầu nhóm A khác (*S. pneumoniae, S. pyogene)* nhóm B, C và G ít gặp nên ít có các nghiên cứu thông báo về liệu pháp kháng sinh chống choáng. Nếu là do S.pneumoniae nhậy cảm penicillin (MIC < 0,1 μg/ml) thì điều trị chỉ cần penicillin, 2 - 3 triệu đơn vị, ngày 6 lần trong 4 - 6 tuần. Hiện nay, người ta thấy các chủng kháng penicillin (MIC > 0,1 μg/ml) ngày càng tăng và chưa có cách điều trị tối ưu, tuy nhiên vancomycin là thuốc nhậy cảm nhưng phải dựa vào kết quả kháng sinh đồ. Nhiễm liên cầu nhóm

A có thể điều trị bằng penicillin hoặc cefazolin trong 4 - 6 tuần.Nếu là do các liên cầu B,C và G thì thường hay kháng thuốc penicillin hơn, nên phải kết hợp với gentamicin 1mg/kg ngày 3 lần trong 2 tuần và thời gian điều trị phải là 4-6 tuần.

C. Cầu khuẩn ruột

Nếu điều trị chỉ bằng penicillin đơn thuần, thì tỷ lệ tái phát sẽ rất cao đến mức không chấp nhận được, nên thường phải phối hợp với gentamicin hoặc streptomycin tuỳ vào kháng sinh đồ, vì cầu khuẩn ruột có thể kháng cả nhóm aminosid. Người ta vẫn ưa chọn gentamicin vì tỷ lệ kháng thấp hơn và sự gây độc cho thận cũng dễ xử trí hơn. Liệu pháp phổ biến là ampicillin 2g hay penicillin 3-5 triệu đơn vị, tiêm tĩnh mạch 6 lần/ngày (hoặc vancomycin 15mg/kg x 2 lần/ngày nếu bị dị ứng), phối hợp với gentamicin 1mg/kg x 3 lần/ngày. Thông thường cần điều trị ít nhất 4 tuần. Còn nếu nguy cơ tái phát cao (bệnh đã kéo dài từ > 3 tháng hoặc đã được thay van) thì cần điều trị 6 tuần. Penicillin và ampicillin được nghiên cứu nhiều hơn vancomycin và kết quả thường tốt hơn qua nghiên cứu trong ống nghiệm, cho nên nếu không có chống chỉ định thì nên dùng 2 thuốc trên. Khi vi khuẩn kháng với aminosid (MIC > 500µg/ml cho gentamicin) thì không nên phối hợp mà cần tăng liều penicillin hay ampicillin và kéo dài thời gian điều trị thành 8-12 tuần. Nhưng khi đó, tỷ lệ tái phát thường > 50% và có thể chỉ có phẫu thuật là biện pháp duy nhất lúc này.

D. Tụ cầu

Nếu là do tụ cầu vàng nhậy cảm với methicillin, thì chỉ cần dùng nafcillin hoặc oxacillin 1,5g tiêm tĩnh mạch ngày 6 lần, trong 4-6 tuần là đủ. Nếu bị dị ứng penicillin thì dùng cefazolin 2g tiêm tĩnh mạch ngày 3 lần hoặc vancomycin, 15mg/ kg tiêm tĩnh mạch ngày 2 lần. Khi có kháng methicillin thì vancomycin là thuốc duy nhất có tác dụng.

Vai trò của aminosid phối hợp ở đây không thật rõ ràng, nhưng có thể sẽ làm rút ngắn thời gian vi khuẩn máu, và cũng chỉ cần liều thấp 1mg/kg, ngày 3 lần, trong 3-5 ngày đầu mà không nên dùng dài.

Trong trường hợp vi khuẩn tụ cầu vàng nhưng ở những người tiêm chích ma tuý nên tổn thương tại van 3 lá (thường ít có ổ di căn hay tổn thương ở phổi), thì việc điều trị có thể rút ngắn từ 4 tuần xuống 2 tuần nếu phối hợp

cả thuốc kháng tụ cầu và một aminosid liên tục trong 2 tuần đó. Tác dụng của rifampin không thật đều đặn, nên không được chỉ định thường xuyên.

Vi tụ cầu không tiết coagulase là một vi khuẩn gây bệnh chủ yếu gặp ở người thay van, có đặc điểm là kháng với các kháng sinh nhóm beta lactam và methicillin nên không dùng các thuốc này để điều trị, trừ khi kháng sinh đồ cho kết quả ngược lại (nhậy cảm). Liệu pháp kháng sinh trong trường hợp này là: vancomycin 6 tuần cộng với rifampin 300mg x 3 lần mỗi ngày, trong 6 tuần và gentamicin 1mg x 3 lần/ngày trong 2 tuần. Nếu kháng sinh đồ cho thấy vi khuẩn nhậy cảm với methicillin, thì có thể thay vancomycin bằng nafcillin hoặc oxacillin hay cefazolin.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do tụ cầu vàng ở người ghép van có tỷ lệ tử vong cao nên số liệu nghiên cứu không nhiều. Tuy nhiên, người ta cũng khuyên điều trị phối hợp với nafcilin hoặc oxacillin (vancomycin cho chủng kháng methicillin hoặc cho người dị ứng beta lactam), rifampin và gentamicin.

Bảng 16-4. Phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Các thủ thuật về răng, hô hấp, thực quản:
Uống:
Amoxicillin uống 2g, trước thủ thuật 1 giờ.
Dị ứng penicillin: uống 600mg clindamycin trước thủ thuật một giờ, hoặc uống 2g cephalexin, cefadroxil, trước phẫu thuật 1 giờ. Hoặc Azithromycin hay clarithromycin 500mg trước thủ thuật một giờ.
Hoặc tiêm:
Ampicillin 2g, tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 30 phut trước khi làm thủ thuật.
Nếu dị ứng penicillin: Clindamycin 600mg, tĩnh mạch 1 giờ trước; hoặc cefazolin 1g tĩnh mạch hoặc tiêm bàp, trước thủ thuật 30 phút.
Các thủ thuật đường tiêu hoá, tiết niệu, sinh dục:
Người bệnh có nguy cơ cao (bảng 9-3 ở tập I):
Ampicillin 2g tĩnh mạch hay tiêm bắp + gentamicin 1,5mg/kg (không quá 120mg) trước mổ 30 phút.
6 giờ sau: ampicillin 1g tĩnh mạch hoặc tiêm bắp hoặc amoxicilin 1g uống.
Nếu dị ứng penicillin: Vancomycin 1g tĩnh mạch trong 1-2 giờ + gentamycin 1,5mg/kg trước 30 phút.
Người bệnh có nguy cơ vừa:
Amoxicillin 2g uống 1 giờ trước hoặc ampicillin 2g tĩnh mạch hoặc tiêm bắp trước 30 phút.
Nếu dị ứng penicillin: Vancomycin 1g tĩnh mạch trước 1-2 giờ, xong trước khi mổ 30 phút.

E. Các vi khuẩn nhóm HACEK

Các vi khuẩn nhóm HACEK (*Haemophilus aphrophilus, Haemophilus parainfluenzae, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens và Kingella kingae*) là nhóm các trực khuẩn gram (-) mọc chậm và rất độc, là thành phần của vi khuẩn chí bình thường ở miệng gây bệnh trong 5-10% trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Các vi khuẩn này có thể sinh men β lactamase, vì vậy người ta thường điều trị bằng ceftriaxon (hoặc là một số cephalosporin thế hệ 3 khác), ngày 2g tiêm 1 lần, dùng trong 4 tuần. Nếu là người có ghép tim thì phải điều trị 6 tuần. Khi có dị ứng với penicillin, còn chưa có kinh nghiệm điều trị nhưng có thể thay bằng co-trimoxazol, quinolon hay aztreonam.

F. Vai trò của phẫu thuật

Dù đa số trường hợp khỏi nhờ điều trị nội khoa, nhưng một số trường hợp phải cần đến phẫu thuật. Thủng van gây hở van nặng sẽ dẫn đến suy tim mà điều trị nội khoa không đỡ nhanh là một chỉ định cho việc mổ thay van, dù nhiễm khuẩn vẫn đang tồn tại, nhất là nếu van thủng lại là van động mạch chủ. Những trường hợp không đáp ứng điều trị kháng sinh sau 7-10 ngày (vẫn sốt và cấy máu vẫn còn vi khuẩn mọc) thường sẽ hết vi khuẩn trong máu nếu phẫu thuật thay van. Phẫu thuật hay phải dùng đến trong những trường hợp vi khuẩn gây bệnh là trực khuẩn gram (-) và gần như bắt buộc nếu đó là nấm. Khi có áp xe vách tim hoặc tổn thương van Valsalva, thường phải chỉ định phẫu thuật. Nếu bệnh tái phát nhiều lần do cùng một vi khuẩn, nhất là nếu ở người có thay van, thì cần chỉ định mổ. Đôi khi bệnh nhân đáp ứng với kháng sinh nhưng có biến chứng nghẽn mạch cũng cần được mổ, dù đó chưa chắc đã phải là nguy cơ gây tái phát.

Vấn đề đáp ứng với điều trị

Nói chung, đa số bệnh nhân đáp ứng với điều trị thuốc, thường 50% bệnh nhân hết sốt sau 3 ngày, 72% sau 1 tuần và 84% sau 2 tuần (còn tuỳ thuộc vào loại vi khuẩn). Thường thì bệnh nhân hết sốt sau 3-4 ngày nếu là vi khuẩn viridans, cầu khuẩn ruột, tụ cầu trắng. Nhưng nếu là tụ cầu vàng hoặc do trực khuẩn mủ xanh, thì sau 9-12 ngày bệnh nhân vẫn còn sốt. Khi bệnh nhân vẫn sốt, cần cấy máu lại để chắc chắn rằng thuốc đang điều trị là có tác dụng diệt khuẩn. Các nguyên nhân khác làm sốt kéo dài có thể là: áp xe cơ tim, áp xe di căn xa, ổ tắc mạch nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn bội phụ

hoặc dị ứng thuốc. Đa số trường hợp sự tái phát xảy ra trong 1-2 tháng đầu sau ngừng thuốc, vì vậy cần theo dõi chặt chẽ. Cấy máu 1-2 lần trong 1-2 tháng có thể giúp phát hiện sự tái phát của bệnh.

NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN GRAM ÂM

HO GÀ (Nhiễm khuẩn Bordetella pertussis)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Gặp chủ yếu ở trẻ < 2 tuổi. Người lớn là ổ truyền bệnh chính.
- Giai đoạn tiền triệu 2 tuần có: mệt nặng, ho, chảy nước mũi và chán ăn.
- Cơn ho rũ sau khi có tiếng ho rít như gà gáy.
- Tăng cao số lượng tuyệt đối bạch cầu lympho trong máu. Cấy máu có vi khuẩn ho gà.

Nhận định chung

Ho gà là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính đường hô hấp gây ra do vi khuẩn *Bordetella pertussis* lây bệnh qua các giọt nhỏ dịch tiết đường hô hấp. Thời gian ủ bệnh từ 7-17 ngày. Nói chung trẻ em rất dễ bị nhiễm khuẩn, hơn 1/2 số trẻ bị bệnh trước 2 tuổi. Cả sau khi bị bệnh lẫn tiêm chủng đều không cho miễn dịch kéo dài chống lại vi khuẩn ho gà. Vì vậy, người lớn dễ trở thành người mang vi khuẩn.

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng bệnh ho gà thường kéo dài 6 tuần và diễn biến theo 3 giai đoạn liên tiếp: giai đoạn viêm long ban đầu, có đặc điểm là khởi phát kín đáo, chảy nước mắt, nước mũi, hắt hơi, chán ăn, mệt mỏi và ho đêm rồi lan dần sang ho ngày. Tiếp đến là giai đoạn toàn phát với các cơn kịch phát có đặc điểm là từng đợt nhanh chóng - gồm một số tiếng ho liên tiếp rồi đến tiếng thở vào mạch âm sắc cao (gáy). Giai đoạn lui bệnh thường là sau 4 tuần kể từ khi bị bệnh, đánh dấu bằng sự giảm dần cả về tần số và mức độ nặng của các cơn ho kịch phát. Người lớn cũng rất có thể bị bệnh tương tự, nhưng thường dễ bị bỏ qua. Khi có ho kéo dài trên 2 tuần, thường phải nghĩ đến ho gà. Tuy nhiên, bệnh có thể ở thể không có triệu chứng.

Bạch cầu máu thường cao từ 15-20.000/mm^3 hiếm khi vượt quá 50.000/mm^3), trong đó 60-80% là lympho. Xác định chẩn đoán khi phân lập được vi khuẩn ho gà ở chất ngoáy mũi họng trên môi trường đặc biệt (Hạch máu Bordet-Gengou).

Phòng bệnh

Tiêm chủng vaccin chống ho gà được khuyến nghị phối hợp với giảm độc tố bạch cầu và uốn ván (DTP) cho tất cả mọi trẻ em. Khi tiếp xúc với người bị ho gà, cả trẻ em và người lớn đều cần điều trị dự phòng bằng uống erythromycin 40mg/kg/ngày (tối đa là 2g) dùng trong 10 ngày. Không tiêm mũi nhắc lại tăng cường cho trẻ trước 6 tháng (trừ khi cần thiết để khống chế dịch). Việc phát hiện ra rằng người lớn là ổ mang vi khuẩn và việc tìm ra vaccin không phải là tế bào nguyên vẹn, có ít tác dụng phụ hơn đã dẫn đến việc xem xét lại khuyến nghị lịch tiêm chủng ở người lớn.

Điều trị

Dùng erythromycin 500mg, uống ngày 4 lần trong 10 ngày làm cho thời gian vi khuẩn gây bệnh ngắn hơn, đồng thời cũng có thể giảm bớt cường độ cơn ho kịch phát.

VIÊM MÀNG NÃO DO NÃO MÔ CẦU

Nhận định chung

- Sốt, đau đầu, nôn, co giật, hoảng loạn, lú lẫn.
- Ban xuất huyết dạng chấm trên da và niêm mạc gặp trong nhiều trường hợp.
- Cổ cứng, lưng cứng với các dấu hiệu Kernig và Brudzinski là rất đặc trưng cho bệnh.
- Dịch não tuỷ đục và xét nghiệm soi có song cầu gram (-) trong tế bào và cả ngoài tế bào.
- Cấy phân lập được não mô cầu trong dịch não tuỷ, máu và dịch hút từ ban xuất huyết.

Nhận định chung

Viêm màng não não mô cầu là do các vi khuẩn *Neisseria meningitidis*

thuộc các nhóm A,B, C,Y, W-135 và các nhóm khác gây ra. Bệnh do nhóm A ít gặp ở Mỹ. Nhóm B thường gây bệnh rải rác. Tần suất các vụ dịch do nhóm C gây ra ngày càng tăng trong những năm gần đây tại Mỹ. Có đến 40% người lớn mang não mô cầu trong khoang mũi họng, nhưng chỉ có một số ít người trở nên bị bệnh. Bệnh được truyền qua các hạt nước bọt. Biểu hiện lâm sàng có thể dưới dạng nhiễm khuẩn huyết não mô cầu (là một thể chớp nhoáng của nhiễm khuẩn máu mà không có viêm màng não), hoặc nhiễm khuẩn huyết và viêm màng não do não mô cầu hoặc viêm màng não mủ là chủ yếu. Ngoài ra, còn có thể gặp nhiễm khuẩn huyết não mô cầu mạn tính tái phát với sốt, nổi ban và viêm khớp, nhất là ở những người bị thiếu hụt các kháng thể cuối (từ C7 đến C9).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu bệnh

Sốt cao, rét run, đau đầu, đau lưng, đau bụng, đau đầu chi, buồn nôn và nôn đều có thể gặp. Khi bệnh nặng, bệnh nhân nhanh chóng bị lú lẫn, hoảng loạn, co giật và hôn mê. Khám thực thể thấy cứng gáy, cứng cổ điển hình với dấu hiệu Kernig (đau khoeo làm chân co lại khi nâng thẳng 2 chân lên một góc 90° so với thân) và dấu hiệu Brudzinski (đầu gối co lại khi nâng cổ cao lên khỏi mặt giường). Các ban xuất huyết thường xuất hiện trước tiên ở chi dưới và các điểm tỳ đè, gặp trong hầu hết mọi trường hợp. Xuất huyết có thể có dạng thay đổi, từ kích thước bằng đầu kim, đến mảng xuất huyết lớn, thậm chí từng vùng xuất huyết hoại tử da làm bong da, bị tổ chức dưới sâu nếu bệnh nhân sống sót qua giai đoạn nguy kịch.

B. Các biểu hiện cận lâm sàng

Chọc dò thắt lưng sẽ cho kết quả điển hình gồm dịch não tuỷ ám khói hoặc đục như mủ, có áp lực tăng, protein tăng và đường hạ, đa số có > 1000 tế bào /mm^3, trong đó đại đa số là bạch cầu hạt trung tính, và có cả vi khuẩn kiểu song cầu gram (-) nằm trong tế bào. Tuy nhiên, nếu không thấy vi khuẩn song cầu gram (-) trên tiêu bản nhuộm cặn dịch não tuỷ thì cũng không loại trừ được bệnh. Dùng xét nghiệm lắng đọng latex có thể phát hiện được kháng nguyên vỏ polysaccharid của vi khuẩn này trong dịch não tuỷ hoặc trong nước tiểu. Xét nghiệm này đặc biệt hữu ích khi đã điều trị dở dang, dù độ nhậy chỉ ở mức 60-80%. Não mô cầu thường thấy được khi nhuộm dịch hút từ ban xuất huyết, dịch ngoáy mũi họng, dịch não tuỷ hoặc cấy máu.

Đông máu nội mạch lan toả là một biến chứng nguy hiểm của bệnh này. Thời gian prothrombin (PT) và thời gian thromboplastin bán phần (PTP) kéo dài và tăng chuỗi kép fibrin trong máu trong khi fibrinogen lại thấp và tiểu cầu giảm.

Chẩn đoán phân biệt

Cần chẩn đoán phân biệt viêm màng não do não mô cầu với các bệnh viêm màng não do virus và do các vi khuẩn khác. Trẻ nhỏ và người già có thể bị bệnh mà triệu chứng không điển hình, không sốt, không cứng cổ.

Nhiễm echovirus, rickettsia và các vi khuẩn khác (tụ cầu, sốt tinh hồng nhiệt) đôi khi cũng có một số ban xuất huyết.

Phòng bệnh

Các vaccin polysaccharid có hiệu lực chống các vi khuẩn nhóm A,C, Y, W-135 đã có sẵn trên thị trường. Nhờ có vaccin chống nhóm A và C mà các vụ dịch viêm màng não ở tân binh đã giảm đi nhiều. Các vaccin này cũng có hiệu quả khống chế được dịch trong nhân dân.

Các vụ dịch trong các quần thể lân cận nhau thường được khống chế bằng cách loại bỏ tình trạng người lành mang vi khuẩn não mô cầu trong khoang mũi-họng. Thường người ta dùng rifampin, liều 600mg, ngày 2 lần, trong 2 ngày cho người lớn, và 100mg/kg, ngày 2 lần trong 2 ngày cho trẻ 1 tháng đến 12 tuổi; 5mg/kg, ngày 2 lần, trong 2 ngày cho trẻ sơ sinh.

Các thành viên trong gia đình bệnh nhân có nhiều nguy cơ bị bệnh và cần được điều trị dự phòng bằng rifampin như trên. Nhân viên và những người tiếp xúc với bệnh tại phòng khám cũng vậy. Ngược lại, bạn học hay bạn cùng làm việc không cần phải điều trị dự phòng. Nhân viên y tế trong bệnh viện cũng không cần phải điều trị dự phòng khi tiếp xúc thông thường với bệnh nhân, trừ trường hợp tiếp xúc và phơi nhiễm nặng (như hồi sinh miệng-miệng chẳng hạn).

Trường hợp phát hiện tình cờ có não mô cầu trong khoang miệng họng mà không hề tiếp xúc với người bệnh thì cũng không cần uống kháng sinh dự phòng.

Điều trị

Cấy máu cần tiến hành ngay, và dùng ngay kháng sinh đường tĩnh mạch sau cấy máu; có thể là phải dùng kháng sinh trước cả khi chọc sống lưng ở

những bệnh nhân mà chẩn đoán chưa rõ ràng và chụp cắt lớp để loại trừ khối choán chỗ. Penicillin G là kháng sinh được dùng (24 triệu đơn vị trong 24 giờ, chia làm 6 lần cách nhau 4 giờ). Nếu bệnh nhân dị ứng với penicillin, hoặc nghi ngờ có viêm màng não do *H. influenzae* hoặc các vi khuẩn gram (-) khác thì có thể dùng ceftriaxon 4g tiêm tĩnh mạch một lần mỗi ngày. Chloramphenicol 1g tiêm tĩnh mạch ngày 4 lần là biện pháp thay thế nếu bệnh nhân dị ứng với cả penicillin và cephalosporin.

Cần tiếp tục điều trị theo đường tĩnh mạch cho đến khi bệnh nhân hết sốt 5 ngày. Trước đây khuyến nghị thời gian điều trị là 7-10 ngày. Hiện nay thấy có thể rút ngắn hơn, nhất là khi dùng ceftriaxon.

U ám hoặc hư biến tinh thần có thể xảy ra do phù não và tăng áp lực nội sọ. Nếu bệnh nhân nặng và có dấu hiệu tăng áp lực nội sọ rõ rệt thì có thể xem xét dùng dexamethason 0,6mg/kg chia 4 lần trong một ngày duy nhất.

Về mặt lý thuyết việc sử dụng heparin có thể có tác dụng trong trường hợp có đông máu nội mạch lan toả, nhưng trong thực tế, không thấy có tác dụng gì đối với tiên lượng của bệnh.

NHIỄM KHUẨN DO HEMOPHILUS INFLUENZAE (HI)

Hemophilus influenzae (HI) typ B là nhân tố gây bệnh chủ yếu ở trẻ em dưới 5 tuổi. Kể từ khi có vaccin tiêm phòng HI typ B (HIb) một cách thường quy đến nay, các bệnh do vi khuẩn này đã biến dần. HI và các loại hemophilus khác có thể gây viêm xoang, viêm tai, viêm phế quản, viêm nắp thanh quản, viêm phổi, viêm mô tế bào, viêm khớp, viêm màng não và viêm màng trong tim ở người lớn.

Ở người lớn, HI typ B là vi khuẩn hay gặp nhất trong **viêm phổi**, dù gần đây một vài chủng chưa định typ của HI có thể gây bệnh ở những người nhiễm HIV. Bệnh cảnh viêm phổi điển hình, đờm có chứa nhiều vi khuẩn hình gậy gram (-) đa dạng. Những người lớn tuổi, nghiện rượu, hút thuốc lá, nhiễm HIV là những người có nguy cơ cao. Các chủng heamophilus thường cư trú tại đường hô hấp trên. Vì vậy, nếu cấy dịch màng phổi hoặc cấy máu âm tính, thì rất khó phân biệt là vi khuẩn này gây viêm phổi hay chỉ là cư trú ở đường hô hấp. Chính vì vậy, người ta thường quy cho vi khuẩn này gây viêm phổi mặc dù có thể là do vi khuẩn khác.

Ở người lớn ít gặp chủng hemophilus tiết men β lactamase hơn ở trẻ em. Có thể điều trị với người lớn bị viêm xoang, viêm tai hay nhiễm khuẩn đường hô hấp bằng amoxicillin 500mg, uống ngày 3 lần, trong 10-14 ngày. Nếu có dị ứng với penicillin, có thể dùng cotrimoxazol, 800/160 mg ngày 2 lần, trong 10-14 ngày, hoặc azithnomycin ngày đầu 500mg một lần, 4 ngày sau mỗi ngày 250mg uống 1 lần. Trong trường hợp bệnh nặng (bệnh nhân viêm phổi nhiều thuỷ có tình trạng nhiễm độc), cần dùng cephalosporin thế hệ 2 hoặc thế hệ 3 như cefuroxim 750mg ngày 3 lần hoặc ceftriaxon 1 g/ngày tiêm một lần trong khi chờ đợi kết quả kháng sinh đồ. Nếu dị ứng penicillin, có thể tiêm cotrimoxazol với liều 10mg/kg trimethoprim mỗi ngày. Thời gian từ 10-14 ngày là phù hợp cho đa số bệnh nhân.

Viêm nắp thanh quản (epiglottitis) là bệnh này yếu gặp ở trẻ nhỏ. Tuy vậy đôi khi cũng có thể gặp ở người lớn với các triệu chứng: sốt cao, sốt đột ngột, chảy nhiều nước bọt, không thể nuốt được, chất tiết trong họng, thở rít do tắc thanh quản. Nếu phát hiện sớm, người ta khuyên đặt nội khí quản ngay vì bệnh tiến triển rất nhanh khó lường trước. Chẩn đoán dựa vào dấu hiệu quan sát trực tiếp được nắp thanh quản sưng nề có màu đỏ rực như dâu tây. Vì đèn soi có thể gây kích thích làm co thắt thanh quản và gây tắc thở, nên việc thăm khám này cần thực hiện tại khoa điều trị tích cực và chỉ khi đã sẵn sàng đặt nội khí quản. Cefuroxim, 1,5g ngày 3 lần, trong 7-10 ngày hoặc ceftriaxon 1g ngày, trong 7-10 ngày là các thuốc hay dùng. Có thể dùng cotrimoxazol hoặc chloramphenicol (4g/ngày) nếu dị ứng penicillin nặng.

Viêm màng não. Ở người lớn ít gặp viêm màng não do vi khuẩn này, nhưng khi có viêm xoang, hoặc viêm tai, thì có thể gặp viêm màng não, nên cần xem xét kỹ. Nếu nghi ngờ do viêm màng não do H.influenzae thì cần điều trị bằng ceftriaxon4g/ngày, tiêm tĩnh mạch một lần hoặc chia 2 lần, trừ khi biết là vi khuẩn này không sản xuất men beta -lactamase. Nếu dị ứng nặng với penicillin, thì có thể dùng chloramphenicol 100mg/kg/ngày chia 4 lần. Theo cổ điển, cần điều trị 10-14 ngày. Ở trẻ em, người ta thấy desamethason, liều 0,15mg/kg, 4 lần trong một ngày duy nhất thấy có một số tác dụng làm giảm một số di chứng lâu dài, đặc biệt là điếc. Nhưng ở người lớn, tác dụng này đang đang còn được bàn cãi.

NHIỄM KHUẨN DO MORAXELLA CATARRHALIS (MC)

Moraxella catarrhalis là một cầu khuẩn gram (-) ái khí có đặc điểm hình thái học và sinh hoá học giống neisseria. Hiện nay thấy vi khuẩn này gây

bệnh viêm xoang, viêm phế quản và viêm phổi. Ở người suy giảm miễn dịch, vi khuẩn này còn có thể gây nhiễm khuẩn máu và viêm màng não. Vi khuẩn này thường cư trú tại đường hô hấp, nên phân biệt giữa gây bệnh và bình thường là rất khó. Khi phân lập được đa số là vi khuẩn này, cần điều trị tiêu diệt chúng. Vì vi khuẩn này thường xuyên tiết men β-lactamase nên kháng cả ampicillin và amoxicilin, nhưng không nhậy cảm với augmentin, ampicillin-sulbactam, cotrimoxazol, ciprofloxacin, cephalosporin thế hệ 2 và 3. Cách điều trị tương tự như với trường hợp do Hemophilus influenzae.

BỆNH DO LEGIONNELLA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Người bệnh là người nghiện thuốc lá, giảm miễn dịch, bệnh phổi mạn.
- Ít đờm, đau ngực kiểu màng phổi, vẻ nhiễm độc.
- Có hình ảnh đông đặc hoặc mảng thâm nhiễm trên X quang.
- Nhuộm gram đờm thấy có nhiều bạch cầu đa nhân mà không thấy có vi khuẩn.

Nhận định chung

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn Legionella là 1 trong 3-4 nguyên nhân phổ biến nhất trong viêm phổi mắc phải tại cộng đồng. Cần nghĩ đến nhiễm vi khuẩn này khi vấn đề phát hiện nguyên nhân viêm phổi không rõ ràng. Bệnh gặp chủ yếu ở người nghiện thuốc lá, người có suy giảm miễn dịch va người có bệnh phổi mạn tính. Các vụ dịch do Legionella thường là do nhiễm bẩn nguồn nước như vòi tắm và bể đội, hố xí trong phòng bệnh, hoặc tháp nước máy điều hoà nhiệt độ.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Đây là bệnh viêm phổi không điển hình. Bệnh được gọi như vậy vì trên tiêu bản nhuộm gram không thấy có vi khuẩn gì trong đờm. Tuy vậy, nhiều đặc tính của bệnh này giống như viêm phổi điển hình như: sốt cao, vẻ nhiễm độc, viêm màng phổi, đờm trong mủ (dù không thấy có vi khuẩn). Cổ điển, bệnh này do vi khuẩn *Legionella pneumophila* gây ra, dù bệnh cũng có thể do các loài vi khuẩn khác gây ra và thường không thể phân biệt là do vi khuẩn nào.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Nuôi cấy trên môi trường thạch chiết tách nấm có than hoạt hoặc môi trường giàu dinh dưỡng tương tự là phương pháp nhậy nhất, (độ nhậy là 80-90%) để chẩn đoán bệnh do Legionella gây ra và cho phép nhận biết bệnh do loại và týp huyết thanh nào gây ra, ngoài typ I *L.pneumophila* phổ biến nhất. Bằng cách nhuộm bạc của Dieterle cũng là cách đáng tin cậy để phát hiện vi khuẩn trong các mô, trong dịch màng phổi và trong các chất nhiễm khuẩn khác. Nhuộm huỳnh quang với kháng thể trực tiếp hoặc làm thử nghiệm huyết thanh thường là những phương pháp kém nhậy hơn, vì sẽ chỉ phát hiện được týp huyết thanh I của *Legionella pneumophila*.

Điều trị

Thuốc đặc trị bệnh do Legionella gây nên là erythromycin, liều ban đầu là 1g, tiêm tĩnh mạch ngày 4 lần, sau đó giảm xuống còn 500mg ngày uống 4 lần khi bệnh có dấu hiệu cải thiện; thời gian điều trị là 14-21 ngày. Azithromycin uống 500mg mỗi ngày hoặc clarithromycin 500mg uống ngày 2 lần cũng có tác dụng tương tự, tiện lợi hơn nhưng đắt hơn, nên chỉ dùng cho bệnh nhân không dung nạp với erythromycin. Phối hợp ripampin 300mg ngày uống 2 lần cùng erythromycin sẽ có tác dụng hiệp đồng nên có thể chỉ định trong trường hợp bệnh nặng hoặc ở người có suy giảm miễn dịch. Ngoài ra, tetracyclin, cotrimoxazol và cả ciprofloxacin đôi khi cũng được dùng để điều trị bệnh do Legionella nhưng vì tác dụng chưa được khẳng định, nên chỉ dùng khi các thuốc trên không dung nạp hoặc chống chỉ định.

VÃNG KHUẨN HUYẾT VÀ NHIỄM TRÙNG HUYẾT DO VI KHUẨN GRAM ÂM

Hàng năm, có đến hàng trăm ngàn đợt nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram (-) gây ra. Những bệnh nhân đang mắc các bệnh chính năng (giảm bạch cầu hạt, suy giảm miễn dịch do bệnh hoặc do thuốc) thường có tỷ lệ tử vong cao do nhiễm khuẩn huyết gram (-) (40-60%). Người đang có bệnh dẫn đến tử vong (các bệnh có thể gây tử vong trong vòng 5 năm như ung thư, bệnh gan nặng, thiếu máu giảm sinh) và tỷ lệ này khoảng 15-20%. Có nhiều đường vào có thể gây nhiễm khuẩn huyết gram (-), mà thường gặp nhất là đường niệu dục, gan mật, tiêu hoá và phổi. Các đường khác như do tiêm truyền, do dịch truyền, vết thương do mổ xẻ, dẫn lưu hoặc loét do nằm lâu thì ít gặp hơn.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu bệnh

Đa số có sốt và rét run, khởi phát đột ngột. Tuy nhiên, có đến 15% bệnh nhân có hạ thân nhiệt (≤ 36°4) khi khởi bệnh và 5% số bệnh nhân không bao giờ có thân nhiệt quá 37,5°C. Tăng thông khí gây nhiễm kiềm hô hấp với các hậu quả biến loạn tri giác là biểu hiện sớm quan trọng. Hạ huyết áp và sốc gặp ở 20 - 50% bệnh nhân là những dấu hiệu tiên lượng xấu.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Dấu hiệu phổ biến nhất là giảm hoặc tăng bạch cầu trung tính và thường có tăng tỷ lệ bạch cầu non trong máu; giảm tiểu cầu gặp trong 50% trường hợp, đông máu nội mạch lan toả kín đáo trong 10% và rõ ràng trong 2-3%. Cả dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng đều không đặc hiệu và rất kém nhậy. Chính vì thế mà tỷ lệ cấy máu (+) là rất thấp (20-40%) ở bệnh nhân nghi có nhiễm khuẩn huyết gram (-). Nếu được thì nên cấy 3 mẫu máu liên tiếp ở những nơi khác nhau trước khi cho kháng sinh. Cơ hội để thấy có vi khuẩn trong máu bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết đang có vi khuẩn trong máu là 95%. Tỷ lệ âm tính giả khi cấy 5-10ml máu là 30%. Như vậy, có thể làm giảm tỷ lệ âm tính giả đi từ 5-10% (tuy có thể làm tăng nhiễm bẩn đôi chút) nếu ta lấy một mẫu máu đơn độc 30ml cấy vào nhiều bình canh thang. Vì cấy máu có thể bị âm tính giả, nên nếu bệnh nhân có dấu hiệu của sốc; có các mẫu máu cấy âm tính và không có lý do gì để giải thích cho việc đáp ứng tốt với kháng sinh, thì vẫn cứ điều trị cho đủ 10-14 ngày.

Điều trị

Có nhiều yếu tố quan trọng trong việc xử trí bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng.

A. Loại bỏ các yếu tố thúc đẩy

Điều này có nghĩa là giảm hoặc ngừng các thuốc giảm miễn dịch, và trong một số hoàn cảnh (cấy máu (+) chẳng hạn, cần chỉ định yếu tố kích thích sinh bạch cầu hạt (G-CSF) ở người đang giảm bạch cầu.

B. Xác định nguồn gây nhiễm khuẩn huyết

Cần tìm đường vào máu của vi khuẩn. Chỉ cần nhận biết, loại bỏ được (dây truyền chẳng hạn) hoặc dẫn lưu (ổ áp xe) đã có thể làm thay đổi tình trạng nguy kịch của bệnh nhân thành bệnh cảnh dễ dàng điều trị được.

C. Các biện pháp nâng đỡ

Dùng dịch và các chất vận mạch để duy trì huyết áp (xem phần chương 10, tập I), xử trí đông máu nội mạch lan toả (chương 12, tập I).

D. Kháng sinh

Kháng sinh phải được dùng ngay khi có chẩn đoán, vì điều trị chậm sẽ làm tăng tỷ lệ tử vong. Nói chung cần dùng bằng đường tĩnh mạch để đảm bảo được nồng độ cần thiết. Việc đưa kháng sinh vào được nơi bị bệnh có tính quyết định trong thành công của điều trị. Ví dụ nếu nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương, cần dùng kháng sinh qua được hàng rào máu-não như: penicillin, ampicillin, chloramphenicol, cephalosporin thế hệ 3 mà không dùng thế hệ 1 hoặc aminosid là các thuốc khó ngấm qua hàng rào máu-não.

Vì không phân biệt được nhiễm khuẩn gram (+) với gram (-) trên lâm sàng, nên kháng sinh ban đầu phải bao phủ được cả hai loại vi khuẩn này.

Số thuốc cần thiết dùng điều trị vẫn chưa thống nhất và thường phụ thuộc vào bệnh có trước. Bảng 20-2 cho hướng dẫn điều trị theo kinh nghiệm. Đa số tác giả cho rằng khi bệnh nhân có bệnh từ trước rất nặng, cần phối hợp làm tăng hiệu lực bằng một aminosid, còn nếu bệnh nhân không có bệnh phối hợp nặng hoặc không có dấu hiệu sốc thì chỉ cần dùng một kháng sinh phổ rộng (cephalosporin thế hệ 3, ticarillin, tienam) là đủ. Cách điều trị có thể phải thay đổi khi có kết quả kháng sinh đồ.

E. Corticoid

Corticoid không có vai trò nào trong nhiễm khuẩn nặng hay sốt nhiễm khuẩn.

F. Điều trị bổ trợ

Những hiểu biết về mặt sinh lý bệnh học của sốc nhiễm khuẩn và bệnh nhiễm khuẩn nặng và việc nhận biết vai trò các cytokin đã dẫn đến những cố gắng mới nhằm hạ thấp tỷ lệ dị chứng và tử vong như: ức chế tác dụng của nội độc tố bằng kháng thể đơn dòng kháng nội độc tố, ức chế TNF là một cytokin rất có hại trong sốc nhiễm khuẩn bằng kháng thể đơn dòng kháng TNF, hoặc ức chế thụ thể của TNF dùng kháng thụ thể IL-1 để ức chế IL-1 gắn vào thụ thể. Nhưng kết quả của các thử nghiệm này đều rất đáng thất vọng và không hề làm tăng tỷ lệ sống sót, và vì thế, vai trò và biện pháp điều trị bổ trợ loại này đến nay vẫn chưa thể xác định được.

CÁC BỆNH DO SALMONELLA

Đây là nhóm bệnh do bất cứ vi khuẩn nào trong số khoảng 2000 typ huyết thanh của vi khuẩn salmonella gây ra. Cách gọi tên các loài vi khuẩn salmonella đã từng bị lẫn lộn. Tất cả các typ huyết thanh của salmonella được coi là thành viên của một loài là *S.enterica*. Các bệnh nhiễm khuẩn của người tuyệt đại đa số chỉ do *S.enterica* dưới loài, gồm chủ yếu 3 typ huyết thanh là *typhi, typhimurium* và *choleraesuis*. Từ đó có 3 kiểu nhiễm khuẩn trên lâm sàng đã được nhận biết: (1) sốt do bệnh đường ruột, mà điển hình là thương hàn, do typ huyết thanh typhi gây ra, (2) viêm đại-tiểu tràng cấp chủ yếu do typ huyết thanh typhimurium gây ra, và (3), kiểu "nhiễm khuẩn máu" với đặc điểm là có vi khuẩn huyết và các tổn thương cục bộ, và được nêu ví dụ là do typ huyết thanh choleraesuis gây ra. Cả 3 typ đều được lây truyền do ăn phải vi khuẩn thường là từ thức ăn và đồ uống bị lây nhiễm.

1. SỐT DO BỆNH ĐƯỜNG RUỘT (THƯƠNG HÀN)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Mệt mỏi, đau đầu, đau họng, ho, khởi phát từ từ, rồi cuối cùng là tiêu chảy như cháo đậu, dù là táo bón đặc hiệu hơn.
- Ban chấm hồng, nhịp tim chậm, lách to, chướng và đau bụng.
- Sốt hình cao nguyên (tăng lên theo bậc thang đến tối đa, trở về bình thường chậm).
- Hạ bạch cầu trong máu; cấy máu, cấy phân và nước tiểu có vi khuẩn *S.enterica* với typ huyết thanh là typhi.

Nhận định chung

Thương hàn là một hội chứng lâm sàng bao gồm các biểu hiện đường tiêu hoá và toàn thân cùng đau đầu. Thuật ngữ "Thương hàn" muốn nói là khi bị bệnh do typ huyết thanh typhi gây nên và có kèm nhiễm khuẩn máu. Người bị nhiễm khuẩn do sử dụng thức ăn và nước uống bị nhiễm vi khuẩn này. Thời gian ủ bệnh là 5-14 ngày. Nhiễm khuẩn khởi đầu, từ khi vi khuẩn qua thành ruột, xâm nhập vào hạch bạch huyết mạc treo và lách. Có typ huyết thanh khác không phải typhi thường không gây bệnh xâm lấn, mà người ta cho là thiếu các yếu tố đặc hiệu cần thiết gây bệnh cho người. Vi khuẩn

huyết xảy ra, rồi nhiễm khuẩn khu trú chủ yếu ở mô lympho của ruột non (đặc biệt là đoạn 60cm kể từ van hồi - manh tràng). Các mảng Payer viêm và có thể bị loét nặng nhất là trong tuần lễ thứ ba bị bệnh. Vi khuẩn có thể đến phổi, túi mật, thận và hệ thần kinh trung ương.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu bệnh

Bệnh thường khởi phát âm i, nhưng thường đột ngột ở trẻ em với các biểu hiện sốt cao, rét run. Suốt giai đoạn tiền triệu, bệnh nhân sẽ mệt nặng dần, đau đầu, ho, đau họng, thường kèm theo đau bụng và táo bón, trong khi sốt cứ tăng dần theo kiểu bậc thang. Sau 7-10 ngày, sốt lên đến đỉnh kiểu cao nguyên, và bệnh nhân ở giai đoạn bệnh nặng hơn, suy sụp, kiệt quệ. Có thể có táo bón hoặc ngược lại, đi ngoài phân như cháo đậu, đồng thời bụng chướng và đau. Nếu không bị biến chứng, bệnh nhân sẽ khá dần lên sau một giai đoạn từ 7-10 ngày. Nhưng bệnh có thể tái phát 2 tuần sau khi đã lui bệnh.

Trong giai đoạn tiền triệu, triệu chứng thực thể nghèo nàn. Về sau có lách to, bụng chướng và đau, chậm nhịp tim, mạch nhỏ và chìm, đôi khi có dấu hiệu màng não. Ban nốt màu hồng thường gặp trong tuần lễ thứ hai bị bệnh. Các nốt nhỏ thường xuất hiện ở phần thân, kiểu dát màu hồng đường kính 2-3mm và mờ đi khi ấn vào, nó biến mất sau 3-4 ngày.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Chẩn đoán chắc chắn khi phân lập được vi khuẩn trong máu, thường là (+) trong tuần đầu của bệnh ở 80% bệnh nhân chưa điều trị kháng sinh. Sau đó, khả năng cấy máu (+) sẽ giảm dần, nhưng vào tuần thứ ba, vẫn còn hơn 25% là cấy máu (+). Đôi khi cấy tuỷ xương (+) dù cấy máu (-). Cấy phân kết quả không trung thành, vì có thể do viêm ruột mà không phải là thương hàn.

Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt thương hàn với các bệnh dạ dày-ruột và các bệnh nhiễm khuẩn khác cũng có một số ít dấu hiệu lâm sàng giống thương hàn như: lao, viêm nội tâm mạc, bệnh do brucella, u lympho, sốt Q. Thường tìm được tiền sử gần đây có đi qua vùng có dịch. Đôi khi phải chẩn đoán phân biệt với cả viêm gan virus, sốt rét hoặc lỵ amip.

Biến chứng

Biến chứng gặp trong 30% các trường hợp không được điều trị và là nguyên nhân tử vong của 70% các trường hợp. Xuất huyết tiêu hoá biểu hiện bằng hạ nhiệt độ đột ngột và dấu hiệu sốc cùng với đi ngoài ra phân đen hoặc máu tươi hoặc thủng ruột, sẽ có thêm đau bụng và tăng cảm ứng phúc mạc, là các biến chứng gặp chủ yếu trong tuần thứ ba. Các biến chứng hay gặp hơn là bí đái, viêm phổi, viêm tắc tĩnh mạch, viêm cơ tim, loạn thần, viêm túi mật, viêm tuỷ xương, viêm thận, viêm màng não.

Phòng bệnh

Tiêm phòng không phải lúc nào cũng có hiệu lực, nhưng vẫn cần đối với người có tiếp xúc với bệnh nhân trong cùng hệ gia đình, người được phái đến vùng có dịch tễ, và khi có dịch xảy ra. Hiện nay có vaccin uống nhiều lần và vaccin tiêm một lần, tác dụng như nhau, nhưng dạng uống ít tác dụng phụ hơn. Khi cần phải nhắc lại sau 5 năm cho loại uống và sau 3 năm cho các loại tiêm.

Các biện pháp thu dọn các chất thải, bảo vệ nguồn nước và thực phẩm khỏi bị nhiễm bẩn là các biện pháp y tế cộng đồng rất quan trọng để phòng bệnh. Những người lành mang vi khuẩn không được phép làm việc ở nơi có liên quan đến đồ ăn thức uống.

Điều trị

A. Đặc hiệu

Ampicillin, chloramphenocol và cotrimoxazol đều có tác dụng, có thể uống hoặc tiêm tuỳ tình trạng bệnh nhân. Vì có sự kháng ampicillin và chloramphenicol khá phổ biến, nên có lẽ cotrimoxazol, liều trên cơ sở 10mg/kg/ngày của trimethoprim là thuốc được ưa dùng. Ceftriaxon 2g / ngày, tiêm tĩnh mạch 1 lần cũng có tác dụng. Quinolon như ciproflocaxin 750mg x 2 lần/ngày cũng có tác dụng, nhưng không dùng được cho trẻ em và phụ nữ có thai. Thời gian điều trị thông thường là 14 ngày, tuy người ta thấy rằng dùng trong thời gian ngắn hơn cũng được.

B. Điều trị người lành mang vi khuẩn

Thuốc thường không loại bỏ được tình trạng người lành mang vi khuẩn. Dù rằng việc dùng ampicillin, chloramphenicol, hay cotrimoxazol có thể thành

công, nhưng một nghiên cứu gần đây cho thấy rằng: ciprofloxacin liều 750mg, ngày 2 lần, trong 4 tuần là có hiệu quả nhất. Cắt túi mật có thể có kết quả.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong ở nhóm được điều trị là khoảng 2%. Người già và người ốm liệt giường thường có tiên lượng xấu. Ở trẻ em bệnh sẽ nhẹ hơn. Khi có biến chứng, tiên lượng xấu, tình trạng mang vi khuẩn có thể tồn tại dù được dùng thuốc.

2. VIÊM DẠ DÀY - RUỘT DO SALMONELLA

Thể phổ biến nhất của bệnh salmonella là viêm ruột non-ruột già cấp tính. Nhiều typ huyết thanh khác nhau của salmonella có thể gây bệnh này. Ủ bệnh thông thường từ 8-48 giờ sau khi ăn hoặc uống phải đồ nhiễm khuẩn. Các biểu hiện chính gồm: sốt (hay kèm rét run), buồn nôn, nôn, đau bụng kiểu chuột rút và tiêu chảy có thể có máu đại thể trong phân và kéo dài từ 3-5 ngày. Cần chẩn đoán phân biệt với viêm dạ dày-ruột do virus, ngộ độc thức ăn, lỵ trực khuẩn hoặc amip, viêm đại tràng loét cấp, và bệnh lý ngoại khoa ổ bụng. Chẩn đoán xác định nhờ cấy được vi khuẩn này từ phân.

Bệnh thường tự hết, nhưng có thể gặp tình trạng vi khuẩn huyết có khu trú ở khớp hoặc trong xương, nhất là ở những bệnh nhân mắc bệnh hồng cầu hình liềm.

Điều trị viêm ruột chủ yếu là chữa triệu chứng. Những người suy dinh dưỡng, ốm yếu nặng có bệnh hồng cầu hình liềm hoặc người nghi có nhiễm khuẩn máu cần được điều trị 3-5 ngày bằng cotrimoxazol, 960mg ngày 2 lần hoặc ampicillin 100mg/kg tĩnh mạch hoặc uống, hoặc là cipofloxacin 750mg, ngày 2 lần.

3. VÃNG KHUẨN HUYẾT DO SALMONELLA

Đôi khi nhiễm khuẩn do salmonella có thể biểu hiện dưới dạng sốt kéo dài hoặc sốt tái phát có kèm vi khuẩn trong máu và có các ổ nhiễm khuẩn ở xương, khớp, màng phổi, phổi, màng tim và nhiều nơi khác. Phình động mạch chủ bụng do nấm có thể gây ra tình trạng này. Thường phân lập được

các vi khuẩn salmonella không phải typhi. Tình trạng bệnh này cũng thường xảy ra ở những người đang bị suy giảm miễn dịch hoặc đang nhiễm HIV, và thường có vãng khuẩn huyết mà không rõ nguồn gốc từ đâu. Các điều trị giống như trong thương hàn và dẫn lưu khi có ổ khu trú. Đối với người nhiễm HIV, sự tái phát rất hay gặp và cần được điều trị lâu dài. Ciprofloxacin là thuốc điều trị có hiệu quả trong tình trạng cấp hoặc để ức chế lâu dài, với liều 750mg, ngày 2 lần.

BỆNH LỴ TRỰC TRÙNG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiêu chảy thường có máu và nhầy.
- Đau bụng kiểu chuột rút và nhiễm độc toàn thân.
- Phân lập được vi khuẩn lỵ trong phân.

Nhận định chung

Lỵ trực trùng là bệnh hay gặp, thường nhẹ và tự khỏi, nhưng đôi khi rất nặng. Ở Hoa Kỳ vi khuẩn hàng đầu là *Shigella sonnei,* kế đến là *S.flexneri.* Shigella dysenteriae là vi khuẩn gây thể bệnh nặng nhất. Shigella là các vi khuẩn xâm nhập. Liều gây bệnh là 10^2-10^3 vi khuẩn. Gần đây thấy xuất hiện nhiều chủng vi khuẩn kháng thuốc.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh thường khởi phát đột ngột với biểu hiện: tiêu chảy, đau bụng dưới và đi ngoài đau quặn, mót rặn. Phân có nước, thường có lẫn máu và nhầy. Triệu chứng toàn thân là sốt, rét run, chán ăn, mệt nặng và đau đầu. Bệnh nhân ngày càng yếu dần và mất nước tăng dần. Bụng thường tăng cảm giác. Nếu soi đại tràng xích-ma sẽ thấy có viêm và xung huyết niêm mạc ruột, có những chấm hoặc đôi khi là màng loét.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Soi phân thấy nhiều hồng cầu và bạch cầu. Cấy phân dương tính trong đa số các trường hợp; cấy máu có vi khuẩn mọc trong khoảng < 5%% trường hợp.

Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt với viêm ruột do salmonella, với bệnh do E.coli sinh độc tố ruột, do campylobacter, do Yenterocolitica. Đôi khi ly amip có thể có bệnh cảnh tương tự, nên chẩn đoán phải dựa vào hiện tượng soi phân tươi tìm thấy amip. Viêm đại tràng loét ở trẻ dậy thì và người lớn cũng hay gây ỉa chảy có máu.

Biến chứng

Có thể có thiếu hụt tạm thời men disaccharidase do tiêu chảy. Đôi khi gặp hội chứng Reiter, thường xảy ra ở người có mang nhóm bạch cầu HLA-B27.

Điều trị

Trong trường hợp nặng, cần xử trí mất nước và hạ huyết áp. Thuốc kháng sinh được chọn là cotrimoxazol, viên 960mg ngày 2 lần, trong 7-10 ngày. hoặc ciprofloxacin (chống chỉ định khi có thai) liều 750mg, ngày 2 lần, trong 7-10 ngày. Thường thì vi khuẩn kháng ampicillin, nhưng nếu kháng sinh đồ thấy có nhậy cảm thì có thể dùng với liều 500mg, ngày 4 lần cũng có hiệu quả. Không dùng amoxicillin vì kém hiệu quả. Dùng liều đơn quinolon (norfloxacin, 400mg hoặc ciprofloxacin 750mg) cũng có thể có tác dụng như liệu trình 5 ngày các thuốc khác.

VIÊM DẠ DÀY -RUỘT DO ESCHERICHIA COLI

E. coli gây viêm dạ dày-ruột theo nhiều cơ chế khác nhau. E.coli sinh độc tố ruột (ETEC), sinh độc tố chịu nhiệt hoặc không chịu nhiệt và độc tố này sẽ gây bệnh chủ yếu gây tiêu chảy cho người du lịch. E.coli xâm nhập (EIEC) khác với các E.coli khác ở chỗ là loại này có thể xâm nhập vào tế bào ruột, gây nên tiêu chảy có máu giống như lỵ. Loại này ít gặp ở Mỹ. Cả 2 loại E.coli này đều khó phân lập, vì không có môi trường chọn lọc. Có thể dùng các kháng sinh điều trị salmonella hoặc shigella để rút ngắn diễn biến của bệnh; nhưng nếu không điều trị bệnh cũng tự lui dần.

E.coli gây chảy máu ruột (EHEC) sinh ra 2 loại độc tố gần giống S. shiga làm phát sinh các triệu chứng khác nhau trên lâm sàng như: không có biểu hiện lâm sàng ban đầu, về sau có tiêu chảy nhưng không có máu, tiêu chảy

lẫn máu, hội chứng urê huyết-huyết tán, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tắc mạch. Có nhiều typ huyết thanh trong nhóm này, nhưng typ 0157: H7 là hay gây bệnh nhất ở Hoa Kỳ, và đã gây ra nhiều vụ dịch tiêu chảy và hội chứng urê huyết-huyết tán do ăn phải bánh mì kẹp thịt nấu chưa chín và nước ép chưa thanh trùng. Trẻ em và người già hay bị nặng hơn, đặc biệt là hội chứng urê huyết-huyết tán ở người già vừa phổ biến, vừa hay gây biến chứng dẫn đến tử vong. E.coli 0157: H7 không cấy được trên môi trường thông thường, mà cần môi trường thạch sorbitol - Mac Conkey để phát hiện các khuẩn lạc không lên men đường sorbitol và định typ bằng phản ứng huyết thanh. Kháng sinh không có tác dụng, điều trị nâng đỡ là chủ yếu. Khi có tiêu chảy và hội chứng urê huyết-huyết tán đồng thời, cần nghĩ tới E.coli gây xuất huyết và phát hiện chúng. Nếu có, cần thông báo ngay cho các nhà chức trách y tế.

BỆNH TẢ

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiêu chảy dữ dội.
- Phân nhiều nước, màu xám đục, không có mùi phân, máu hay mủ (phân như nước gạo).
- Mất nước nhanh chóng.
- Có tiếp xúc với người bệnh hoặc đến vùng có dịch tả.
- Phản ứng ngưng kết và cấy phân phân lập được phẩy khuẩn tả.

Nhận định chung

Tả là bệnh tiêu chảy cấp do một số typ huyết thanh nhất định của phẩy khuẩn tả *Vibrio cholerae* gây ra. Bệnh thông qua cơ chế độc tố, thường không sốt. Độc tố tả kích hoạt men adenylyl cyclase trong tế bào biểu mô ruột non làm tiết quá mức, nước và ion clo, gây tiêu chảy dữ dội, có thể đến 1,5 lít mỗi ngày. Tử vong là do giảm thể tích máu nặng.

Bệnh tả xuất hiện thành dịch trong điều kiện như chiến tranh, đông đúc, nạn đói (trong các trại tỵ nạn) điều kiện vệ sinh tồi. Nhiễm bệnh do ăn uống phải thức ăn hoặc nước bị nhiễm vi khuẩn. Ở Hoa Kỳ ít gặp tả, trừ vụ dịch năm 1991 mà nguồn gốc là từ Peru, qua các nước Nam và Trung Mỹ, Mexico và một số trường hợp lan sang Hoa Kỳ. Cần cảnh giác bệnh tả ở những người tiêu chảy nặng, nhất là họ có đi qua vùng dịch.

A. Biểu hiện lâm sàng

Tiêu chảy nặng, đột ngột, phân toàn nước (có thể đến 1lít một giờ), màu đục xám, không mùi, không máu mũi (giống nước gạo). Kiệt nước và tụt huyết áp xuất hiện nhanh chóng.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Cấy phân có vi khuẩn mọc và phản ứng ngưng kết với nhiều huyết thanh đặc hiệu.

Phòng bệnh

Đã có vaccin có thể bảo vệ trong một thời gian ngắn cho người cần đi vào hoặc vừa từ vùng dịch ra. Cần dùng 2 liều cách nhau từ 1-4 tuần và nhắc lại 1 liều, 6 tháng một lần nếu cần (vẫn phải ở lại vùng đang có dịch). Tiêm chủng toàn dân vừa tốn kém, vừa ít hiệu quả ngăn ngừa dịch tả. Khi xuất hiện dịch cần tập trung giải quyết khâu vệ sinh thức ăn, nguồn nước uống của nhân dân và các chất thải của bệnh nhân.

Điều trị

Điều trị bằng bù dịch khi bệnh nhẹ hoặc vừa thì uống dịch cũng đủ để làm giảm mạnh tỷ lệ tử vong ở các nước đang phát triển. Có thể tự pha ấy dịch bằng cách cho một thìa cà phê muối với 4 thìa canh đầy đường vào một lít nước sôi để nguội. Chỉ cần truyền dịch khi bệnh nhân có dấu hiệu sốc do giảm thể tích hoặc không uống được dịch. Ringer lactat hoặc dịch truyền chứa 4g (70mEq) NaCl; 1g (10mEq) KCl, 5,4g (50 mmol) lactat natri và 8g (45mmol) đường trong 1 lít nước dịch là được.

Kháng sinh giúp làm rút ngắn diễn biến bệnh. Nhiều kháng sinh có tác dụng với phẩy khuẩn tả như tetracyclin, ampicillin, chloramphenicol, cotrimoxazol, fluoroquinolon. Vì vi khuẩn có thể kháng nhiều kháng sinh, nên nếu được thì cần làm kháng sinh đồ.

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN DO CÁC LOÀI VIBRIO KHÁC GÂY NÊN

Các vi khuẩn loại phẩy khuẩn Vibrio khác có thể gây bệnh cho người là *V. parahaemolyticus, V.vulnificus,* và *V. alginolyticus.* Tất cả chúng đều là các vi khuẩn ưa muối biển. Bệnh mắc do ăn phải các vi khuẩn sống trong các thức ăn chưa nấu chín hoặc là ăn sống các sản phẩm biển vùng nước ấm

(> 20°C) hay tại các cửa sông. Bệnh hay gặp vào các tháng mùa hè ở vùng bờ biển Đại Tây Dương hoặc vùng vịnh Mexico cũng như những vùng nước ấm ở các xứ nhiệt đới khác trên thế giới. Ngao sò là thức ăn gây bệnh trong 90% trường hợp bị bệnh sau khi ăn thức ăn.

V.parahaemolyticus gây tiêu chảy cấp có đau bụng kiểu chuột rút và sốt, xảy ra khoảng 24 giờ sau khi ăn sò. Bệnh thường tự lui, không cần đến kháng sinh. Đôi khi vi khuẩn này còn có thể gây viêm mô tế bào và nhiễm khuẩn máu, dù rằng các biểu hiện này đặc trưng cho V. vulnificus hơn.

V.vulnificus và *V.alginolyticus* đều không gây tiêu chảy, nhưng chủ yếu gây viêm mô tế bào dưới da và nhiễm khuẩn huyết tiên phát. Sau khi ăn sò có vi khuẩn hoặc tiếp xúc với nước biển. Viêm mô tế bào dưới da có thể kèm theo nhiễm khuẩn máu hoặc không, có nhiều mụn nước và hoại tử lan rộng làm phá huỷ mô mềm, đôi khi có thể phải cắt lọc rộng, thậm chí cắt cụt. Bệnh có thể tiến triển rất nhanh và rất nặng ở người có suy giảm miễn dịch nhất là người bị xơ gan. Tử vong cao tới 50% trường hợp. Vì vậy, những người bị bệnh gan mạn tính hoặc giảm miễn dịch cần tránh ăn sò biển sống.

Thuốc ưa dùng là tetracyclin 500mg, uống ngày 4 lần ngay khi nghi ngờ hoặc xác định có nhiễm khuẩn. V.vulnificus cũng nhậy cảm với nhiều kháng sinh như penicillin, ampicillin, chloramphenicol, cephalosporin, quinolon. V. parahaemolyticus và V.aginolyticus sinh được men beta-lactamase nên kháng được penicillin và ampicillin còn với các thuốc khác thì vẫn nhậy cảm.

BỆNH DO CÁC LOÀI CAMPYLOBACTER GÂY RA

Campylobacter là một vi khuẩn hình que gram (-), rất di động và vi ái khí. Có hai loại chính gây bệnh ở người là C.jejuni gây tiêu chảy và C.fetus gây bệnh toàn thân không tiêu chảy. Súc vật lấy sữa (bò, dê) sẽ là ổ chứa vi khuẩn này. Nhiều vụ dịch viêm ruột xảy ra sau khi uống sữa tươi. Viêm dạ dày-ruột do Campylobacter thường có kèm sốt, đau bụng, tiêu chảy phân lỏng nhiều nước hoặc có lẫn máu. Cần phân biệt với lỵ, bệnh do các loại salmonella, viêm ruột do Yersinia entero colitica, và E.coli xâm nhập. Bệnh có thể tự lui, nhưng dùng kháng sinh sẽ làm rút ngắn diễn biến bệnh. Cả erythromycin (250 - 500mg, ngày 4 lần, trong 5 - 7 ngày) và ciprofloxacin (500mg ngày 2 lần, trong 5 - 7 ngày) đều có tác dụng. Trong khi chờ đợi kết quả vi khuẩn và độ nhậy, nên dùng ciprofloxacin vì thuốc có tác dụng cho mọi loại vi khuẩn nghi ngờ trên.

C. fetus gây bệnh toàn thân, thậm chí có thể gây tử vong như nhiễm khuẩn huyết tiên phát, viêm nội tâm mạc, viêm màng não, áp xe khu trú. Đôi khi có thể gây viêm dạ dày - ruột. Người bệnh thường là lớn tuổi, có bệnh lâu ngày hoặc có suy giảm miễn dịch. Ở người nhiễm HIV, hay bị các loại thuộc nhóm campylobacter gây bệnh. Các thuốc thường dùng là gentamicin, chloramphenicol và ceftriaxon. Ciprofloxacin cũng là thuốc nhậy cảm. Khi có biểu hiện bệnh hệ thần kinh trung ương, chloramphenicol và ceftriaxon là các thuốc được dùng vì có khả năng thấm qua hàng rào máu - não.

BỆNH DO BRUCELLA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Khởi bệnh âm ỉ, hay mệt, đau đầu, đau khớp, chán ăn, cáu gắt, ra nhiều mồ hôi.
- Sốt thất thường, chủ yếu về đêm, về sau sốt kéo dài hoặc theo kiểu lăn sóng.
- Nổi hạch nách, hạch cổ; gan lách to.
- Tăng bạch cầu lympho máu, cấy máu (+), hiệu giá phản ứng ngưng kết tăng.

Nhận định chung

Bệnh lây từ súc vật sang người, các vi khuẩn chính gồm: *Brucella abortus* (ở trâu, bò), *B.suis* (ở chó) và *B.melitensis* (ở dê). Thường là bệnh lây sang người qua thịt (công nhân lò mổ), qua rau thai động vật sinh sản (bác sĩ thú y, nông dân đỡ đẻ) hoặc ăn phải sữa hay phomat chưa tiệt trùng. Thời gian ủ bệnh từ vài ngày đến vài tuần. Bệnh có thể trở thành mạn tính. Bệnh rất ít gặp ở Hoa Kỳ, trừ các bang ở miền Trung (do B.suis) và do dân di cư hoặc du lịch từ những nơi có dịch đến (Mexico, Tây Ban Nha, Nam Mỹ).

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu bệnh

Khởi phát thường đột ngột: sốt, rét run, toát mồ hôi nhưng thông thường chỉ khởi phát âm ỉ. Bệnh nhân đến khám sau nhiều tuần có mệt mỏi, sút cân, sốt nhẹ, ra mồ hôi, mệt nhanh dù làm việc nhẹ. Còn có thể có đau đầu,

đau bụng, đau lưng, chán ăn, táo bón và đau khớp. Có thể gặp viêm mào tinh hoàn ở 10% nam giới. Thể mạn tính thường có kiểu sốt làn sóng: từng đợt sốt xen kẽ đợt không sốt. Đôi khi triệu chứng này kéo dài hàng năm với bệnh cảnh liên tục hay từng đợt.

Khám thực thể, triệu chứng thường nghèo nàn. Khoảng 50% các trường hợp là có lách to, gan to thì ít gặp hơn.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Giai đoạn đầu có thể có vi khuẩn trong máu, dịch não tuỷ, nước tiểu hay tuỷ xương. Vì đây là loại mọc chậm, nên môi trường nuôi cấy phải được ủ 21 ngày trước khi cho là âm tính. Trong thể mạn tính, cấy thường (-) nên chẩn đoán chủ yếu dựa vào phản ứng huyết thanh, với hiệu giá ngưng kết trên 1/100. Khi lượng kháng thể quá cao trong máu, có thể gặp phản ứng ngưng kết âm tính giả. Hoà loãng huyết thanh sẽ có phản ứng dương tính.

Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt với các bệnh sốt cấp tính: đặc biệt là cúm, sốt Q, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, sốt bệnh đường ruột do salmonella và bệnh do tularemia. Thể mạn tính cần phân biệt với Hodgkin, lao, nhiễm HIV, sốt rét, nhiễm nấm huyết (histoplasma, coccidioidomyces).

Biến chứng

Các biến chứng chủ yếu là tổn thương xương, khớp như viêm đĩa đệm, viêm khớp mủ (một khớp), viêm nội tâm mạc, viêm não-màng não. Các biến chứng ít gặp là viêm phổi, viêm gan và viêm túi mật.

Điều trị

Nếu dùng một thuốc thì tỷ lệ tái phát có thể lên đến 50% nên người ta thường điều trị phối hợp 2-3 thuốc: hoặc doxycyclin cùng rifampin hay streptomycin hay cả hai, hoặc cotrimoxazol với các thuốc trên trong 21 ngày, với liều như sau: doxycyclin 100-200mg, cotrimoxazol 320mg/1600mg, rifampin 600mg-1200mg, streptomycin 500mg tiêm bắp, chia làm 2 lần hàng ngày. Trong trường hợp có tái phát, viêm tuỷ xương hoặc viêm màng não có thể phải điều trị kéo dài nhiều tháng.

BỆNH DO TULAREMIA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt, đau đầu, buồn nôn, mệt nặng.
- Nốt sần tiến triển thành vết loét ở nơi đường vào.
- Hạch vùng đó to lên.
- Có bệnh sử tiếp xúc với thỏ hay các loài gặm nhấm khác và các loài chân đốt (ve, mò về mùa hè) đốt trong vùng có dịch.
- Cấy dịch tại vết loét, chất hút hạch hoặc máu sẽ có vi khuẩn, hoặc phản ứng huyết thanh dương tính.

Nhận định chung

Đây là bệnh của các loài gặm nhấm hoang dã, đặc biệt là ở thỏ và chuột nước. Vi khuẩn chính là *Francisella (Pasteurella) tularensis*. Người thường bị bệnh do tiếp xúc với mô động vật (đánh bẫy chuột nước, lột da thỏ) hoặc do mò, ve đốt. Nhiễm khuẩn ở người thường là tại chỗ, đôi khi lan rộng, nhưng có thể hoàn toàn không biểu hiện gì. Thời gian ủ bệnh 2-10 ngày.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Sốt, đau đầu và buồn nôn khởi phát đột ngột. Tại chỗ vết thương, nơi đường vào nổi sẩn hồng nhưng nhanh chóng trở thành vết loét. Hạch vùng sưng to, đau và có thể bị mưng mủ. Tổn thương ban đầu có thể ở đầu chi hoặc trong mắt. Viêm phổi xảy ra do vi khuẩn đến từ máu hoặc do hít phải chất có vi khuẩn và có thể lây lan sang người khác qua đường hô hấp. Nếu ăn hoặc uống phải thức ăn, nước uống có chứa vi khuẩn thì có thể có cả triệu chứng viêm dạ dày-ruột, li bì, mê sảng. Hay có lách to, ban trên da, đau khớp và mệt nặng trong mọi thể bệnh.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Vì cần có môi trường đặc biệt để nuôi cấy vi khuẩn từ máu hoặc từ các mô nhiễm khuẩn và vì dễ lây cho nhân viên phòng thí nghiệm, nên người ta dùng phản ứng huyết thanh để chẩn đoán bệnh. Chuẩn độ >1:80 trong phản ứng ngưng kết ở tuần lễ thứ hai hoặc về sau là dương tính.

Chẩn đoán phân biệt

Cần phân biệt bệnh do tularemia với các bệnh do rickettsia và não mô cầu, bệnh mèo cào, bệnh bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, các bệnh do nấm hay do các vi khuẩn khác.

Biến chứng

Có thể gặp viêm màng não, viêm quanh lách, viêm màng ngoài tim, viêm phổi, viêm tuỷ xương do vi khuẩn qua đường máu tới.

Điều trị

Streptomycin 0,5g, tiêm bắp ngày 3-4 lần với tetracyclin 0,5g, ngày 4 lần (hoặc chloramphenicol cùng liều) dùng cho tới khi hết sốt 4-5 ngày.

BỆNH DỊCH HẠCH

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Có tiếp xúc với loài gặm nhấm trong vùng dịch tễ.
- Sốt cao, mệt nặng, đau cơ, phờ phạc xuất hiện đột ngột.
- Viêm hạch bẹn hoặc hạch lách (thể hạch)
- Vãng khuẩn huyết, nhiễm khuẩn huyết hoặc viêm phổi.
- Nhuộm tiêu bản thấy vi khuẩn. Cấy máu hoặc hạch sưng sẽ cho kết quả dương tính.

Nhận định chung

Dịch hạch là bệnh của các loài gặm nhấm hoang dã do vi khuẩn *Yersinia pestis* gây ra. Đây là một loại trực khuẩn gram (-) hình que bắt màu 2 đầu. Bệnh thành dịch ở California, Arizona, Nevada, New Mexico. Bệnh lây sang thú khác hoặc sang người do bị bọ chét đốt hoặc tiếp xúc với thú bị bệnh. Nếu bị thể phổi, bệnh có thể lây lan qua các giọt dịch tiết đường hô hấp. Thời gian ủ bệnh từ 2-10 ngày.

Sau khi từ bọ chét vào cơ thể, vi khuẩn sẽ theo đường bạch huyết đến hạch bạch huyết làm hạch sưng to, rồi có thể theo dòng máu để đến các cơ quan khác. Viêm phổi và viêm màng não thường gây tử vong.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Khởi bệnh đột ngột: sốt cao, mệt nặng, nhịp tim nhanh, đau đầu và đau cơ dữ dội. Bệnh nhân trong tình trạng nặng, có thể thấy mê sảng. Trong thể phổi, bệnh nhân thở nhanh, ho nhiều đờm lẫn máu và tím tái. Có thể thấy dấu hiệu màng não. Có thể tìm thấy sẩn hoặc vết loét nơi đường vào và dấu hiệu viêm bạch mạch. Các hạch cổ, nách, bẹn sưng to, đau và có thể mưng mủ rồi rò ra ngoài. Khi nhiễm khuẩn qua đường máu, bệnh nhân sẽ nhanh chóng bị nhiễm độc và hôn mê, có nốt xuất huyết trên da (dịch hạch đen). Thể có viêm phổi tiên phát chớp nhoáng thường có kèm nhiễm khuẩn máu, đờm lẫn máu và bọt hồng.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Nhuộm gram dịch hút từ các hạch sưng có thể soi thấy trực khuẩn dịch hạch. Cấy dịch hút hạch hoặc máu cũng thấy mọc, nhưng chậm. Trong giai đoạn lui bệnh, phản ứng ngưng kết huyết thanh sẽ dương tính.

Chẩn đoán phân biệt

Thể viêm hạch hay bị nhầm với viêm hạch do tụ cầu hay liên cầu do nhiễm khuẩn đầu chi. Với các bệnh lây truyền theo đường tình dục như u hạt lympho, giang mai, hoặc với bệnh do tularemia. Thể toàn thân dễ nhầm với sốt ruột hay sốt do rickettsia, sốt rất nặng hoặc cúm. Thể phổi và thể màng não dễ nhầm với viêm phổi hay viêm màng não do vi khuẩn.

Phòng bệnh

Có thể dùng thuốc phòng bệnh tạm thời cho người tiếp xúc, nhất là với thể phổi. Tetracyclin 500mg, ngày 1-2 lần, trong 5 ngày là thuốc hay dùng nhất.

Vaccin chống dịch hạch (cả loại vi khuẩn sống và chết) đã được sử dụng từ lâu nhưng hiệu quả chưa được xác định rõ.

Điều trị

Cần điều trị ngay khi có nghi ngờ dịch hạch. Tiêm bắp ngay streptomycin 1g và sau đó cứ 6-8giờ lại tiêm 0,5g, đồng thời uống (hoặc tiêm nếu cần), 2g/ngày tetracyclin. Các biện pháp hồi sức cần thiết trong thể nặng như truyền dịch, thuốc vận mạch. Thở oxy, thở máy cần được áp dụng để cứu sống bệnh nhân. Cần cách ly nghiêm ngặt đối với bệnh nhân thể phổi.

CÁC BỆNH DO LẬU CẦU KHUẨN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Chảy nhiều dịch mủ ở niệu đạo, nhất là ở nam giới, đái buốt, nhuộm tiêu bản có vi khuẩn lậu.
- . Viêm mào tinh, viêm tuyến tiền liệt, viêm quanh niệu đạo và viêm hậu môn ở nam giới.
- . Viêm xuất tiết mủ cổ tử cung ở phụ nữ (nhưng cũng có thể không thấy mủ), nuôi cấy dương tính; viêm âm đạo, viêm vòi trứng và có thể viêm hậu môn.
- . Sốt, nổi ban, viêm khớp, viêm gân-bao hoạt dịch trong thể lan toả.
- . Cấy hoặc nhuộm soi thấy vi khuẩn song cầu nội bào gram (-) từ các dịch tiết niệu đạo, cổ tử cung, họng và trực tràng.

Nhận định chung

Bệnh lậu là bệnh lây được thông báo nhiều nhất ở Hoa Kỳ, với tần số khoảng 2,5 triệu trường hợp mỗi năm. Bệnh gây ra do vi khuẩn Neisseria gonorrhoecae là một song cầu khuẩn Gra (-) thường tìm thấy trong tế bào bạch cầu đa nhân. Bệnh lây qua hoạt động tình dục và hay gặp nhất ở lứa tuổi từ 15 đến 29. Thời gian ủ bệnh từ 2-8 ngày.

Phân loại theo giải phẫu

A. Viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung

Ở nam giới, lúc đầu có đái nóng, và dịch trắng hoặc ngà ở ngay đầu. Vài ba ngày sau, đái đau rõ dần và dịch tiết quy đầu vàng sẫm hơn đặc như kem, nhiều và có thể lẫn máu. Bệnh có thể lui dần, trở thành mạn tính, hoặc lan ra thành viêm tiền liệt tuyến, viêm mào tinh, viêm các tuyến quanh niệu đạo cấp tính, đau. Thể mạn tính biến thành viêm tuyến tiền liệt và chít hẹp niệu đạo. Ở người nam đồng tính luyến ái, hay gặp có viêm trực tràng. Cũng cần tìm các ổ nhiễm khuẩn tiên phát khác như ở họng. Rất hay gặp thể không có triệu chứng, cả ở nam lẫn nữ.

Bệnh lậu ở phụ nữ thường hay có triệu chứng giữa các kỳ kinh. Bệnh nhân có thể bị đái khó, đái buốt, đái rắt và có dịch tiết mủ ở niệu đạo. Viêm âm đạo, viêm cổ tử cung và viêm tuyến Bartolin là rất phổ biến. Bệnh có thể

không biểu hiện triệu chứng và khi khám chỉ thấy hơi tăng dịch âm đạo và viêm nhẹ cổ tử cung, và đây chính là ổ chứa quan trọng. Bệnh có thể tiến triển thành viêm cấp tính tử cung, vòi trứng hoặc viêm mạn vòi trứng dẫn đến sẹo và tắc vòi dẫn đến vô sinh. Hay gặp viêm phần phụ do vi khuẩn yếm khí và chlamydia kèm theo lậu. Viêm trực tràng có thể do vi khuẩn lây lan từ đường sinh dục đến hoặc do giao hợp qua hậu môn.

Nhuộm phiến đàn chất tiết niệu đạo nam trong tuần đầu thường thấy có vi khuẩn lậu trong bạch cầu đa nhân. Xét nghiệm này ở phụ nữ hay âm tính hơn. Nuôi cấy là xét nghiệm cơ bản, nhất là khi nhuộm có âm tính. Cần lấy các bệnh phẩm ở nhiều nơi, kể cả ở họng, cổ tử cung, trực tràng, dịch khớp. Khi không thể nuôi cây ngay được, cần gửi bệnh phẩm trong môi trường vận chuyển như Thayer-Martin hay Transgrow.

b. Thể bệnh lan toả

Có thể gặp biến chứng lan toả vi khuẩn từ nơi khởi đầu theo dòng máu đến các cơ quan. Lậu cầu khuẩn huyết có thể gây sốt thất thường, biểu hiện thay đổi ở da từ dạng ban, sẩn đến mụn mủ hoặc xuất huyết, chủ yếu khu trú ở ngoại vi. Đôi khi có thể gặp viêm nội tâm mạc, viêm màng não do lậu. Viêm khớp và viêm gân-bao hoạt dịch có thể gặp, nhất là ở các khớp gối, cổ chân và cổ tay. Thường chỉ một hoặc đôi khi vài khớp bị khoảng non một nửa trường hợp viêm khớp lậu cầu có thể bị lậu cầu trong dịch khớp.

c. Viêm kết mạc

Đa số là do lậu cầu khuẩn trực tiếp vào mắt. Ở người lớn, thường là do tay bẩn sờ vào bộ phận sinh dục rồi đưa lên mắt. Viêm kết mạc có thể nhanh chóng trở thành viêm mắt toàn thể và hỏng mắt nhanh chóng nếu không điều trị kịp thời. Thường chỉ cần tiêm 1g ceftriaxon.

Chẩn đoán phân biệt

Viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung, viêm âm đạo cần được phân biệt với các bệnh do các vi khuẩn khác truyền qua đường tình dục như: Chlamydia trachomatis, Gardnerella vaginalis, trichomonas, candida... Viêm phần phụ, viêm khớp, viêm hậu môn, biểu hiện khác ở da cũng vậy. Thường là có nhiều loại vi khuẩn gây bệnh cùng một lúc. Bệnh Reiter (viêm niệu đạo, viêm kết mạc và viêm khớp) có thể giống bệnh lậu hoặc cũng xảy ra với bệnh lậu.

Phòng bệnh

Phòng bệnh gồm các biện pháp giáo dục, cơ học và dùng thuốc, chẩn đoán và điều trị sớm. Việc dùng bao cao su đúng cách có thể làm giảm mắc bệnh. Uống các thuốc có tác dụng với vi khuẩn lậu trong 24 giờ đầu sau tiếp xúc có thể làm bệnh không phát triển.

Điều trị

Cần phải điều trị ngay trước khi chưa biết vi khuẩn. Lựa chọn thuốc điều trị phải dựa vào tỷ lệ vi khuẩn kháng penicillin. Số liệu gần đây người ta thấy đa số vi khuẩn lậu cầu có kháng penicillin và tetracyclin, nên penicillin không còn là thuốc đầu tay nữa. Cả bạn tình cũng phải điều trị.

A. Lậu chưa biến chứng

Trong viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung thì thuốc đầu tay là ceftriaxon, 125 mg tiêm bắp. Cũng có thể uống cefixim 400mg hoặc ciprofloxacin 500 mg một liều duy nhất. Dùng spectinomycin 1g tiêm bắp 1 lần duy nhất nếu có dị ứng với penicillin. Amoxicilin nay không dùng nữa do vi khuẩn kháng thuốc. Điều trị ở phụ nữ cũng giống như ở nam giới, nhưng ceftriaxon không nhậy bằng ở nam. Lậu họng cũng điều trị tốt bằng ceftriaxon hoặc cotrimoxazol 9 viên mỗi ngày, dùng trong 5 ngày. Vì hay có đồng nhiễm chlamydia, nên thường phải điều trị đồng thời hoặc tiếp sau bằng erythromycin 500mg, ngày uống 4 lần, dùng trong 7 ngày. Azithromycin 1g uống một liều đồng thời cũng có hiệu quả tốt và đang rất được ưa chuộng khi điều trị ở những người mà độ tuân thủ kém.

B. Điều trị các trường hợp khác

Viêm vòi trứng, viêm tuyến tiền liệt, vãng khuẩn huyết, viêm khớp và các biến chứng khác do vi khuẩn thường nhậy cảm với penicillin. Ở người lớn, thường được điều trị bằng 10 triệu đơn vị penicillin, tiêm tĩnh mạch trong 5 ngày hoặc ceftriaxon 2g, tiêm 1 lần trong 5 ngày. Viêm nội tâm mạc điều trị bằng ceftriaxon 1g, ngày 2 lần, trong thời gian ít nhất là 3 tuần. Viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung sau lậu thường là do chlamydia, nên cần điều trị bằng erythromycin, doxycylin hay azithromycin. Cũng nên làm thêm xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán giang mai.

Viêm tiểu khung cần điều trị bằng cefoxitin 2g, tiêm tĩnh mạch ngày 4 lần hoặc cefotetan 2g tiêm tĩnh mạch ngày 2 lần. Clindamycin, 900mg ngày

uống 3 lần cùng với gentamicin 2mg/kg liều tấn công và 1,5 mg/kg ngày 3 lần sẽ cho kết quả tốt. Cefoxitin 2g tiêm bắp và 1g probenecid uống 1 lần, sau đó 14 ngày dùng doxycyclin liều 100mg ngày 2 lần có tác dụng trong điều trị ngoại trú. Cần điều trị chlamydia đồng thời bằng các thuốc đã nêu trên.

BỆNH HẠ CAM

Hạ cam là một bệnh lây qua đường tình dục do trực khuẩn gram (-) là *Hemopilus ducreyi* gây ra. Tuy nhiên bệnh cũng có thể lây từ bệnh nhân bị bệnh sang nhân viên y tế qua tiếp xúc với vết loét. Thời gian ủ bệnh sẽ là 3-5 ngày.

Tổn thương nơi đường vào lúc đầu là vết sẩn mụn phỏng rồi vỡ ra tạo nên nốt loét đau, mềm có đáy hoại tử và vòng đỏ xung quanh bờ không rõ ràng. Có thể có nhiều vết loét do lây tại chỗ và viêm hạch bẹn. Hạch thường viêm một bên, sưng đau, chắc, kích thước vừa và trên mặt có màu đỏ. Hạch thay đổi kích thước, vỡ ra tự nhiên, ngoài ra còn có sốt, rét run, mệt nặng. Ở phụ nữ có thể không có các biểu hiện bên ngoài. Ngoáy kỹ trên tổn thương và cấy trong môi trường thạch 1% Isovitalex và vancomycin 3mg/ml có H. ducreyi mọc. Bệnh hỗn hợp lây theo đường tình dục (giang mai, herpes simplex và nhiễm HIV) với các vi khuẩn hình chuỳ, xoắn khuẩn và nhiều loại khác có thể gặp ở vết loét. Các biến chứng thường gặp là viêm quy đầu và viêm đầu dương vật. Cần chẩn đoán nốt loét hạ cam với các vết loét bệnh khác, đặc biệt là giang mai, nhưng trong giang mai thường vết loét sạch, không đau, đáy cứng.

Liều duy nhất azithromycin 1g uống hoặc ceftriaxon tiêm bắp 250mg là đủ. Nhiều cách điều trị khác cũng có kết quả tốt, như augementin 500mg, ngày 3 lần, trong 7 ngày; erythromycin 50mg ngày 4 lần, trong 7 ngày hoặc ciprofloxacin 500mg uống ngày 2 lần, trong 3 ngày.

U HẠT VÙNG BẸN

Đây là một bệnh nhiễm khuẩn gây u hạt hậu môn-sinh dục mạn tính, tái phát, do vi khuẩn *Calymmabacterium (Donovania) granulomatis* gây ra. Tế bào đặc trưng cho bệnh, thấy được trong dịch tiết hoặc trong chất nạo mô vùng bị bệnh, có kích thước lớn (25-90 μm), có các túi nội nguyên sinh chứa các vật thể Donovan bắt đầu đậm khi nhuộm Wright.

Thời gian ủ bệnh từ 8 ngày đến 12 tuần. Bệnh khởi phát từ từ kín đáo. Các tổn thương thường xuất hiện ở da hoặc niêm mạc bộ phận sinh dục hoặc vùng hội âm. Đó là những cục thâm nhiễm tương đối ít đau và nhanh chóng bong ra, để lại các vết loét nông, bờ rõ rệt, nền là tổ chức hạt mủn, màu đỏ như thịt bò. Nốt tổn thương lan dần ra xung quanh theo đường kế cận. Bờ phía lan rộng có mép quăn rất đặc trưng của tổ chức hạt. Vùng loét có thể lan rộng lên vùng bụng dưới hoặc xuống đùi. Có thể có một phía lành dần làm sẹo, trong khi phía đối diện lan rộng ra.

Rất hay gặp bội nhiễm bởi các vi khuẩn dạng xoắn hình chuỳ, và vì thế vết loét trở nên đau, có mủ, mùi hôi và cực kỳ khó lành.

Có nhiều cách điều trị. Vì bệnh tiến triển âm ỉ nên thường phải điều trị dài ngày. Có thể dùng erythromycin hoặc tetracyclin 500mg, ngày 4 lần, trong 21 ngày. Ampicillin 500mg ngày uống 4 lần cũng có thể có hiệu quả, nhưng phải điều trị kéo dài, có thể đến 12 tuần.

Vì thường hay bị nhiều bệnh lây truyền qua đường tình dục cùng một lúc, nên cần nuôi cấy các vi khuẩn và xét nghiệm huyết thanh để phát hiện giang mai.

BỆNH DO CÁC LOÀI VI KHUẨN BARTONELLA

Dựa vào cấu trúc tiểu thể của ARN, người ta đã phân nhóm các vi khuẩn α2 proteobacteria mà trước đây gọi là nhóm rochalimaea thành các vi khuẩn có tên Bartonella. Các vi khuẩn này (gồm B.*quintana, B.henselae, B.vinsonii* và *B.elizabethae*) là nguyên nhân của nhiều hội chứng trên lâm sàng.

Bệnh u mạch lan toả do trực khuẩn, là một trong những bệnh quan trọng do vi khuẩn Bartonella gây ra, được mô tả trong chương 15. Sốt chiến hào là bệnh sốt tái phát do rận truyền, tự khỏi do B.quintana gây ra. Bệnh đã từng xảy ra thành đại dịch trong quân đội hoặc trong nhân dân, do bị rận đốt trong thời chiến tranh, và thành dịch nhỏ ở từng vùng rải rác, đặc biệt là ở Trung Mỹ. Người bị bệnh do bị nhiễm phân chấy rận có vi khuẩn vào qua vết đốt ở da. Triệu chứng bệnh xuất hiện đột ngột, sốt kéo dài 3-5 ngày, hết sốt rồi lại tái phát thành nhiều đợt. Bệnh nhân cảm thấy yếu mệt và đau dữ dội sau hố mắt, nhất là đau lưng và chân. Có thể có gan, lách to và ban dạng dát-sẩn. Rất hay gặp thể bệnh không rõ triệu chứng lâm sàng và người lành mang vi khuẩn. Cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh có sốt

khác nhất là các bệnh tự lui như sốt xuất huyết Dengue, bệnh do leptospira, sốt rét, sốt tái phát và bệnh sốt mò. Thường là bệnh tự khỏi ngay cả khi không được điều trị.

BỆNH MÈO CÀO

Đây là bệnh nhiễm khuẩn do *Bartonella henselae* gây ra, gặp chủ yếu ở trẻ em và người trẻ tuổi. Người nhiễm bệnh từ mèo qua vết cào hoặc vết cắn. Vài ngày sau khi bị mèo cào hoặc cắn, tại chỗ đó sẽ nổi ban sẩn hoặc vết loét. Một đến ba tuần sau sẽ xuất hiện sốt, đau đầu, mệt mỏi nặng. Hạch vùng sưng to, đau và có thể mưng mủ. Cần chẩn đoán phân biệt hạch to trong bệnh mèo cào với hạch do ung thư, do lao hay do các bệnh hoa liễu và viêm hạch do vi khuẩn. Chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng. Nuôi cấy vi khuẩn bartonella trong môi trường đặc biệt hoặc sinh thiết có thể ít cần, nhưng cho phép khẳng định chẩn đoán. Bệnh mèo cào thường tự lui, ít khi cần được điều trị đặc hiệu. Đôi khi gây biến chứng viêm não. Có thể bệnh lan toả như u mạch lan toả do trực khuẩn và gan, hay gặp ở người nhiễm HIV. Trên lâm sàng, đây là bệnh cảnh có tăng sinh mạch máu và khác với bệnh mèo cào vì mô bệnh học. Nhưng vi khuẩn *Bartonella quintana* cũng có thể gây bệnh u mạch lan toả do vi khuẩn và viêm nội tâm mạc mà khi cấy vi khuẩn không mọc. Hai thể này đáp ứng tốt với điều trị bằng macrolid hoặc tetracycilin liều thống thường trong 4-8 tuần. Có thể gặp tái phát.

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN KỴ KHÍ

Các vi khuẩn kỵ khí là thành phần bình thường của vi khuẩn chí trong cơ thể người. Các vi khuẩn chủ yếu ở trong khoang miệng (các xoắn khuẩn, prevotella, fusobacteria kỵ khí), ở da (các vi khuẩn dạng bạch hầu kỵ khí), tại ruột già (bacteroid, các liên cầu khuẩn kỵ khí, các clostridium) và tại đường sinh dục nữ (bacteroid, liên cầu kỵ khí, fusobacterium) có thể trở nên gây bệnh khi di chuyển lạc đến một chỗ khác hoặc vào trong các khoang đóng kín của cơ thể.

Một số đặc điểm sau cho phép nghĩ đến nhiễm khuẩn kỵ khí: 1) Đa vi khuẩn, 2) Hay tạo ổ áp xe, 3) Mủ và tổ chức bệnh có mùi hôi, 4) Hay gặp viêm tắc tĩnh mạch nhiễm khuẩn và các ổ di bệnh đòi hỏi chích rạch dẫn lưu. Đại đa số vi khuẩn yếm khí hay gây bệnh, trừ *Bacteroid fragilis*, đều

nhậy với penicillin G. Nhưng lượng kháng sinh đến nơi bị bệnh thường thấp vì có hiện tượng giảm tưới máu vùng bị bệnh, là điều kiện thuận lợi cho vi khuẩn kỵ khí phát triển, 5) Trừ khi nuôi cấy trong điều kiện đặc biệt, còn tuyệt đại đa số trường hợp kết quả nuôi cấy đều âm tính.

Dưới đây sẽ điểm qua các bệnh nhiễm khuẩn chủ yếu do các vi khuẩn kỵ khí gây ra. Điều trị chung cho các bệnh này bao gồm mổ thăm dò ngoại khoa, cắt lọc đủ rộng và dùng kháng sinh.

Bệnh tại đường hô hấp trên

Vi khuẩn *Prevotella melaninogenica* (trước đây được gọi là *Bacteroides melaninogenicus)*, cùng với các xoắn khuẩn kỵ khí, là nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm khuẩn quanh răng. Các vi khuẩn fusobacteria này cùng với peptostreptococci chiếm một tỷ lệ đáng kể trong các bệnh như viêm xoang mạn, áp xe quanh hạnh nhân khẩu cái, viêm tai giữa mạn và viêm xương chũm. Vệ sinh và dẫn lưu thông thoáng cũng quan trọng như dùng kháng sinh. Toàn bộ vi khuẩn kỵ khí ở miệng đều nhậy cảm với penicillin, nhưng gần đây chúng có xu hướng kháng penicillin nhờ sản xuất được men beta-lactamase. Tuy vậy, penicillin vẫn là thuốc đầu tay, với liều từ 1-2 triệu đơn vị tiêm ngày 6 lần, hoặc uống 0,5g ngày 4 lần nếu nhiễm vi khuẩn nhẹ hơn. Khi có dị ứng với penicillin, thì dùng clindamycin 600mg tiêm ngày 3 lần, hoặc uống 300mg ngày 4 lần.

Bệnh tại phổi

Trong trường hợp vệ sinh răng miệng kém hoặc có viêm quanh răng, việc hít phải nước bọt (chứa 10^8 vi khuẩn kỵ khí và nhiều vi khuẩn ái khí trong 1ml) có thể gây viêm phổi hoại tử, áp xe phổi và viêm mủ màng phổi. Dù trong các bệnh này bao giờ cũng là do đa vi khuẩn nhưng thường thì các vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt là *P.melaninogenica, fusobacteria* và *peptostreptococci* là phổ biến nhất. Đa số các trường hợp viêm phổi này đều chỉ cần điều trị bằng kháng sinh. Chỉ khi có ứ mủ màng phổi mới cần dẫn lưu mủ qua thành ngực.

Penicillin vẫn là thuốc đầu tay trong điều trị viêm phổi do vi khuẩn kỵ khí, nhưng đã có đến 25% kháng penicillin, nhất là khi có các vi khuẩn là B.fragilis và P. melaninogenica. Clindamycin hiệu quả cao hơn penicillin trong viêm phổi kỵ khí, với liều 600mg tiêm tĩnh mạch một lần rồi chuyển sang uống 300mg ngày 3-4 lần. Cũng có thể dùng penicillin 2 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch ngày 6 lần rồi chuyển sang uống amoxicillin 500mg ngày 3 lần. Các thuốc thuộc nhóm cefalosporin thế hệ 2 như cefoxitin, cefotetan và

cefmetazol nhậy cảm với các vi khuẩn yếm khí, ngay cả khi chúng kháng penicillin. Chloramphenicol cũng hiệu quả, nhưng ít được dùng vì có nhiều thuốc khác hiệu quả cao.

Bệnh tại hệ thần kinh trung ương

Vi khuẩn kỵ khí là nguyên nhân phổ biến trong áp xe não, ứ mủ dưới màng cứng và viêm tắc tĩnh mạch nhiễm khuẩn tại hệ thần kinh trung ương. Vi khuẩn có thể tiến đến hệ thần kinh trung ương theo đường lan trực tiếp từ viêm xoang, viêm tai; viêm xương chũm; hoặc qua đường máu trong trường hợp có viêm phổi mạn tính. Kháng sinh như penicillin 20 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch phối hợp với metronidazol 750mg, đường tĩnh mạch ngày 3 lần là biện pháp điều trị bổ trợ quan trọng cùng với việc mổ dẫn lưu ổ áp xe. Một số trường hợp có nhiều ổ áp xe nhỏ trong não, có thể chỉ cần điều trị bằng kháng sinh đơn thuần trong 6-8 tuần mà không cần mổ dẫn lưu.

Nhiễm khuẩn trong ổ bụng

Ở đại tràng, cơ thể có đến 10^{11} vi khuẩn kỵ khí trong 1g phân, mà chủ yếu là *B.fragilis, clostridium* và *peptostreptococci*. Các vi khuẩn này là nguyên nhân lớn của các trường hợp áp xe trong ổ bụng do chấn thương đại tràng, viêm túi thừa và áp xe quanh trực tràng, cũng như trong áp xe gan, viêm túi mật (thường 2 trường hợp sau có thêm các trực khuẩn ái khí dạng coli). Clostridium cũng có thể gây viêm thành túi mật. Vi khuẩn gây bệnh thông thường là các vi khuẩn kỵ khí, trực khuẩn gram (-) ái khí và đôi khi có cả cầu khuẩn ruột. Điều trị cần chống cả 2 loại vi khuẩn kỵ khí và ái khí. Có thể phải dùng nhiều kháng sinh phối hợp. Các kháng sinh tác dụng tốt chống B. fragilis gồm metronidazol, chloramphenicol, imipenem, ampicillin - sulbactam và ticarcillin-acid clavulanic. Cefoxitin, cefotetan và clindamycin có tác dụng tốt trong 80-90% trường hợp nhưng các thuốc thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 3 tác dụng kém (chỉ có tác dụng với 50% chủng vi khuẩn). Bảng 16-5 tóm tắt các liệu pháp kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn vừa và tương đối nặng (bệnh nhân có huyết động ổn định, có thể dẫn lưu ổ mủ được, chỉ số APACHE thấp, không có suy đa tạng), và khi nhiễm khuẩn nặng (trừ khi bệnh nhân bị viêm phúc mạc toàn thể, ổ áp xe lớn hoặc có nhiều ổ, huyết động không ổn định), đặc biệt nếu có nghi ngờ kháng thuốc. Ngoài ra cũng trình bày thêm liệu pháp kháng sinh đường uống trong trường hợp bệnh nhân uống được.

Bảng 16-5. Điều trị các bệnh nhiễm khuẩn kỵ khí trong ổ bụng

Đường uống:

Ciprofloxacin 750mg, uống ngày 2 lần cùng metronidazol 500mg, ngày 3 lần.

Đường tiêm tĩnh mạch

Khi nhiễm khuẩn vừa và tương đối nặng:

Ticarcillin/acid clavulanic 3g/0,1g ngày tiêm 4 lần, hoặc

Cefotetan 2g ngày 2 lần, hoặc

Clindamycin 600mg ngày 3 lần hay metronidazol 500mg ngày 3 lần cộng với gentamicin 5mg/kg/ngày.

Khi nhiễm khuẩn nặng:

Imipenem 0,5g, ngày 3-4 lần hoặc ceftriaxon 1g, ngày 1 lần cộng với clindamycin 600mg ngày 3 lần hoặc metronidazol 500mg ngày 3 lần.

Nhiễm khuẩn tiểu khung và đường sinh dục phụ nữ

Vi khuẩn chí thông thường ở âm đạo và cổ tử cung gồm nhiều loại như: *bacteroides, peptostreptococci, liên cầu nhóm B, lactobacilli,* các vi khuẩn dạng *coli*; và đôi khi só cả clostridium và các xoắn khuẩn. Các vi khuẩn này có thể gây viêm đường sinh dục và lan rộng ra từ đấy.

Dù các nguyên nhân chủ yếu của viêm vòi trứng là vi khuẩn lậu và các chlamydia, nhưng đa số các trường hợp áp xe vòi trứng-buồng trứng và tiểu khung thường có vai trò của vi khuẩn kỵ khí. Nhiễm khuẩn sau sinh thường do liên cầu ái khí hoặc tụ cầu, nhưng vẫn thường tìm thấy vi khuẩn kỵ khí, và trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng sau đẻ hay sau nạo thai, thường có vai trô của clostridium và bacteroides. Tỷ lệ tử vong cao và điều trị thường đòi hỏi các kháng sinh có tác dụng cả với vi khuẩn kỵ khí háy ái khí dạng coli (xem bảng trên). Cần dẫn lưu ổ áp xe hay cắt tử cung sớm.

Vãng khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc

Vi khuẩn kỵ khí trong máu thường có nguồn gốc từ đường tiêu hoá, khoang miệng, loét do nằm lâu, hoặc từ đường sinh dục nữ. Viêm nội tâm mạc do các liên cầu kỵ khí và bán kỵ khí hoặc bacteroides nguồn gốc từ các nơi tương tự vãng khuẩn huyết và đa số trường hợp có thể điều trị có hiệu quả bằng penicillin G, 20 triệu đơn vị mỗi ngày. Nhưng viêm nội tâm mạc do các vi khuẩn kỵ khí khác cần điều trị theo kết quả kháng sinh đồ. Đôi khi các vi khuẩn kỵ khí như corynebacteria (hay propionibacterium), clostridium và bacteroides cũng có thể gây viêm nội tâm mạc.

Nhiễm khuẩn da và phần mềm

Nhiễm khuẩn kỵ khí ở da và mô mềm thường gặp sau chấn thương khi cung cấp máu cho mô không đầy đủ hoặc sau phẫu thuật và hay gặp nhất ở những nơi dễ bị nhiễm bẩn nhất do các vi khuẩn chí từ phân hoặc từ miệng. Thường có thể gặp hoại tử mô tiến triển và có mùi thối. Có nhiều thuật ngữ khác nhau đã được dùng để phân loại các nhiễm khuẩn này như: hoại tử nhanh do vi khuẩn, viêm mô tế bào hoại tử nhanh, viêm cân hoại tử và viêm mô tế bào lạo xạo không do clostridium. Dù có chút ít khác về vi khuẩn học trong từng bệnh, nhưng trên lâm sàng thường khó phân biệt các thể với nhau. Tất cả đều do hỗn hợp vi khuẩn kỵ khí và yếm khí gây nên và thường là phải cắt lọc ngoại khoa rộng rãi để cứu bệnh nhân. Bao giờ cũng phải hội chẩn ngoại khoa.

Các kháng sinh phổ rộng chống được cả các loại vi khuẩn kỵ khí và ái khí gram (-) và gram (+) như: vancomycin cộng metronidazol và gentamicin hoặc tobramycin, cần được chỉ định ngay ban đầu và sau đó điều chỉnh theo kết quả vi khuẩn học (bảng 20-2). Cần duy trì kháng sinh đến 1 tuần sau khi kiểm soát được tổn thương phá huỷ tiến triển và bờ vết thương hết biểu hiện viêm.

CÁC BỆNH DO NẤM ACTINOMYCES

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Có tiền sử nhiễm khuẩn răng hay chấn thương bụng gần đây.
- Viêm phổi mạn tính hay các ổ áp xe âm ỉ vùng mặt cổ hay trong ổ bụng.
- Có sự tạo đường xoang.

Nhận định chung

Nấm Actinomyces israelii và các loại actinomyces khác là thành phần của vi khuẩn chí bình thường ở miệng và hốc hạnh nhân khẩu cái. Đây là các vi khuẩn dạng sợi phân nhánh gram (+) kỵ khí, có đường kính khoảng 1μm và có thể phân chia thành dạng trực khuẩn. Khi vào trong các mô của vết thương và có mặt các vi khuẩn kỵ khí khác, các actinomyces này trở nên gây bệnh. Đa số trường hợp nhiễm khuẩn này nằm ở khu vực mặt-cổ (khoảng 60%), đặc biệt hay gặp sau khi nhổ răng hoặc có chấn thương nào đó. Cũng có thể gặp tổn thương tại đường tiêu hoá hay ở phổi do nuốt hoặc hít phải chất dịch từ miệng xuống.

Biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

1. Nhiễm nấm actinomyces vùng mặt-cổ

Bệnh phát triển chậm, vùng tổn thương trở nên cứng, da phía trên vùng tổn thương màu hơi đỏ hoặc tím. Có thể áp xe rò ra ngoài kéo dài. Có thể tìm thấy từng đám vi khuẩn dạng sợi giống như các hạt sulfur trong mủ. Thường không đau, trừ khi có bội nhiễm. Khi có cứng hàm chứng tỏ đã có tổn thương cơ cắn. Chụp X quang có thể thấy xương bị tổn thương.

2. Nhiễm nấm actinomyces lồng ngực

Tổn thương ở phổi bắt đầu bằng sốt, ho nhiều đờm, ra nhiều mồ hôi ban đêm và sụt cân. Có thể có đau thành ngực do viêm màng phổi. Có thể hình thành nhiều xoang lan đến thành ngực, đến tim hoặc khoang màng bụng. Xương sườn có thể bị tổn thương. Chụp X quang phổi có thể thấy nhiều vùng đông đặc và hay gặp tràn dịch màng phổi. Bệnh lý ở ngực hoặc mặt-cổ có thể lan lên hệ thần kinh trung ương gây áp xe não hoặc viêm màng não.

3. Nhiễm nấm actinomyces ở ổ bụng

Thường gây đau vùng hồi-manh tràng, sốt thành cơ có ớn lạnh, nôn, sụt cân nên thậm chí bị nhầm với bệnh Crohn. Có thể sờ thấy khối bờ không đều. Dùng dụng cụ tránh thai lâu ngày có thể gây viêm nhiễm vùng tiểu khung do actinomyces. Đôi khi có thể có hiện tượng dẫn lưu xoang ra ngoài gây rò. Chụp CT có thể thấy khối viêm, đôi khi thấy lan rộng đến xương.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Xét nghiệm mủ có thể thấy vi khuẩn gram (+) kỵ khí dạng sợi rải rác hoặc dạng hạt. Cần nuôi cấy trong môi trường kỵ khí để phân biệt với nocardia vì cách điều trị không giống nhau.

Điều trị

Thuốc đầu tay là penicillin G. Thường dùng 10-20 triệu đơn vị mỗi ngày, kéo dài từ 2-4 tuần bằng đường tiêm rồi sau đó chuyển sang uống 500mg penicillin V ngày 4 lần.

Các sulfamid như sulfamethoxazol có thể dùng điều trị với tổng liều hàng ngày là 2-4g. Đáp ứng với điều trị thường chậm. Cần điều trị kéo dài nhiều

tuần, thậm chí nhiều tháng sau khi hết các biểu hiện lâm sàng để đảm bảo không tái phát. Đôi khi cần mổ dẫn lưu hoặc cắt lọc rộng rãi.

Tiên lượng thường tốt khi được điều trị bằng penicillin và cắt lọc dẫn lưu. Tuy nhiên, do khó khăn về chẩn đoán, nên nhiều khi tổn thương lan rộng phá huỷ tổ chức nhiều trước khi có chẩn đoán chính xác bệnh.

BỆNH DO NOCARDIA

Nocardia asteroides và *N. brasiliensis* là các vi khuẩn từ đất, có dạng sợi và ái khí, gây bệnh phổi và bệnh toàn thân. Bệnh lý phế quản-phổi có trước (như bệnh protein phế nang) tạo điều kiện cho vi khuẩn cư trú nhưng thường không gây bệnh, trừ khi bệnh nhân được điều trị bằng corticoid đường toàn thân hoặc dùng thuốc ức chế miễn dịch khác.

Bệnh lý ở phổi thường khởi phát bằng cơn mệt thiu, sốt, sụt cân, ra mồ hôi đêm. Ho nhiều đờm mủ là dấu hiệu chủ yếu. X quang phổi có thể thấy hình ảnh thâm nhiễm phổi và tràn dịch màng phổi. Tổn thương có thể lan qua thành ngực tới tận xương sườn.

Bệnh có thể khuếch tán đến bất cứ bộ phận nào trong cơ thể. Áp xe não và các cục dưới da là hay gặp nhất, nhưng chỉ gặp ở người bị suy giảm miễn dịch.

N. asteroides thường có dạng mảnh sinh nhánh, gram (+) có thể bắt màu nhẹ khi nhuộm acid nhanh nên đôi khi làm chẩn đoán nhầm là lao. Cần nuôi cấy để xác định vi khuẩn.

Điều trị thường bằng tiêm tĩnh mạch trimethoprim-sulfamethoxazol sau đó chuyển sang uống, liều 1 viên 960mg, ngày 2 lần. Có thể mở dẫn lưu hoặc cắt lọc.

Đáp ứng điều trị thường chậm. Liệu trình kéo dài ít nhất là 6 tháng. Tiên lượng thể hệ thống xấu nếu chẩn đoán và điều trị muộn.

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN DO MYCOBACTERIA

CÁC BỆNH DO MYCOBACTERIA KHÔNG ĐIỂN HÌNH, KHÔNG PHẢI LÀ LAO

Khoảng 10% trường hợp nhiễm khuẩn do mycobacteria trên lâm sàng là do nhóm không điển hình mà không do vi khuẩn lao điển hình (*Mycobacterium tuberculosis*). Loại này hay gặp nhất ở người nhiễm HIV giai đoạn tiến

triển. Nhóm này có những đặc điểm sinh học riêng, có mặt trong môi trường ở khắp mọi nơi, không lây từ người qua người và thường thấy kháng thuốc chống lao.

Nhiễm khuẩn lan rộng do *M. avium*

Mycobacterium avium có thể cư trú mà không gây triệu chứng, hoặc gây ra nhiều dạng bệnh khác nhau, từ tổn thương dạng đồng xu đến viêm phế quản ở người có bệnh phổi mạn tính, và cả bệnh phổi xâm lấn, thường là dạng hang ở bệnh nhân có bệnh phổi từ trước. Loại vi khuẩn này là nguyên nhân phổ biến của thể lan toả ở người nhiễm HIV giai đoạn muộn, khi tế bào CD4 <50-100/mm^3. Triệu chứng chủ yếu là sốt dai dẳng và sút cân. Vi khuẩn có thể cấy được từ nhiều nơi trong cơ thể như máu, gan, hạch, tuỷ xương. Cấy máu thường hay được dùng nhất để chẩn đoán và có độ nhậy cao tới 98%.

Các thuốc có tác dụng trong điều trị là rifabutin, azithromycin, clarithromycin, và ethambutol. Amikacin và ciprofloxacin có tác dụng trên thí nghiệm nhưng số liệu về lâm sàng còn chưa đủ để kết luận. Không được dùng liệu pháp một thuốc vì vi khuẩn kháng thuốc rất nhanh. Clarithromycin 500mg uống ngày 2 lần cùng ethambutol 15mg/kg, ngày uống 1 lần, có thể cả rifabutin 300mg, uống 1 lần hàng ngày là cách điều trị hay dùng nhất. Có thể dùng azithromycin 500mg uống 1 lần thay cho clarithromycin. Còn chưa đủ lượng thông tin để có khuyến nghị cách điều trị thứ 2 khi bệnh nhân không chịu được macrolid hoặc vi khuẩn kháng macrolid, nhưng vẫn phối hợp 2-3 thuốc trong điều trị.

Nhiều thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy hoá trị liệu dự phòng có thể kéo dài thời gian sống của bệnh nhân nhiễm HIV số lượng CD4 <50mm^3. Cần phòng suốt đời. Dù chưa có nhiều số liệu, nhưng có lẽ có thể ngừng điều trị dự phòng nếu bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị bằng các thuốc kháng virus và có CD4 tăng lên > 50-100/mm^3 một cách thường xuyên. Có thể dùng một thuốc như clarithromycin 500mg hàng ngày, hoặc azithromycin 1200 mg hàng tuần; hay rifabutin 300 mg hàng ngày, nhưng clarithromycin và azithromycin tác dụng tốt hơn rifabutin nên hay được dùng hơn. Nếu đang điều trị dự phòng bằng macrolid mà bệnh vẫn lan rộng thì cần xem xét khả năng kháng thuốc và thường là phải phối hợp thêm rifabutin hoặc ethambutol, dù chưa thể nói thuốc nào hiệu quả hơn. Việc ngừng hay tiếp tục dùng macrolid vẫn còn đang được bàn cãi.

Nhiễm khuẩn tại phổi

Vi khuẩn M. avium gây viêm nhiễm mạn tính tại phổi tiến triển chậm ở người bị một bệnh phổi từ trước, giống lao ở người có tình trạng miễn dịch bình thường.

Điều trị nhiễm khuẩn này hoàn toàn dựa vào kinh nghiệm và phải phối hợp nhiều thuốc. Thường dùng rifampin 600mg hàng ngày phối hợp với ethambutol từ 15-25mg/kg/ngày và streptomycin tiêm bắp 1g, 3-5 lần mỗi tuần, trong thời gian 4-6 tháng. Vai trò của rifabutin, fluoroquinolon và macrolid là chưa rõ, nhưng dựa vào kết quả điều trị ở người bị suy giảm miễn dịch thì có thể suy ra là chúng có tác dụng hơn các thuốc vừa nêu trên, đặc biệt là clarithomycin.

Mycobacterium kansasii có thể gây bệnh giống lao trên lâm sàng, nhưng bệnh tiến triển chậm hơn. Đa số gặp ở người có bệnh phổi từ trước, nhưng có đến 40% bệnh nhân không có bệnh phổi trước. Về vi khuẩn học, M. kansasii tương đối giống vi khuẩn lao, cả về tính nhậy cảm với các thuốc. Vì vậy thường điều trị bằng rifampin-ethambutol - isoniazid trong hai năm (hoặc một năm kể từ khi xét nghiệm đờm âm tính). Một số loại ít gây bệnh ở phổi hơn, như *M. xenopi; M. szulgai, M. gordonae.* Tính nhậy cảm với thuốc của chúng rất thay đổi, nên việc điều trị thường phải dựa vào kết quả xét nghiệm kháng sinh đồ. *M. fortuitum* và *M. chelonei* cũng có thể gây viêm phổi.

Viêm hạch (bệnh tràng nhạc)

Đa số tràng nhạc ở người lớn là do vi khuẩn lao và có thể là một biểu hiện của bệnh lan toả. Ở trẻ em, đa số viêm hạch là do các chủng không điển hình, trong đó hay gặp nhất là M. scrofulaceum và MAC, còn các vi khuẩn khác ít gặp hơn. Khác với bệnh do vi khuẩn lao điển hình cần điều trị 9 tháng bằng thuốc, ở đây có thể điều trị bằng cắt bỏ hạch mà không cần dùng thuốc chống lao.

Viêm da và mô mềm

Viêm da và mô mềm như áp xe, viêm khớp, viêm tuỷ xương có thể do vi khuẩn đến trực tiếp hoặc qua đường máu hay khi phẫu thuật. M. chelonei và M.fortuitum là hay gặp nhất. Đa số gặp ở đầu chi, lúc đầu dưới dạng cục rồi thành áp xe và vết loét. Vi khuẩn thường kháng với các thuốc chống lao thông dụng nhưng lại có thể nhậy với các loại khác như erythromycin, doxycyclin, amikacin, cefoxitin, sulfamid, imipenem và ciprofloxacin. Thường

phối hợp thuốc với cắt lọc. Lúc đầu dùng đường tiêm vài tuần rồi chuyển sang uống các thuốc mà vi khuẩn không kháng. Thời gian điều trị cần kéo dài nhiều tháng kể từ khi tổn thương đã lành.

Nhiễm khuẩn do M. marinum (u hạt bể bơi) thường bắt đầu bằng một nốt ở da sau khi tắm nước bể bơi không được khử trùng bằng chlorin. Tổn thương đáp ứng với điều trị bằng doxycyclin, minocyclin và co-trimoxazol.

M.ulcerans gây loét Buruli chủ yếu gặp ở châu Phi, châu Úc và gây các vết loét rộng. Điều trị bằng cắt lọc và ghép da.

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn lao (Mycobacterium tuberculosis)

Từ năm 1986, số trường hợp bị lao tăng lên, chủ yếu là do tăng nhanh đối tượng nhiễm HIV. So với nguy cơ nhiễm lao ở người có khả năng miễn dịch bình thường là 10% trong suốt cả đời, thì ở người nhiễm HIV là 7% mỗi năm do nhiễm M. tuberculosis. Sự tăng nguy cơ bị bệnh và tăng nguy cơ kháng thuốc ở người nhiễm HIV là do chưa đánh giá hết tầm quan trọng của việc phát hiện và điều trị sớm. Vì vậy, cần xem xét lại các nguyên tắc điều trị thuốc chống lao, những chế độ điều trị hiệu quả và các thuốc chống lao hiện nay.

Cân nhắc điều trị

A. Trị liệu ban đầu

Người đang nghi ngờ hoặc đã khẳng định là bị lao hoạt tính phải được điều trị tối thiểu là 2 loại thuốc mà vi khuẩn nhậy cảm. Chế độ dùng một loại thuốc nói chung là vô hiệu, và trên 70% là xuất hiện các chủng biến dị kháng thuốc với tỷ lệ một phần triệu vi khuẩn. Vì thường có từ 10 triệu đến 1 tỷ vi khuẩn tại vùng bị bệnh, nên khi mới bắt đầu điều trị, đã có một số vi khuẩn biến dị và kháng thuốc. Khi dùng hai loại thuốc điều trị có cơ chế hoạt động khác nhau, sẽ chỉ có 1 vi khuẩn trong số 10^{12} là kháng thuốc.

Vì khi bắt đầu điều trị thường chưa có kết quả kháng sinh đồ, nên thường phải dựa vào độ mạnh của thuốc hoặc số liệu về tỷ lệ kháng thuốc trong cộng đồng hoặc trong quần thể bệnh nhân. Isoniazid và rifampin là 2 thuốc chống lao mạnh nhất và thường là trên 98% vi khuẩn còn nhậy cảm lúc chẩn đoán được bệnh, nên thường bắt đầu điều trị bằng 2 thuốc này cho đến khi có kết quả kháng sinh đồ. Việc dùng 3 hoặc 4 thuốc chỉ dành cho những bệnh nhân có một hay nhiều nguy cơ kháng thuốc như đã dùng thuốc chống

lao trước đó, không điều trị đủ thời gian hoặc không tuân thủ đúng liều điều trị, bệnh nhân hoặc người thân đến từ những vùng có tỷ lệ kháng tiên phát cao > 5% (Trung Quốc, Philippin, Đông Nam Á, Haiti).

Do có nhiều vụ dịch do vi khuẩn lao kháng thuốc gần đây ở những người nhiễm HIV ở Miami và New York, nên đã có những khuyến cáo mới cho việc điều trị ban đầu cho người nghi bị lao. Trong khi chờ đợi kết quả độ nhậy của vi khuẩn, cần điều trị bằng uống 4 loại thuốc: izoniazid (INH) 300mg, rifampin 600mg, pyrazinamid 25mg/kg và ethambutol 15mg/kg uống một lần trong ngày, và có thể điều chỉnh theo như gợi ý trong bảng 16-6. Ví dụ khi 1 bệnh nhân bị tái phát hoặc không đáp ứng với 1 liệu pháp nào đó, cần dùng 2 loại thuốc mà trước đó chưa bao giờ dùng. Nếu một chủng kháng với một thuốc nào đó, cần thay bằng một thuốc mà chắc chắn là vi khuẩn này chưa kháng. Bao giờ cũng phải theo nguyên tắc thay 2 thuốc mới mỗi khi thất bại một liệu trình nào đó. Ngoài ra, việc chọn thuốc nào cũng còn tuỳ thuộc vào độc tính của thuốc và khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Bảng 16-6. Thuốc chống lao theo thứ tự tác dụng và liều thông thường

Thuốc	Liều hàng ngày và đường dùng
Các thuốc chủ yếu:	
Isoniazid	300mg uống hoặc tiêm bắp
Rifampin	600mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch
Ethambutol	15-25mg/kg, uống
Pyrazinamid	25mg/kg, uống
Steptomycin	15mg/kg, tiêm bắp.
Các thuốc thứ yếu:	
Amikacin	15mg/kg, tiêm bắp
Capreomycin	15mg/kg, tiêm bắp
Ethionamid	0,5-1g, uống
Cycloserin	0,5-1g, uống
Ofloxacin	600 - 800mg/ngày, uống
Ciprofloxacin	750mg, uống ngày 2 lần

B. Điều trị chính thức

Giả thiết là đang dùng chế độ 4 thuốc nêu trên và vi khuẩn nhậy cảm với thuốc, thì có thể cắt ethambutol và tiếp tục dùng 3 thuốc còn lại trong 2 tháng, lúc đó ngừng pyrazinamid và tiếp tục điều trị bằng 2 thuốc (isoniazid và rifampin) thêm 4 tháng nữa để đủ liệu trình 6 tháng. Nếu không dùng

pyrazinamid trong 2 tháng đầu, cần dùng 2 thuốc isoniazid và rifampin đủ 9 tháng. Nếu là dùng các thuốc khác do độc hay do kháng của các thuốc chính trên, liệu trình thường là phải kéo dài hơn (bảng 16-7).

Bảng 16-7. Thời gian tối thiểu khuyến cáo cho điều trị lao

Chế độ điều trị	Thời gian (tháng)
Isoniazid + rifampin + pyrazinamid*	6
Isoniazid + rifampin	9
Rifampin + ethambutol	12
Isoniazid + ethambutol	18-24

** Pyrazinamid dùng trong 2 tháng đầu*

Các chế độ điều trị lao phổi hoạt động cũng có hiệu quả đối với các thể lao ngoài phổi. Tuy vậy, một số tác giả khuyên nên dùng liệu trình dài hơn (12 tháng thay vì 6-9 tháng nếu dùng isoniazid và rafampin) cho thể ngoài phổi như lao màng não, lao xương, lao khớp là những thể bệnh mà thuốc khó thâm nhập vào nơi bị bệnh. Ở người nhiễm HIV, tỷ lệ thất bại đối với chế độ isoniazid + rifampin + pyrazinamid cao hơn ở người không nhiễm HIV, và điều trị 6 tháng thường xảy ra khi CD4<50 mm^3. Nhưng vì điều trị mạnh hơn cùng với việc không kéo dài thêm đời sống của bệnh nhân này, nên vẫn chỉ dùng chế độ như bệnh nhân khác.

Tiên lượng và theo dõi bệnh

Cần theo dõi hiệu quả điều trị bằng lâm sàng, và nếu có điều kiện thì cả bằng vi khuẩn học. Giảm số lượng trực khuẩn lao trên tiêu bản nhuộm đờm trong quá trình điều trị là một chỉ số đáng tin cậy về việc đáp ứng tốt với điều trị. Đa số bệnh nhân theo chế độ điều trị 4 loại thuốc sẽ sạch vi khuẩn sau 3 tháng. Nếu xét nghiệm đờm vẫn dương tính thì cần nghĩ đến việc không tuân thủ điều trị và cần tăng cường kiểm soát dùng thuốc hàng ngày. Nếu chắc chắn không phải do thiếu tuân thủ, thì cần nghĩ đến khả năng kháng thuốc của vi khuẩn và cần xử trí như đã nêu trên.

Thời gian để có thể nói là điều trị không hiệu quả kể từ khi bắt đầu điều trị chưa được xác định rõ rệt. Khi cả 3 lần xét nghiệm đờm lấy ở 3 ngày khác nhau đều có kết quả âm tính là một chỉ số tin cậy cho việc hết lây cho người khác.

Điều trị dự phòng

Khi một người có phản ứng bì dương tính, uống 300mg isoniazid hàng ngày trong 6 tháng (12 tháng cho người nhiễm HIV hoặc có suy giảm miễn dịch do nguyên nhân khác) sẽ có hiệu quả trong 80% trường hợp phòng bệnh lao hoạt động. Test bì coi là dương tính khi ≥ 10mm đường kính nốt sần đọc sau 48-72 giờ kể từ khi tiêm trong da 0,1ml kháng nguyên tuberculin. Đối với người nhiễm HIV và người tiếp xúc với bệnh nhân lao phổi hoạt động thì ngưỡng dương tính là ≥ 5mm. Khi test bì (+), cần dự phòng bằng isoniazid cho người dưới 35 tuổi, và cho tất cả những người thân cận trong gia đình của người bị bệnh lao hoạt động, cho người nhiễm HIV và cho tất cả những người có phản ứng bì trong vòng 2 năm trước đây âm tính nay chuyển sang dương tính, bất kể già hay trẻ.

Để có thêm thông tin và lời khuyên liên quan đến phản ứng bì và điều trị dự phòng, xin tham khảo thêm khuyến cáo của Hội bệnh lý lồng ngực Hoa Kỳ.

VIÊM MÀNG NÃO DO LAO

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Vật vã kích thích tăng dần, chán ăn.
- Đau đầu; nôn và co giật là hay gặp.
- Tổn thương các dây thần kinh sọ rất điển hình.
- Tìm thấy ổ lao ở nơi khác.
- Dịch não tuỷ: tăng bạch cầu lympho, giảm đường và tăng protein.

Nhận định chung

Viêm màng não lao là do vỡ u lao tại màng não do vi khuẩn từ ổ lao ở phổi hoặc do lao kê.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khởi phát bệnh thường từ từ với các biểu hiện như kích thích, vật vã, chán ăn và sốt rồi đến đau đầu, nôn, co giật và hôn mê. Ở bệnh nhân lớn

hơn, triệu chứng chủ yếu ban đầu là đau đầu và thay đổi hành vi. Cứng gáy và liệt dây thần kinh sọ xuất hiện khi bệnh tiến triển. Có tiền sử lao hoặc có biểu hiện lao ở một nơi khác gặp trong 75% trường hợp.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Dịch não tuỷ thường ánh vàng, áp lực tăng, thường có từ 100 đến 500 tế bào/mm^3 (bạch cầu hạt trung tính lúc đầu, bạch cầu lympho về sau), đường giảm và tăng protein. Nhuộm acid nhanhdịch não tuỷ thường là âm tính, cấy cũng cho kết quả âm tính trong 15-25% trường hợp. X quang phổi có thể thấy hình ảnh lao, nhưng cũng có thể bình thường.

Chẩn đoán phân biệt

Có thể lẫn lộn với bất cứ viêm màng não nào khác. Tuy nhiên, bệnh khởi phát từ từ, với sự thay đổi của dịch não tuỷ có tăng bạch cầu lympho và có biểu hiện lao ở nơi khác cho phép chẩn đoán lao màng não. Phản ứng bì thường dương tính, dù có thể gặp âm tính ở một tỷ lệ nhất định.

Cũng cần phân biệt với viêm màng não do nấm, và viêm màng não u hạt khác, giang mai, bệnh ác tính có tổn thương viêm màng não.

Biến chứng

Bao gồm hội chứng não mạn tính, co giật, liệt dây thần kinh sọ, đột quỵ và não úng thuỷ do tắc nghẽn lưu thông dịch não tuỷ. Nguồn gốc các biến chứng này là do tổn thương viêm xuất tiết nặng vùng màng não và động mạch nền sọ.

Điều trị

Điều trị sớm ngay từ lúc mới nghĩ nhiều đến bệnh là cơ bản để cứu sống bệnh nhân và hạn chế di chứng. Ngay cả khi cấy cho kết quả âm tính cũng cần điều trị đủ liệu trình nếu lâm sàng có dấu hiệu gợi ý là viêm màng não. Chế độ điều trị cũng giống như trong lao phổi. Isoniazid, rifampin, pyrazinamid thấm tốt vào dịch não tuỷ. Ethambutol ngấm không tốt vào dịch não tuỷ, nhưng cũng đủ nồng độ điều trị, nên thường vẫn dùng trong lao màng não. Các aminosid thấm kém hơn. Nếu chế độ điều trị không có cả isoniazid và rifampin thì thường kém chắc chắn hơn nên phải điều trị lâu hơn.

Một số tác giả khuyên nên dùng thêm corticoid cho những bệnh nhân có dấu hiệu khu trú hoặc hư biến trí giác. Có thể dùng dexamethason 0,15mg ngày 4 lần, trong 1-2 tuần, rồi giảm dần và cắt sau 4 tuần.

BỆNH PHONG

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tổn thương da kiểu ban nhợt, vô cảm, hoặc nốt hay hồng ban.
- Sưng to dây thần kinh nông và vô cảm.
- Tiền sử thời thơ ấu có sống ở vùng có dịch bệnh phong.
- Tìm thấy trực khuẩn bắt màu acid nhanh trong da, trong vảy mũi hoặc có tổn thương dây thần kinh đặc trưng qua mô bệnh học.

Nhận định chung

Bệnh phong là bệnh nhiễm khuẩn mạn tính do trực khuẩn phong *(Mycobacterium leprae)* gây nên. Cách lây truyền có thể là qua đường hô hấp và qua một thời gian tiếp xúc dài từ thời niên thiếu. Bệnh thành ổ dịch rải rác ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới của châu Á, châu Phi, Trung và Nam Mỹ, châu Đại Dương và phía nam Hoa Kỳ.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Khởi phát âm ỉ. Tổn thương gặp ở phần cơ thể hay bị lạnh như: da, các dây thần kinh nông, mũi, họng, thanh quản, mắt, tinh hoàn. Tổn thương ở da có thể dưới dạng đám tròn màu nhợt và vô cảm, đường kính từ 1-5cm, hoặc thâm nhiễm da lan toả. Tổn thương thần kinh là sự thâm nhiễm làm dày các dây thần kinh gây viêm thần kinh và mất cảm giác. Teo dây thần kinh trụ hai bên rất có giá trị gợi ý. Nếu không điều trị, mặt sẽ biến dạng do thâm nhiễm da và tổn thương các đầu mút dây thần kinh và trong trường hợp nặng có thể gặp loét dinh dưỡng, tiêu xương và rụng các ngón.

Bệnh được phân thành 2 thể theo lâm sàng và mô bệnh học: thể lan tỏa và thể củ. Thể lan toả gặp ở người có suy giảm miễn dịch tế bào. Diễn biến tăng dần và ác tính bao gồm tổn thương da dạng cục, tổn thương dây thần kinh hai bên từ từ, tổ chức da bệnh chứa nhiều trực khuẩn phong và test bì với lepromin âm tính. Trong thể củ, miễn dịch tế bào nguyên vẹn nên bệnh diễn biến nhẹ hơn, ít tiến triển hơn. Tổn thương da thường là dạng ban, tổn thương nặng dây thần kinh một bên xảy ra đột ngột và trong ổ tổn thương có ít trực khuẩn phong. Phản ứng bì với lepromin dương tính. Rất hay gặp các trường hợp thể trung gian. Tổn thương mắt (viêm kết-giác mạc và viêm mống mắt thể mi), loét mũi, chảy máu cam, thiếu máu, hạch to có thể gặp.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Xét nghiệm cận lâm sàng cho phép chẩn đoán khi thấy có trực khuẩn bắt màu acid nhanh trong tổ chức da sinh thiết. Sinh thiết da hoặc dây thần kinh dày lên cũng cho thấy hình ảnh mô bệnh học điển hình. Trực khuẩn phong không mọc trên môi trường nuôi cấy nhân tạo.

Chẩn đoán phân biệt

Tổn thương da trong bệnh phong thường giống như trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh sarcoid, giang mai, nốt hồng ban, hồng ban đa dạng, lao da và bạch biến.

Biến chứng

Khi bệnh tiến triển lâu ngày, có thể gặp suy thận và gan to do ứ đọng dạng bột thứ phát.

Điều trị

Các thể phong đều cần điều trị phối hợp thuốc. Điều trị một thuốc thường làm xuất hiện tình trạng kháng thuốc thứ phát. Ngoài ra, có thể gặp kháng dapson nguyên phát. Trong trường hợp thể lan toả và thể trung gian, phải điều trị bằng chế độ 3 loại thuốc gồm dapson, 50-100 mg/ngày, clofazimin 50mg/ngày và rifampin 10mg/kg/ngày (tối đa 600mg (ngày) uống trong 2-3 năm, lý tưởng là đến khi các mẫu sinh thiết đều không có trực khuẩn phong nữa. Đối với phong củ và thể không xác định, thường phối hợp dapson-rifampin trong 6-12 tháng rồi sau đó dùng đơn độc dapson trong 2 năm hoặc hơn.

Hậu quả điều trị có thể gặp dưới dạng 2 tình trạng phản ứng: nốt hồng ban phong và phản ứng đảo ngược. Phản ứng đảo ngược là điển hình của thể phong lan toả trung gian, có lẽ do tăng tình trạng miễn dịch vật chủ. Các tổn thương ở da và dây thần kinh sưng và đau, nhưng không có biểu hiện toàn thân. Nốt hồng ban phong là điển hình cho thể phong củ, nó biểu hiện của tổn thương miễn dịch do lắng đọng phức hợp kháng nguyên-kháng thể trong da và các mô khác. Ngoài dấu hiệu ở da và thần kinh, có thể gặp sốt và các biểu hiện toàn thân. Thể này có thể điều trị bằng prednisolon 60mg/ngày hoặc thalidomid 300mg/ngày (nếu không mang thai). Sau vài ngày điều trị, tình trạng bệnh sẽ được cải thiện, và có thể giảm liều prednisolon từ từ trong nhiều tuần để tránh vượng bệnh. Thalidomid cũng cần giảm liều dần

đến 100mg lúc đi ngủ. Thường nốt hồng ban phong chỉ gặp trong năm đầu điều trị. Thalidomid không có hiệu quả trong tình trạng phản ứng đảo ngược, mà thường là chỉ dùng prednisolon 60mg/ngày và giảm liều rất từ từ, vì tình trạng phản ứng nghịch có thể tái phát. Khi điều trị các tình trạng phản ứng, cần ngừng tạm thời các thuốc điều trị phong.

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN DO CHLAMYDIA

Chlamydia là một nhóm lớn các sinh vật ký sinh nội bào bắt buộc, gần với vi khuẩn gram (-) được chia thành 3 loại: *Chlamydia trachomatis, Chlamydia psittaci,* và *Chlamydia pneumoniae,* dựa vào các loại hạt vùi nội bào, nhậy cảm với sulfonamid, kết cấu kháng nguyên và các bệnh do chúng gây nên. C. trachomatis gây nhiều bệnh ở người liên quan đến mắt (mắt hột, viêm kết mạc thể vùi), đường sinh dục (u hạt lympho hoa liễu, viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung, viêm vòi trứng), hoặc ở đường hô hấp (viêm phổi). C.psittaci gây bệnh sốt vẹt ở người và nhiều bệnh cho động vật. C. pneumoniae là loài mới được nhận biết và gây bệnh đường hô hấp. Sau đây sẽ mô tả một số bệnh tương đối đặc trưng do chlamydia gây nên.

CÁC BỆNH DO CHLAMYDIA TRACHOMATIS

1. BỆNH U HẠT LYMPHO HOA LIỄU

Nhận định chung

- Tổn thương tiên phát ở đường sinh dục biến mất nhanh.
- Hạch to, mềm, nung mủ rồi thành các lỗ rò.
- Viêm hậu môn và chít hẹp trực tràng ở những người đồng tính luyến ái.
- Test cố định bổ thể dương tính.

Nhận định chung

Bệnh u hạt lympho hoa liễu là một bệnh lây truyền theo đường tình dục cấp và mạn tính do *Chlamydia trachomatis* typ L1-L3 gây ra. Sau khi tổn thương nguyên phát ở bộ phận sinh dục biến mất, nhiễm khuẩn lan theo hệ bạch huyết đến hạch bạch huyết vùng sinh dục và trực tràng. Bệnh mắc phải trong quá trình giao hợp hoặc do tiếp xúc với chất tiết của các tổn

thương cấp. Thời gian ủ bệnh từ 5-21 ngày. Hay gặp các trường hợp nhiễm khuẩn không biểu hiện triệu chứng hoặc thể bệnh tiềm tàng.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Ở nam giới: tổn thương ban đầu dạng mụn phỏng hoặc nốt loét ở bộ phận sinh dục ngoài, nó biến đi nhanh chóng nên thường bị bỏ qua, không được bệnh nhân để ý. Từ 1 đến 4 tuần sau tiếp xúc, hạch bẹn sưng to 2 bên và các hạch thường mềm và có xu hướng kết dính với nhau rồi vỡ ra tạo thành nhiều lỗ rò và nhiều sẹo lớn. Ở nữ giới, thường hệ bạch huyết sinh dục được dẫn lưu qua các tuyến quanh trực tràng. Biểu hiện lúc đầu là viêm hậu môn gây đau buốt lúc đại tiện và phân có lẫn máu và lẫn mủ. Về sau là những biểu hiện viêm mạn tính gây sẹo ở trực tràng và các mô quanh trực tràng. Các tổn thương này dẫn tới tắc và chít hẹp trực tràng, đôi khi gây đường rò thông từ hậu môn sang âm đạo và các đường rò quanh hậu môn. Tổn thương kiểu này cũng gặp ở nam giới đồng tính luyến ái.

B. Biểu hiện cận lâm sàng

Thử nghiệm cố định bổ thể có thể dương tính, nhưng cũng thường hay bị phản ứng chéo với các loại chlamydia khác. Dù là phản ứng dương tính chứng tỏ có nhiễm từ trước, nhưng nếu chuẩn độ cao tức là bệnh đang ở giai đoạn hoạt động. Các thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang phát hiện IgM đặc hiệu thường đặc hiệu hơn cho giai đoạn cấp tính.

Chẩn đoán phân biệt

Tổn thương sớm của bệnh cần được phân biệt với tổn thương trong giang mai, herpes sinh dục, và tổn thương dạng "săng". Biểu hiện ở hạch bạch huyết, cần phân biệt hạch trong các bệnh như tularemia, lao, dịch hạch, bệnh ác tính, viêm hạch mủ. Chít hẹp trực tràng cần phân biệt với bệnh lý ác tính và viêm đại tràng loét.

Điều trị

Thuốc được ưa chọn là tetracyclin (nhưng chống chỉ định cho phụ nữ mang thai), liều 0,25-0,5g ngày uống 4 lần hoặc doxycyclin 0,1g ngày uống 2 lần, trong thời gian 21 ngày. Erythromycin 500mg ngày uống 4 lần hoặc trimethoprim-sulfamethoxazol liều 160/800mg ngày uống 2 lần, trong 21 ngày cũng có hiệu quả.

2. VIÊM NIỆU ĐẠO VÀ VIÊM CỔ TỬ CUNG DO CHLAMYDIA

C. trachomatis typ miễn dịch từ D đến K là các vi khuẩn gây bệnh trong 50% trường hợp viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung không do lậu. Trong những trường hợp khác có thể do *Ureaplasma urealytium*. C. trachomatis là nguyên nhân quan trọng trong viêm niệu đạo sau lậu. Nhiễm lậu và chlamydiae đồng thời rất phổ biến, còn viêm niệu đạo sau lậu do chlamydia có thể vẫn tồn tại kéo dài sau khi đã điều trị khỏi lậu. Đôi khi chlamydia có thể gây viêm mào tinh, viêm tuyến tiền liệt, hoặc viêm hậu môn.

Phụ nữ nhiễm chlamydia có thể không có biểu hiện gì, hoặc bị viêm cổ tử cung, viêm vòi trứng hay viêm tiểu khung. Chlamydia có lẽ là nguyên nhân gây vô sinh đứng hàng đầu ở phụ nữ Hoa Kỳ.

Nuôi cấy sẽ cho kết quả đáng tin cậy, nhưng thường là khó khăn và tốn kém vì cần phải nuôi cấy trong tế bào. Có 3 phương pháp chẩn đoán gián tiếp là miễn dịch huỳnh quang, ELISA và khuyếch đại gen bằng đầu dò ADN của chất dịch lấy từ cổ tử cung, nhưng cả 3 phương pháp đều không nhạy bằng nuôi cấy, với độ nhạy và độ đặc hiệu ngang nhau cho cả 3 phương pháp, trong khoảng 75-90% cho độ nhạy và 95% cho độ đặc hiệu. Vì những lý do này, mà chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa trên lâm sàng và chẩn đoán loại trừ bệnh lậu. Trong bệnh do chlamydia, tổn thương ít đau hơn, dịch tiết ít mủ hơn và lỏng hơn trong viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung do lậu. Nếu xét nghiệm trên vi khuẩn lậu âm tính thì sẽ có giá trị gợi ý cho nhiễm chlamydia.

Điều trị thường theo giả định. Bạn tình của bệnh nhân cũng cần được điều trị. Cách điều trị hiệu quả là tetracyclin hoặc erythromycin 500mg uống ngày 4 lần, hay doxycyclin 100mg ngày uống 2 lần trong 7 ngày. Cotrimoxazol, 160/800mg ngày uống 2 lần cũng có thể được, nhưng hiệu quả kém hơn. Đối với phụ nữ mang thai, erythromycin là thuốc đầu tay. Một liều duy nhất azithromycin 1g cũng có hiệu quả tốt đối với các trường hợp viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung không có biến chứng, và rất thuận tiện cho việc tuân thủ điều trị và hạn chế độc tính của thuốc.

CHLAMYDIA PSITTACI VÀ BỆNH SỐT VẸT (Bệnh truyền nhiễm của chim)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt, ớn lạnh, và ho; hay gặp đau đầu.
- Viêm phổi không điển hình và dấu hiệu viêm phổi xuất hiện tương đối muộn.
- Có tiếp xúc với các loài chim bị bệnh (vẹt, bồ câu hoặc các loài khác) 7 - 15 ngày trước.
- Phân lập được chlamydia hoặc tăng độ chuẩn của kháng thể cố định bổ thể.

Nhận định chung

Sốt vẹt mắc phải do tiếp xúc với chim (vẹt, bồ câu, gà, vịt và nhiều loại gia cầm) lành hoặc bệnh. Đôi khi khó khai thác bệnh sử tiếp xúc với chim nếu bệnh nhân nuôi chim quý hiếm nhập lậu.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh thường khởi phát nhanh, có sốt, ớn lạnh, đau cơ, ho khan và đau đầu. Các dấu hiệu bệnh như mạch-nhiệt phân ly, gõ phổi đục và nghe phổi có ran. Giai đoạn sớm có thể không có biểu hiện ở phổi. Về sau có thể có khó thở, tím tái. Có thể gặp viêm nội tâm mạc nhưng nuôi cấy khi khuẩn (-). Dấu hiệu điện quang trong trường hợp bệnh điển hình là hình ảnh viêm phổi không điển hình với xu hướng lan toả và tổn thương mô kẽ nhưng cũng có thể gặp hình ảnh đông đặc. X quang phổi không cho phép phân biệt sốt vẹt với các bệnh viêm phổi khác.

Ít khi cấy có vi khuẩn mọc. Thường chẩn đoán phải dựa vào huyết thanh học. Kháng thể xuất hiện trong tuần thứ 2 và có thể xác định được bằng phản ứng cố định bổ thể hoặc miễn dịch huỳnh quang. Điều trị kháng sinh sớm có thể làm kháng thể không tăng.

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh cảnh của sốt vẹt không phân biệt được với các bệnh khác do virus, do mycoplasma hay các viêm phổi không điển hình khác, trừ khi có tiền sử tiếp xúc với chim. Khi viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn mà cấy máu không mọc, thì một trong những nguyên nhân cần nghĩ đến là bệnh sốt vẹt.

Điều trị

Tetracyclin 0,5g ngày uống 4 lần hoặc tiêm tĩnh mạch ngày 2 lần trong 14-21 ngày. Erythromycin cũng có thể có tác dụng.

BỆNH DO CHLAMYDIA PNEUMONIAE CHỦNG TWAR

Chlamydia pneumoniae gây viêm phổi, viêm phế quản và có mối liên quan với bệnh mạch vành qua dịch tễ huyết thanh học. Bệnh cảnh viêm phổi kiểu không điển hình. Thường loại này chiếm 10% viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, đứng hàng thứ 2 sau mycoplasma trong nguyên nhân gây viêm phổi không điển hình. Vai trò của C.pneumoniae trong bệnh mạch vành còn cần phải xác định thêm, nhưng chúng được phát hiện trong 50% các trường hợp bệnh mạch vành.

Cũng như C.psittaci, chủng TWAR kháng với sulfamid. Tetracyclin và erythromycin 500mg ngày uống 4 lần, trong 10-14 ngày có thể có tác dụng.

Các bệnh nhiễm xoắn khuẩn 17

TS. Richard A. Jacobs
ThS. Phạm Thanh Thủy

GIANG MAI

DIỄN BIẾN TỰ NHIÊN VÀ CÁC NGUYÊN TẮC CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

Giang mai là một bệnh nhiễm khuẩn phức tạp có căn nguyên là *Treponema pallidum*, một loại xoắn khuẩn có khả năng xâm nhập hầu như tất cả các cơ quan và các tổ chức trong cơ thể, gây ra những dấu hiệu lâm sàng đa dạng (bảng 17-1). Sự lây truyền xuất hiện thường xuyên nhất qua quan hệ tình dục, qua các tổn thương nhỏ trên da hoặc niêm mạc; vị trí xâm nhiễm thường ở bộ phận sinh dục nhưng có thể ở ngoài bộ phận sinh dục. Nguy cơ phát triển giang mai sau quan hệ tình dục không có biện pháp bảo vệ với người bị giang mai giai đoạn sớm vào khoảng 30 - 50 %. Xoắn khuẩn giang mai đặc biệt nhậy cảm với nhiệt độ và độ khô nhưng có thể tồn tại nhiều ngày trong các chất dịch; vì vậy, giang mai có thể lây truyền qua máu từ những người mắc bệnh. Giang mai có thể lây nhiễm qua rau thai từ mẹ sang thai nhi sau tuần thứ mười của thai kỳ (giang mai bẩm sinh).

Đáp ứng miễn dịch với nhiễm khuẩn giang mai là phức hợp, nhưng đáp ứng này là cơ sở cho hầu hết các phương pháp chẩn đoán lâm sàng. Nhiễm giang mai kích thích sự tổng hợp một loạt các kháng thể, một số có phản ứng đặc hiệu với xoắn khuẩn gây bệnh và một số khác với những thành phần của các mô hình bình thường (xem phần dưới). Nếu bệnh không được điều trị, xuất hiện một số cơ chế bảo vệ đủ để tạo ra sức đề kháng tương đối chống tái nhiễm khuẩn; tuy nhiên, trong phần lớn các trường hợp, các phản ứng miễn dịch này không loại trừ được nhiễm khuẩn đã có và có thể có vai trò trong quá trình phá huỷ mô trong các giai đoạn muộn. Những bệnh nhân được điều trị trong giai đoạn sớm của bệnh hoàn toàn nhạy cảm với tái nhiễm bệnh.

Nói chung diễn biến tự nhiên của nhiễm khuẩn giang mai được chia thành hai giai đoạn lâm sàng chính: giang mai sớm (có khả năng lây nhiễm) và giai đoạn muộn. Giữa hai giai đoạn này là một thời kỳ yên lặng không triệu chứng, trong giai đoạn đầu của thời kỳ này (thời kỳ yên lặng sớm), khả năng lây nhiễm hoàn toàn có thể xảy ra. Giang mai lây nhiễm bao gồm các tổn thương tiên phát (săng và sưng hạch tại chỗ); các tổn thương thứ phát (thường bao gồm da và niêm mạc, đôi khi xương, hệ thần kinh trung ương hoặc gan); các tổn thương tái phát trong thời kỳ yên lặng sớm; và các tổn thương bẩm sinh. Đặc tính của các tổn thương này là sự có mặt ồ ạt của các xoắn khuẩn; phản ứng của mô thường không đáng kể. Giang mai muộn bao gồm các tổn thương được coi là lành tính (gumma) trong da, xương và các cơ quan nội tạng; bệnh tim mạch (chủ yếu là viêm động mạch chủ); và một loạt các hội chứng thần kinh trung ương và mắt. Các thể giang mai này không có tính lây truyền. Những tổn thương này thường rất ít xoắn khuẩn trên xét nghiệm, nhưng phản ứng của mô (viêm mạch, hoại tử) rất nặng nề và phản ánh hiện tượng quá mẫn cảm.

Những cố gắng vượt bậc của y tế công cộng trong và sau chiến tranh thế giới thứ hai đã dẫn đến sự giảm tỷ lệ mới mắc của giang mai lây nhiễm. Cùng với sự gia tăng đáng kể của tất cả các bệnh lây truyền quan đường tình dục kể từ những năm 1970, số ca bệnh nhân giang mai được thông báo cũng gia tăng. Trong những năm đầu của thập kỷ 80, tỷ lệ mới mắc giang mai lây nhiễm tăng lên, đặc biệt cao trong trong số những người đồng tính luyến ái nam. Giữa những năm 1980 tỷ lệ mới mắc mắc giang mai hơi giảm xuống, chủ yếu do sự thay đổi thói quen tình dục kể từ khi có bệnh dịch AIDS. Giữa những năm 1985 và 1990 lại có sự gia tăng nhanh chóng số mắc giang mai lây nhiễm, với 50.223 ca giang mai tiên phát và thứ phát được báo cáo trong năm 1990. Sự gia tăng này là rộng khắp, ảnh hưởng cả nam giới và phụ nữ, ở cả thành thị và nông thôn, đặc biệt ở các vùng miền nam của Hoa Kỳ. Mặc dù trẻ vị thành niên và thanh niên da đen là những người bị ảnh hưởng chính, sự gia tăng cũng nhận được thấy ở các nhóm sắc tộc khác cũng như những người trên 60 tuổi. Khả năng tiếp cận hạn chế với các dịch vụ y tế, sự giảm sút của các cơ sở điều trị, việc tăng sử dụng các chất ma tuý (nhất là cocain mạnh), sự trao đổi tình dục lấy ma tuý hoặc lấy tiền mua ma tuý, và những khó khăn trong việc tìm kiếm những người tiếp xúc trong những trường hợp có nhiều bạn tình, tất cả đều dẫn tới sự gia tăng giang mai nhanh chóng. Đồng thời với sự gia tăng của giang mai mắc phải là sự gia tăng của giang mai bẩm sinh, đặc biệt là ở thành thị. Để đối phó với sự

gia tăng này của giang mai lây nhiễm, các chương trình kiểm soát giang mai tích cực nhằm vào các nhóm nguy cơ cao như phụ nữ tuổi sinh đẻ, người trẻ tuổi đang ở độ hoạt động tình dục, người nghiện ma tuý, người đang phải cải tạo tập trung, người có nhiều bạn tình hoặc có quan hệ tình dục với gái mãi dâm; đồng thời nhấn mạnh công tác sàng lọc, điều trị sớm, tìm kiếm những người tiếp xúc và sử dụng bao cao su, đã được thiết lập và thực hiện có hiệu quả trong việc làm giảm sự lây nhiễm của căn bệnh này, bằng chứng là số ca giang mai tiên phát và thứ phát được thông báo trong năm 1995 đã giảm xuống 16.5000 người.

Bảng 17-1. Các giai đoạn của giang mai và biểu hiện lâm sàng thường gặp

Giang mai tiên phát
Loét sinh dục: vết loét không đau có đáy sạch và thành cứng
Sưng hạch tại chỗ
Giang mai thứ phát
Da và niêm mạc
Ban: lan toả (bao gồm cả bàn tay và bàn chân), dát, sẩn, mụn mủ và ban phối hợp
Condylom phẳng
Các mảng trên niêm mạc: các vùng loét bóng, không đau trên niêm mạc với vùng sung huyết bao quanh
Sưng hạch toàn thân
Các triệu chứng đau toàn thân
Sốt, thường không cao
Mệt mỏi
Chán ăn
Đau cơ, đau khớp
Hệ thần kinh trung ương
Không triệu chứng
Có triệu chứng
Đau đầu
Viêm màng não
Bệnh lý thần kinh sọ não (II - VIII)

Mắt

Viêm mống mắt

Viêm mống mắt thể mi

Các cơ quan khác

Thận: viêm cầu thận, hội chứng thận hư

Gan: viêm gan

Xương và khớp: viêm khớp, viêm màng xương

Giang mai muộn

Giang mai muộn lành tính (gumma): tổn thương u hạt thường gặp ở da, niêm mạc và xương, nhưng bất kỳ cơ quan nào khác đều có thể bị tổn thương

Tim mạch

Hở van động mạch chủ

Hẹp lỗ mạch vành

Phồng động mạch chủ

Giang mai thần kinh

Không triệu chứng

Mạch - màng não

Co giật

Bại hoặc liệt nửa người

Bệnh Tabes

Rối loạn cảm giác thăng bằng và cảm giác rung

Dấu hiệu đồng tử Argyll Robertson

Đau dọc dây thần kinh

Mất điều hoà vận động

Dấu hiệu Romberg

Đại tiểu tiện không tự chủ

Khớp Charcot

Tổn thương thần kinh sọ não (II - VIII)

Rối loạn toàn thể

Thay đổi tính cách

Tăng phản xạ

Dấu hiệu Argyll Robertson

Giảm trí nhớ

Nói lắp

Teo dây thần kinh thị giác

Chẩn đoán cận lâm sàng

Do vi khuẩn giang mai không nuôi cấy được in vitro, các phương pháp chẩn đoán chủ yếu dựa trên xét nghiệm huyết thanh, soi tìm *T.pallidum* trong các tổn thương và các thăm dò khác (sinh thiết, chọc dò tuỷ sống, chụp X quang) để tìm bằng chứng phá huỷ mô.

A. Các xét nghiệm huyết thanh cho giang mai (bảng 17-2)

Có hai loại xét nghiệm huyết thanh lớn cho giang mai: (1) Các xét nghiệm không dùng treponema phát hiện kháng thể với các kháng nguyên chứa lipid có mặt trong cơ thể vật chủ hoặc *T.pallidum*. Các kháng nguyên đầu tiên được sử dụng để đo các kháng thể không đặc biệt này (reagin) là dịch chiết xuất thô từ tim hoặc gan bò; và dẫn tới phản ứng dương tính giả. Các kháng nguyên cardiolipin - cholesterol - lecthin hiện đang được sử dụng tinh khiết hơn và cho ít phản ứng dương tính giả hơn. (2) Các xét nghiệm dùng treponema sử dụng *T. pallidum* sống hoặc đã chết làm kháng nguyên để phát hiện các kháng thể đặc hiệu với xoắn khuẩn gây bệnh.

1. Các xét nghiệm dùng kháng nguyên không có nguồn gốc treponema

Các xét nghiệm dùng kháng nguyên có nguồn gốc treponema được sử dụng thường xuyên nhất là VDRL và RPR, những xét nghiệm này đánh giá khả năng của huyết thanh được đun nóng ngưng kết bông với hỗn dịch cardiolipin - cholessterol - lecithin. Các xét nghiệm ngưng kết bông dễ thực hiện, nhanh và không đắt tiền và vì vậy được sử dụng chủ yếu cho sàng lọc thường quy (thường là tự động) tìm giang mai. Biểu thị định lượng mức độ phản ứng của huyết thanh, dựa trên tỷ lệ pha loãng huyết thanh, có giá trị trong chẩn đoán và đánh giá hiệu quả điều trị.

Xét nghiệm VDRL (test không dùng treponema được sử dụng rộng rãi nhất) nói chung trở nên dương tính 4 - 6 tuần sau khi nhiễm, hoặc 1 - 3 tuần sau khi tổn thương tiên phát xuất hiện; phản ứng hầu như luôn dương tính trong giai đoạn hai. Hiệu giá của phản ứng VDRL thường cao (> 1:32) trong giang mai thứ phát và có xu hướng giảm (< 1:4) hoặc thậm chí âm tính trong các thể muộn của giang mai. Các xét nghiệm huyết thanh này không đặc hiệu lắm và cần được xem xét kết hợp với các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng khác. Các xét nghiệm này dương tính ở những bệnh nhân mắc các bệnh xoắn khuẩn không lây truyền qua đường tình dục (xem phần dưới). Quan trọng hơn, phản ứng huyết thanh "dương tính giả" thường gặp trong một loạt các tình trạng không nhiễm xoắn khuẩn, bao gồm các bệnh hệ

thông, bệnh tăng bạch cầu đơn đơn nhân nhiễm khuẩn, sốt rét, các bệnh sốt, phong, tiêm chích, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, tuổi già, nhiễm virus viêm gan C và mang thai. Xét nghiệm dương tính giả cũng xuất hiện thường xuyên hơn ở bệnh nhân nhiễm HIV huyết thanh dương tính (4 %) so với bệnh nhân HIV huyết thanh âm tính (0,8 %). Phản ứng dương tính giả thường có hiệu giá thấp, thoáng qua và có thể phân biệt được với các xét nghiệm dương tính thật bằng các test kháng thể treponema đặc hiệu. Các kết quả âm tính giả có thể gặp khi huyết thanh có hiệu kháng thể quá cao (hiện tượng prosone). Nếu chẩn đoán giang mai vẫn được đặt ra và xét nghiệm không sử dụng treponema âm tính, cần báo cho phòng xét nghiệm pha loãng bệnh phẩm để phát hiện phản ứng dương tính. Xét nghiệm kháng thể huyết tương phản ứng nhanh (RPR) là xét nghiệm đơn giản, nhanh và tin cậy thay cho test VDRL truyền thống. Hiệu giá RPR thường cao hơn hiệu giá VDRL và vì vậy không thể so sánh được. Xét nghiệm RPR thích hợp cho sàng lọc tự động.

Bảng 17-2. Tỷ lệ bệnh nhân có xét nghiệm huyết thanh giang mai dương tính[1]

Xét nghiệm	Giai đoạn		
	Tiên phát	Thứ phát	Muộn
VDRL[2]	70 - 75 %	99 %	75 %
FTA - ABS[3]	58 - 95%	100 %	98 %

[1] Dựa trên nhóm bệnh nhân không điều trị

[2] VDRL : test của labo nghiên cứu bệnh hoa liễu (Venereal Disease Research Laboratory)

[3] FTA - ABS: test hấp thụ kháng thể treponema huỳnh quang (Fluorescent treponemal antibody - absorption test)

Hiệu giá kháng thể không treponema được sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị. Thời gian cần cho VDRL hoặc RPR trở nên âm tính phụ thuộc vào giai đoạn của bệnh, giá trị của hiệu giá ban đầu và đợt bệnh là đầu tiên hay tái phát. Nhìn chung, những bệnh nhân tái phát nhiều lần, những bệnh nhân có kháng thể ban đầu cao hoặc bệnh ở giai đoạn muộn khi bắt đầu điều trị, có tốc độ chuyển tính huyết thanh chậm hơn, nhiều khả năng tỏ ra bền vững huyết thanh (hiệu giá kháng thể không chuyển thành âm tính). Các số liệu trước đây thu thập từ những liệu pháp tích cực hơn hiện nay cho thấy trong giang mai tiên phát và thứ phát, VDRL thường giảm xuống bốn lần

sau 3 tháng và tám lần sau 6 tháng. Ngoài ra, chuyển huyết thanh âm tính tìm thấy ở 97 % bệnh nhân giang mai tiên phát và 76 % bệnh nhân giang mai thứ phát sau hai năm. Các số liệu gần đây dựa trên các liệu pháp điều trị hiện đang được công nhận (xem phần dưới) chỉ ra rằng giảm hiệu giá có thể xảy ra chậm hơn, cụ thể là trong giang mai tiên phát và thứ phát cần phải mất 6 tháng để hiệu giá giảm xuống bốn lần và 12 tháng để giảm xuống tám lần. Ở những bệnh nhân ở thời kỳ yên lặng sớm, đáp ứng thậm trí còn chậm hơn, hiệu giá giảm xuống bốn lần 12 - 24 tháng. Chuyển huyết thanh âm tính là ở 72 % bệnh nhân giang mai tiên phát và chỉ 56 % bệnh nhân giang mai thứ phát sau 3 năm. Nhiều nghiên cứu khác nhau cũng chứng tỏ hiệu giá huyết thanh giảm chậm hơn khi áp dụng những liệu trình điều trị hiện nay.

2. Các xét nghiệm kháng thể treponema

Xét nghiệm hấp thụ kháng thể treponema huỳnh quang (FTA _ ABS) là xét nghiệm treponema được sử dụng rộng rãi nhất. Xét nghiệm đo lượng kháng thể có khả năng phản ứng với *T.pallidum* chết sau khi xử lý huyết thanh của bệnh nhân bằng các chiết xuất từ các xoắn khuẩn không gây bệnh. Xét nghiệm FTA - ABS có giá trị chủ yếu trong việc xác định xem xét nghiệm dương tính với kháng nguyên không treponema có phải "dương tính giả" hay thực sự là chỉ điểm của giang mai. Do xét nghiệm rất nhạy cảm, đặc biệt trong các giai đoạn muộn của bệnh, xét nghiệm FTA - ABS còn có giá trị khi trên lâm sàng có các bằng chứng giang mai nhưng xét nghiệm huyết thanh không treponema tìm giang mai lại âm tính. Xét nghiệm dương tính ở hầu hết các bệnh nhân giang mai tiên phát và tất cả các bệnh nhân giang mai thứ phát. Cũng giống như các xét nghiệm sử dụng kháng nguyên không từ treponema, xét nghiệm kháng thể treponema đặc hiệu có thể chuyển sang âm tính với chế độ điều trị thích hợp. Điều này hầu như chỉ xảy ra trong những nhiễm khuẩn ban đầu ở những bệnh nhân giang mai tiên phát. Trong một nghiên cứu 11 % bệnh nhân với biểu hiện đầu tiên của giang mai tiên phát có huyết thanh chuyển âm tính qua xét nghiệm FTA - ABS 1 năm sau điều trị và 24 % âm tính sau 3 năm. Tình trạng miễn dịch cũng có thể ảnh hưởng đến hiệu giá kháng thể. Bảy phần trăm bệnh nhân nhiễm HIV không triệu chứng trở nên âm tính huyết thanh sau điều trị so với 38 % bệnh nhân nhiễm HIV có triệu chứng. Quan niệm lâu nay cho rằng xét nghiệm FTA - ABS dương tính tồn tại kéo dài vô hạn rõ ràng không còn giá

trị và vì vậy không thể sử dụng xét nghiệm này như một chỉ điểm đáng tin cậy cho nhiễm khuẩn trong quá khứ. Kết quả FTA - ABS dương tính giả ít khi xuất hiện trong lupus ban đỏ hệ thống và trong các bệnh nhân khác có tăng mức gamma globulin. Cần nói thêm rằng bệnh Lyme có thể gây xét nghiệm FTA _ ABS dương tính giả. Xét nghiệm reagin thì ít khi dương tính giả . Xét nghiệm ngưng kết hồng cầu. *T.pallidum* (TPHA) và xét nghiệm vi ngưng kết tìm kháng thể với T.pallidum (MHA - TP) là tương đương với xét nghiệm FTA - ABS về độ đặc hiệu và độ nhạy nhưng có thể dương tính muộn hơn trong quá trình nhiễm khuẩn.

Các xét nghiệm thăm dò như phát hiện kháng nguyên trực tiếp, cố định miễn dịch, ELISA (CAPTIA S Western Syph G, CAPTIA Syph M) và PCR đang được nghiên cứu làm phương tiện chẩn đoán. Các xét nghiệm này tỏ ra hứa hẹn trong các nghiệm thử lâm sàng, đặc biệt cho các thể bệnh khó chẩn đoán như giang mai thần kinh và giang mai bẩm sinh. Độ nhạy cao (ELISA) và đặc hiệu cao (Western blot) của các xét nghiệm này khiến chúng trở nên hấp dẫn, nhưng do việc đánh giá lâm sàng trong các thử nghiệm thực địa còn chưa đủ, các xét nghiệm này chưa thể thay thế các phương pháp chẩn đoán truyền thống.

Quyết định cuối cùng về giá trị của các kết quả xét nghiệm huyết thanh giang mai phải dựa trên việc đánh giá toàn bộ bệnh cảnh lâm sàng.

B. Xét nghiệm soi kính hiển vi

Trong giang mai lây nhiễm, có thể tìm thấy *T. pallidum* qua xét nghiệm soi kính hiển vi trong trường tối dịch lấy từ các tổn thương hoặc dịch hút từ hạch lympho tại chỗ. Xét nghiệm soi trường tối đòi hỏi kinh nghiệm nhất định và sự cẩn thận để lấy bệnh phẩm đúng kỹ thuật, cũng như trong việc xác định xoắn khuẩn gây bệnh qua quan sát các tính chất đặc trưng về cấu trúc và chuyển động. Có thể cần phải làm xét nghiệm nhiều lần. Thường không thể tìm thấy các xoắn khuẩn trong các tổn thương giang mai muộn bằng kỹ thuật này.

Còn một kỹ thuật nhuộm miễn dịch huỳnh quang để tìm *T.pallidum* trong các bệnh lấy từ phẩm dịch các tổn thương giang mai sớm phết trên lam kính và hong khô. Các lam kính được cố định và xử lý bằng kháng thể chống treponema có đánh dấu bằng huỳnh quang đã được hấp thụ trước đó với các xoắn khuẩn không gây bệnh. Sau đó các lam kính được soi để tìm các xoắn khuẩn phát sáng trong kính tia cực tím. Do tính đơn giản và sự thuận tiện

cho các bác sĩ (các lam kính có thể gửi qua đường bưu điện), kỹ thuật này đã thay thế kỹ thuật soi trong trường tối ở hầu hết các trung tâm y tế và các trung tâm xét nghiệm y học.

C. Xét nghiệm dịch não tuỷ

Các thông số dịch não tuỷ trong giang mai thần kinh rất đa dạng. Các ca bệnh cổ điển thường có protein tăng, nhiều bạch cầu lympho và phản ứng VDRL dương tính. Tuy nhiên, trong giang mai thần kinh dịch não tuỷ có thể hoàn toàn bình thường, và VDRL có thể âm tính. Trong một nghiên cứu, 25 % số bệnh nhân giang mai tiên phát hoặc thứ phát có *T.pallidum* phân lập được từ dịch não tuỷ có các chỉ số xét nghiệm dịch não tuỷ bình thường. Trong các giai đoạn muộn hơn của giang mai, xét nghiệm dịch não tuỷ bình thường có thể gặp nhưng rất hiếm. Do xét nghiệm dịch não tuỷ hiếm khi xuất hiện phản ứng dương tính giả nên kết quả dương tính sẽ khẳng định sự có mặt của giang mai thần kinh. Vì xét nghiệm VDRL dịch não tuỷ có thể âm tính trong 30 - 70 % số trường hợp giang mai thần kinh nên khi có *kết quả âm tính cũng không loại trừ giang mai thần kinh.* Việc sử dụng FTA- ABS với dịch não tuỷ trong chẩn đoán giang mai thần kinh còn nhiều tranh cãi. Một số tác giả cho rằng xét nghiệm này nhạy hơn VDRL; nhưng quan điểm này không được chấp nhận đồng đều và hiệu giá FTA- ABS cao trong huyết thanh có thể dẫn đến kết quả xét nghiệm dịch não tủy dương tính mặc dù không có giang mai thần kinh. Tuy nhiên với một xét nghiệm được coi là có độ nhạy cao và một xét nghiệm FTA - ABS dịch não tuỷ âm tính là bằng chứng chắc chắn loại trừ chẩn đoán giang mai thần kinh. Các xét nghiệm kháng thể giang mai khác, như MHA - TP và chỉ số TPHA đều không đáng tin cậy trong quyết định chẩn đoán giang mai thần kinh, mặc dù kết quả xét nghiệm âm tính có tác dụng loại trừ chẩn đoán.

Xét nghiệm dịch não tuỷ được chỉ định tuỳ thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng và giai đoạn bệnh, như sẽ bàn luận dưới đây. Giang mai thần kinh không triệu chứng (có biến loạn dịch não tuỷ, không có dấu hiệu lâm sàng) cần được điều trị penicillin dài ngày như đối với giang mai thần kinh có triệu chứng. Một chế độ điều trị được coi là thích hợp khi có sự giảm dần số tế bào trong dịch não tuỷ, nồng độ protein và hiệu giá VDRL. Trong một số ít các trường hợp.các xét nghiệm huyết thanh của dịch não tuỷ dương tính kéo dài hàng năm sau điều trị thích hợp giang mai thần kinh, mặc dù tất cả các thông số khác đã trở về bình thường.

Điều trị

A. Điều trị đặc hiệu

1. Penicillin, như benzathin penicillin G hoặc procain penicillin G, là kháng sinh lựa chọn cho tất cả các dạng giang mai và nhiễm các xoắn khuẩn khác. Nồng độ hiệu quả trong mô phải được duy trì trong vài ngày hoặc vài tuần do xoắn khuẩn có thời gian phân chia dài (khoảng 30 giờ). Penicillin có hiệu quả tốt trong các nhiễm khuẩn sớm và hiệu quả không ổn định trong các giai đoạn muộn. Chống chỉ định chủ yếu với điều trị là dị ứng với các penicillin. Các phác đồ điều trị khuyến cáo được đưa ra dưới đây cùng với sự phân tích các thể khác nhau của giang mai.

2. Các kháng sinh khác: Các tetracyclin uống có tác dụng trong điều trị giang mai đối với những bệnh nhân dị ứng penicillin. Tetracyclin uống 500 mg bốn lần một ngày trong 14 ngày, hoặc doxycyclin uống 100 mg hai lần một ngày trong 14 ngày, được chỉ định cho giang mai lây nhiễm. Đối với giang mai kéo dài hơn một năm hoặc không rõ thời hạn, điều trị liên tục trong 28 ngày với liều như trên.

Mặc dù azithromycin, 500 mg một ngày trong 10 ngày hoặc 500mg một ngày, dùng cách ngày trong 11 ngày (tổng liều 3 g) có tác dụng với giang mai lây nhiễm trong nghiên cứu nhưng điều trị chưa được tiến hành với số lượng lớn bệnh nhân, các số liệu theo dõi lâu dài để xác định thất bại còn chưa có. Vì vậy, mặc dù có thể có hiệu quả, cách điều trị này hiện nay vẫn chưa được khuyến cáo.

Các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân sử dụng ceftriaxon trong giang mai lây nhiễm còn chưa nhiều, vì vậy kháng sinh này hiện nay chưa được chính thức khuyến cáo. Tuy nhiên, dựa trên các số liệu nghiên cứu trên động vật và các tính chất dược lý học, một số tác giả cho rằng điều trị ceftriaxon đa liều (1 g tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp một lần một ngày trong 14 ngày) có thể có tác dụng với giang mai lây nhiễm. Điều trị ceftriaxon liều duy nhất không có hiệu quả đối với giang mai đã được chẩn đoán.

B. Các biện pháp tại chỗ (tổn thương da và niêm mạc)

Điều trị tại chỗ thường không cần thiết. Không bôi bất kỳ một loại thuốc sát trùng tại chỗ hoặc hoá chất lên tổn thương nghi do giang mai cho tới khi bệnh phẩm để soi đã được lấy.

C. Các biện pháp y tế công cộng

Các bệnh nhân giang mai lây nhiễm phải dừng sinh hoạt tình dục cho tới khi hết khả năng lây nhiễm bằng điều trị kháng sinh. Tất cả các trường hợp giang mai phải được báo cáo cho cơ quan y tế công cộng thích hợp để trợ giúp việc xác định và điều trị những người tiếp xúc. Ngoài ra, tất cả các bệnh nhân khi đã được chẩn đoán giang mai phải được xét nghiệm HIV. Ở những nơi có tỷ lệ nhiễm HIV cao, cần xét nghiệm lại HIV sau 3 tháng nếu kết quả lần đầu là âm tính.

D. Điều trị sau tiếp xúc theo kinh nghiệm

Những bệnh nhân có tiếp xúc giang mai lây nhiễm trong vòng 3 tháng có thể bị nhiễm mặc dù xét nghiệm huyết thanh âm tính, vì vậy cần được điều trị như đối với giang mai sớm. Những người đã tiếp xúc quá 90 ngày cần được điều trị trên cơ sở kết quả xét nghiệm huyết thanh. Trong trường hợp không thể tiếp cận được bạn tình của những người này để xét nghiệm hoặc không thể theo dõi, cần chỉ định điều trị theo kinh nghiệm. Những người có nguy cơ nhiễm bệnh cao (ví dụ người mắc các bệnh lây qua đường tình dục khác và những người nhiễm HIV) hoặc nguy cơ biến chứng (phụ nữ mang thai), cần được xét nghiệm huyết thanh tìm giang mai. Các thuốc điều trị nhiễm lậu phổ biến hiện nay (ceftriaxon hoặc các quinolon) có thể không có tác dụng trong điều trị giang mai đang ủ bệnh. Vì vậy, những bệnh nhân lậu có thể tiếp xúc với giang mai phải được điều trị với các thuốc riêng biệt có tác dụng với cả hai bệnh.

Biến chứng của điều trị đặc hiệu

Phản ứng Jarisch - Herxheimer được coi là có liên quan đến sự phá huỷ đồng loạt một lượng lớn xoắn khuẩn do kháng sinh và gây giải phóng ra các độc tố, biểu thị bằng sốt và sự tăng lên của các dấu hiệu lâm sàng đã có sẵn. Phản ứng thường xảy ra trong giang mai giai đoạn sớm. Không nên dừng điều trị, trừ khi các triệu chứng trở nên trầm trọng, đe doạ tính mạng, hoặc trong trường hợp có viêm hầu họng, viêm dây thần kinh thính giác hoặc viêm ốc tai do giang mai, khi phản ứng có thể gây nên những tổn thương vĩnh viễn.

Phản ứng có thể được ngăn ngừa và giảm nhẹ bằng cách điều trị kết hợp với các thuốc hạ nhiệt hoặc corticosteroid, mặc dù chưa có phương pháp ngăn ngừa chuẩn nào. Phản ứng thường bắt đầu trong vòng 24 giờ đầu tiên sau điều trị penicillin và tự giảm đi trong 24 giờ tiếp theo.

Chăm sóc sau điều trị

Do điều trị có thể bị thất bại và tái nhiễm khuẩn có thể xuất hiện, vì vậy bệnh nhân điều trị giang mai cần được theo dõi về lâm sàng và huyết thanh học. Đáp ứng với điều trị khó có thể đánh giá và chưa có tiêu chuẩn nào để xác định sự khỏi bệnh ở người nhiễm giang mai tiên phát hoặc thứ phát. Trong giang mai tiên phát hoặc thứ phát,hiệu giá kháng thể không tứ xoắn khuẩn không giảm xuống bốn lần trong 6 tháng có thể nói lên nguy cơ thất bại điều trị cao. Chế độ điều trị thích hợp nhất cho những bệnh nhân này còn chưa rõ, cần theo dõi sát lâm sàng và huyết thanh học. Nếu hiệu giá kháng thể không giảm xuống trong 6 tháng, cần xét nghiệm lại HIV (tất cả các bệnh nhân giang mai phải được xét nghiệm HIV khi mới có chẩn đoán), cần cân nhắc chọc dò tuỷ sống nếu không thể theo dõi một cách nghiêm túc sau khi điều trị (3 tháng một lần cho những người HIV dương tính và 6 tháng một lần cho những bệnh nhân HIV âm tính), phải cho điều trị lại. Khi cho điều trị lại, nên sử dụng benzathin penicillin 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp mỗi tuần trong 3 tuần. Nếu các triệu chứng và dấu hiệu kéo dài hoặc tái xuất hiện sau điều trị, hoặc hiệu giá kháng thể không xoắn khuẩn tăng lên bốn lần hoặc hơn, bệnh nhân điều trị thất bại hoặc bị tái nhiễm. Ở những người này cần xét nghiệm HIV, chọc dò tủy sống (trừ khi chắc chắn là tái nhiễm) và điều trị lại như đã nêu trên. Ở những bệnh nhân giang mai yên lặng, các xét nghiệm huyết thành không xoắn khuẩn phải được nhắc lại sau 6, 12 và 24 tháng. Nếu các hiệu giá tăng lên bốn lần hoặc hiệu giá cao hơn ngay từ đầu (> 1:32) không giảm xuống bốn lần sau 12 - 24 tháng, hoặc nếu các triệu chứng và dấu hiệu phù hợp với giang mai xuất hiện, cần xét nghiệm HIV và chọc dò tuỷ sống và cho tái điều trị theo giai đoạn của bệnh.

Phòng ngừa

Tránh tiếp xúc tình dục là phương pháp duy nhất tin cậy hoàn toàn trong phòng ngừa nhưng là biện pháp khó thực hiện trong y tế công cộng do những lý do dễ hiểu.

A. Biện pháp cơ học

Bao cao su chất dẻo tiêu chuẩn có hiệu quả nhưng chỉ bảo vệ những phần được che phủ. Những phần tiếp xúc phải được rửa bằng xà phòng và nước ngay sau khi tiếp xúc. Biện pháp này áp dụng cho cả hai giới.

B. Kháng sinh

Nếu sự phơi nhiễm với giang mai lây nhiễm được xác định, có thể sử dụng liệu pháp penicillin sớm. Dùng procain penicillin 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp. Điều trị nhiễm gonococus (và chlamydia) bằng các kháng sinh nhóm tetracyclin và ceftriaxon có lẽ là có tác dụng với giang mai đang ủ bệnh trong phần lớn các trường hợp. Tuy nhiên các kháng sinh khác (như spectinomycin, các quinolon) có thể không có tác dụng trong việc loại trừ giang mai giai đoạn trước lâm sàng. Do giang mai đang ủ bệnh được điều trị bằng kháng sinh không phải penicillin, bệnh nhân đang điều trị lậu phải được xét nghiệm huyết thanh tìm giang mai 3 - 6 tháng sau điều trị.

Diễn biến và tiên lượng (xem bảng 17 - 3)

Các tổn thương giang mai tiên phát và thứ phát thường tự khỏi và mất đi gần như hoàn toàn. Giang mai muộn có tính phá huỷ cao, có thể để lại những di chứng vĩnh viễn và có thể gây tử vong. Nhìn chung, nếu không được chữa trị, khoảng phần một phần ba số người bị mắc giang mai sẽ tiến tới khỏi tự phát, khoảng một phần ba sẽ tồn tại trong thời kỳ yên lặng suốt đời và khoảng một phần ba còn lại sẽ phát triển các tổn thương muộn nặng nề.

Bảng 17-3. Diễn biến tự nhiên của giang mai không điều trị

Giai đoạn của bệnh	Khả năng phát triển các triệu chứng lâm sàng	Nhận xét
Giai đoạn yên lặng	24%	90% các đợt tái phát xuất hiện trong năm đầu sau khi nhiễm bệnh
Giai đoạn muộn	15%	Phần lớn bệnh nhân có nhiều biểu hiện lâm sang muộn
Lành tính (gôm)		
Tim mạch	10%	Chỉ thấy ở những người có biểu hiện giang mai sau tuổi 15. Các dấu hiệu bệnh lý thường gặp hơn, vào khoảng 50-80%.
Giang mai thần kinh	6,5%	Giang mai thần kinh không triệu chứng được thông báo ở 8-40%

CÁC GIAI ĐOẠN LÂM SÀNG CỦA GIANG MAI

1. GIANG MAI TIÊN PHÁT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử tiếp xúc tình dục (thường không tin cậy).
- Vết loét không đau ở bộ phận sinh dục, vùng gần hậu môn, trực tràng, họng, lưỡi, môi hoặc những nơi khác, 2 - 6 tuần sau khi tiếp xúc.
- Sưng các hạch lympho tại chỗ, hạch không căng.
- Dịch triết từ tổn thương chứa *T.pallidum* qua soi hiển vi huỳnh quang hoặc trong trường tối.
- Xét nghiệm huyết thanh tìm giang mai thường dương tính.

Nhận định chung

Đây là giai đoạn xâm nhập, có thể diễn ra mà không được nhận biết. Tổn thương đặc hiệu là chancre (vết loét) tại một hoặc nhiều nơi xâm nhập, thường ở dương vật, môi sinh dục, cổ tử cung hoặc vùng hậu môn - trực tràng. Các tổn thương hậu môn - trực tràng đặc biệt thường gặp ở những người đồng tính nam. Tổn thương tiên phát đôi khi xuất hiện ở miệng và họng (môi, lưỡi hoặc amidan), ít khi trên vú hoặc ngón tay. Chancre khởi phát như một vết trợt nhỏ 10 - 90 ngày (trung bình là 3 - 4 tuần) sau khi xâm nhiễm, sau đó phát triển nhanh chóng thành vết loét nông không đau có đáy sạch và bờ cứng, chắc đồng thời với sưng các hạch tại chỗ, các hạch không rắn, riêng biệt và dai. Nhiễm khuẩn vết loét có thể xuất hiện và gây đau. Vết loét thường tự liền nhưng có thể để lại sẹo, nhất là khi có nhiễm khuẩn thứ phát.

Xét nghiệm cận lâm sàng

Xét nghiệm huyết thanh giang mai thường dương tính 1 - 2 tuần sau khi tổn thương tiên phát xuất hiện; hiệu giá thường tăng rõ rệt khi có tiền sử mắc bệnh trước đó. Soi hiển vi miễn dịch huỳnh quang và hiển vi trường tối tìm thấy xoắn khuẩn trong ít nhất 95 % vết loét. Tăng tế bào dịch não tuỷ được báo cáo ở 10 - 20 % bệnh nhân giang mai tiên phát.

Chẩn đoán phân biệt

Vết loét giang mai có thể nhầm lẫn với hạ cam, u hạt lympho hoa liễu, herpes sinh dục, hoặc ung thư. Mọi tổn thương ở bộ phận sinh dục phải được xem xét như một tổn thương giang mai tiên phát.

Điều trị

Benzathin penicillin G, 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp vào vùng mông, cho một lần. Đối với bệnh nhân dị ứng penicillin (không phải phụ nữ mang thai) có thể sử dụng doxycyclin, 100 mg uống hai lần một ngày trong hai tuần hoặc tetracyclin 500 mg uống bốn lần trong một ngày trong 2 tuần. Kinh nghiệm lâm sàng có nhiều hơn với tetracyclin, nhưng sự tuân thủ có lẽ là tốt hơn với doxycyclin. Có thể sử dụng erythromycin, 500 mg uống bốn lần một ngày trong hai tuần, nhưng nói chung được coi là ít hiệu quả hơn các điều trị khác và cần theo dõi cẩn thận sau điều trị đối với những người dùng erythromycin.

2. GIANG MAI THỨ PHÁT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Ban dát sẩn trên da toàn thân
- Các tổn thương niêm mạc, bao gồm các mảng và các vết loét
- Các nốt sẩn tiết dịch (condyloma) ở các vùng da ẩm
- Sưng hạch toàn thân không rắn
- Sốt
- Viêm màng não, viêm gan, viêm xương, viên khớp, viêm mống mắt
- Nhiều xoắn khuẩn trong bệnh phẩm cạo từ các tổn thương niêm mạc và da qua soi miễn dịch huỳnh quang hoặc soi trường tối
- Các xét nghiệm huyết thanh giang mai luôn dương tính

Nhận định chung và điều trị

Giai đoạn hai của giang mai nói chung diễn biến trong một vài tuần (hoặc tới 6 tháng) sau xuất hiện của chancre, khi *T.palldum* lan truyền trong cơ thể với mức độ đủ để gây ra các triệu chứng toàn thân (sốt, sưng hạch) hoặc các tổn thương lây nhiễm ở những nơi xa đường vào ban đầu. Các biểu hiện thường gặp nhất là tổn thương da và niêm mạc. Các tổn thương da thường

không ngứa, dạng rát, sẩn, mụn mủ hoặc kén (hoặc phối hợp bất kỳ dạng nào trong số này), nhưng ban dát sẩn là phổ biến nhất. Các tổn thương da thường lan toả khắp toàn thân; nhất là trên lòng bàn tay và bàn chân. Các tổn thương dạng vòng kiểu nấm vòng quan sát thấy ở những người da đen. Các tổn thương niêm mạc từ loét và nốt sẩn trên môi, miệng, họng, bộ phận sinh dục và hậu môn (các mảng trên niêm mạc) tới vùng đỏ lan toả trong hầu họng. Các tổn thương cả ngoài da và trên niêm mạc đều có tính lây nhiễm cao ở giai đoạn này. Tổn thương đặc hiệu - condylom phẳng - - là các nốt sẩn lẫn vào nhau và tiết dịch ở những vùng ẩm ướt của da và niêm mạc.

Sự xâm nhập vào màng não (viêm màng não nước trong hoặc viêm sàn não cấp tính), gan, thận, xương và khớp, có thể xuất hiện dẫn đến liệt thần kinh sọ não, hoàng đảm, hội chứng thận hư và viêm màng xương. Rụng tóc từng mảng và viêm mống mắt cũng có thể xuất hiện.

Tất cả các xét nghiệm huyết thanh giang mai dương tính hầu như trong tất cả các trường hợp. Các tổn thương da và niêm mạc thường có *T. pallidum* qua xét nghiện soi trong trường tối. Tăng tế bào thoáng qua trong dịch não tuỷ ở khoảng 30 - 70 % bệnh nhân giang mai thứ phát dù chỉ có 5 % các xét nghiệm huyết thanh dịch não tuỷ dương tính. Có thể có bằng chứng viêm gan hoặc viêm thận (dạng phức hợp miễn dịch). Các phức hợp miễn dịch lưu hành tồn tại trong máu và lắng đọng ở thành các mạch máu.

Các tổn thương da có thể nhầm lẫn với các ban truyền nhiễm, hồng ban do nấm và dị ứng thuốc. Các tổn thương phủ tạng có thể phải phân biệt với viêm thận hoặc viên gan do các căn nguyên khác. Họng đỏ lan toả có thể giống các dạng viêm họng khác.

Điều trị giống như giang mai tiên phát, trừ giang mai hệ thần kinh trung ương và giang mai mắt cần được điều trị như giang mai thần kinh (xem ở dưới). Bệnh nhân cần được cách ly.

3. GIANG MAI TÁI PHÁT
(Giang mai yên lặng sớm)

Tiêu chuẩn chẩn đoán cũng giống như giang mai thứ phát

Các tổn thương giang mai thứ phát tự lành, nhưng giang mai thứ phát có thể tái phát nếu không được chẩn đoán và điều trị thích hợp. Các đợt tái phát này có thể bao gồm bất cứ biểu hiện nào có trong giang mai thứ phát:

da và niêm mạc, thần kinh, mắt, xương hoặc nội tạng. Không giống như thương tổn thần kinh thường không có triệu chứng trong giang mai thứ phát, các đợt tái phát thần kinh có thể tối cấp dẫn đến tử vong. Tái phát hầu như luôn đi kèm với tăng hiệu giá các xét nghiệm huyết thanh định lượng; trong nhiều trường hợp, tăng hiệu giá có thể là bằng chứng đầu tiên hoặc duy nhất của tái phát. Khoảng 90 % tái phát xuất hiện trong các năm thứ nhất sau khi nhiễm bệnh.

Điều trị như giang mai tiên phát trừ khi có giang mai hệ thần kinh trung ương.

4. GIANG MAI YÊN LẶNG (ẨN) MUỘN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Không có triệu chứng thực thể.
- Tiền sử giang mai điều trị không thích hợp.
- Các xét nghiệm huyết thanh giang mai dương tính.

Nhận định chung và điều trị

Giang mai ẩn là thời kỳ yên lặng sau khi các tổn thương thứ phát mất đi và trước khi các triệu chứng giang mai tam phát xuất hiện. Thời kỳ yên lặng sớm được xác định là năm thứ nhất sau khi nhiễm bệnh, khi phần lớn các tổn thương lây nhiễm tái xuất hiện (giang mai tái phát); sau năm đầu tiên bệnh nhân được coi chuyển sang thời kỳ yên lặng muộn. Tuy nhiên, sự lây truyền cho bào thai có lẽ xảy ra bất kỳ trong thời kỳ nào. Trong thời kỳ yên lặng không có bất kỳ biểu hiện lâm sàng nào (theo định nghĩa) và dấu hiệu cận lâm sàng có ý nghĩa duy nhất là các xét nghiệm huyết thanh dương tính. Chỉ chẩn đoán giang mai yên lặng khi dịch não tuỷ hoàn toàn không biến loạn, X quang và thăm khám lâm sàng không phát hiện dấu hiệu tổn thương tim mạch và xét nghiệm giang mai dương tính giả được loại trừ. Thời kỳ yên lặng có thể kéo dài vài tháng cho tới suốt đời.

Một điều quan trọng là cần phân biệt giang mai yên lặng với xét nghiệm huyết thanh giang mai dương tính giả do nhiều nguyên nhân đã nêu ở trên.

Giang mai yên lặng được điều trị bằng benzathin penicillin G, 2,4 triệu đơn vị ba lần trong 7 ngày (tổng liều 7,2 triệu đơn vị). Đối với bệnh nhân dị

ứng penicillin có thể sử dụng tetracyclin uống 0,5g bốn lần một ngày trong 28 ngày hoặc doxycyclin uống 100 mg hai lần một ngày trong 29 ngày. Nếu có bằng chứng xâm nhập dịch não tuỷ, điều trị như giang mai thần kinh. Chỉ có một phần nhỏ các xét nghiệm huyết thanh bị ảnh hưởng rõ rệt bởi điều trị penicillin. Điều trị giai đoạn này của bệnh có mục đích ngăn ngừa các di chứng muộn.

5. GIANG MAI MUỘN (giang mai kỳ ba)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Các u xâm nhiễm ở da, xương, gan (các gumma)
- Viêm động mạch chủ, phồng động mạch hoặc trào ngược van động mạch chủ
- Các bệnh hệ thần kinh trung ương, bao gồm các biến đổi mạch máu màng não và các biến đổi thoái hoá, rối loạn cảm giác, đau nhói, các phản xạ bệnh lý, suy giảm trí tuệ hoặc rối loạn tâm thần

Nhận định chung

Giai đoạn này có thể xuất hiện vào bất cứ thời điểm nào sau giang mai thứ phát, thậm trí sau nhiều năm yên lặng và gặp ở khoảng một phần ba số bệnh nhân không điều trị (bảng 17-3). Các tổn thương muộn có lẽ đại diện ít nhất là một phần cho phản ứng mẫm cảm muộn của mô đối với vi khuẩn và thường chia làm hai giai đoạn: (1) phản ứng gumma tại chỗ, với khởi phát tương đối nhanh, và đáp ứng nói chung tức thời với điều trị (giang mai muộn lành tính); và (2) viêm nhiễm lan toả, với khởi phát chậm chạp hơn, thường xâm nhập đặc trưng vào hệ thần kinh trung ương và các động mạch lớn, có thể dẫn đến tử vong nếu không được điều trị và trường hợp may mắn nhất là dừng lại khi điều trị. Các gumma có thể xâm nhập mọi cơ quan và mọi vùng trong cơ thể, nhưng thường gặp nhất là da hay các xương dài. Tổn thương tim mạch thường biểu hiện bằng phồng động mạch chủ, trào ngược van động mạch chủ hoặc viêm động mạch chủ. Một loạt các dạng xâm nhập lan toả hoặc khu trú hệ thần kinh trung ương có thể xuất hiện.

Giang mai muộn cần phân biệt với ung thư da, gan, phổi da dày hoặc não; các loại viêm màng não; và tổn thương hệ thần kinh tiên phát.

Mặc dù trong giang mai muộn hầu như tất cả các mô và các cơ quan đều có thể bị tổn thương, nhưng thường gặp nhất là các mô và các cơ quan sau:

Da

Các tổn thương da trong giang mai muộn có hai loại: (1) tổn thương nhiều nốt dẫn đến loét (lues maligna) hoặc thoái triển bằng cách tạo ra sẹo teo tăng sắc tố; và (2) các gumma đơn lẻ khởi đầu như các nốt dưới da không đau, sau lan rộng, dính liền với da ở trên và cuối cùng là loét.

Niêm mạc

Các tổn thương muộn của niêm mạc là các gumma nốt hoặc mảng trắng có tính phá huỷ cao đối với mô bị xâm nhiễm.

Xương

Các tổn thương xương có tính phá huỷ, gây nên viêm màng xương, viêm xương và viêm khớp, ít hoặc hoàn toàn không đi kèm với đỏ da hay phù nề, nhưng thường gây ra đau cơ nhiều và viêm các cơ kế cận. Đau cơ đặc biệt nặng về đêm.

Mắt

Các tổn thương muộn ở mắt là viêm mống mắt gumma, viêm màng bồ đào, teo dây thần kinh thị giác và liệt các dây thần kinh sọ não, kết hợp với các tổn thương giang mai hệ thần kinh trung ương.

Hệ hô hấp

Tổn thương hệ hô hấp trong giang mai muộn là do các gumma xâm nhiễm vào thanh quản, khí quản và nhu mô phổi gây ra các nốt mờ riêng rẽ trong phổi. Các triệu chứng bao gồm khản tiếng, trụy hô hấp, thở khò khè thứ phát do bản thân tổn thương gumma hoặc do chít hẹp phế quản do thoái triển các gumma.

Hệ tiêu hoá

Các gumma xâm nhập vào gan gây gan bó giò (hepar lobatum) không triệu chứng, thường lành tính. Đôi khi bệnh cảnh giống như xơ gan Laennec xuất hiện do gan bị xâm nhiễm. Tổn thương dạ dày có thể bao gồm xâm nhiễm lan toả vào thành dạ dày hoặc các tổn thương ở trên nội soi và tổ chức học có thể nhầm lẫn với u lympho hoặc ung thư. Đau thượng vị, đầy bụng, ợ chua, ợ hơi và gầy sút là những triệu chứng thường gặp.

Hệ tim mạch

Các tổn thương tim mạch (chiếm 5 - 10 % các tổn thương giang mai muộn) thường có tính tiến triển, gây tàn phế và có nguy cơ gây tử vong, thường đi kèm với các tổn thương hệ thần kinh trung ương. Sự xâm nhiễm thường bắt đầu bằng viêm động mạch ở phần trên tim của động mạch chủ và tiến triển đến một hoặc nhiều tổn thương sau: (1) Hẹp lỗ mạch vành dẫn đến giảm tuần hoàn vành, đau thắt ngực và nhồi máu cơ tim cấp. (2) Xơ cứng các van động mạch chủ dẫn tới trào ngược van động mạch chủ với mạch đập mạnh, tiếng thổi tâm trương trên van, tiếng thổi tâm thu van động mạch chủ thường gặp, phì đại tim, và cuối cùng là suy tim sung huyết. (3) Yếu thành động mạch chủ với sự hình thành túi phồng mạch và các triệu chứng liên quan tới áp lực như nuốt khó, khản tiếng, ho giọng kèn đồng, đau lưng (ăn mòn đốt sống), và đôi khi là vỡ túi phồng mạch. Nhiễm khuẩn hô hấp tái phát nhiều lần thường gặp và là hậu quả của chèn ép lên khí quản và phế quản.

Điều trị giang mai giai đoạn ba (trừ giang mai thần kinh; xem ở dưới) cũng giống như giang mai yên lặng. Chuyển các xét nghiệm huyết thanh dương tính thành âm tính thường không xảy ra. Một liệu trình điều trị penicillin thứ hai có thể sử dụng nếu cần. Hiện chưa có một phương pháp nào để loại trừ triệt để các xoắn khuẩn ra khỏi cơ thể người trong các giai giang mai muộn. Các xoắn khuẩn còn sống đôi khi được tìm thấy trong mắt, dịch não tuỷ, và một số nơi khác ở một số bệnh nhân đã được điều trị giang mai thích hợp nhưng những nhận định cho rằng các xoắn khuẩn này có khả năng gây bệnh tiến triển chỉ là phỏng đoán.

Giang mai thần kinh

Giang mai thần kinh (chiếm 15% - 20% các tổn thương giang mai muộn; thường đi kèm với giang mai tim mạch) cũng là biến chứng tiến triển, gây tàn tật và có nguy cơ đe doạ tính mạng. Bệnh phát triển ở nam giới nhiều hơn so với phụ nữ, và ở người da trắng nhiều hơn người da đen.

A. Phân loại: Có bốn thể lâm sàng

1. Giang mai thần kinh không triệu chứng

Thể bệnh này có biến loạn dịch não tuỷ (huyết thanh học dịch não tuỷ dương tính, tăng số lượng tế bào, đôi khi tăng protein) mà không có triệu chứng hay dấu hiệu của tổn thương thần kinh.

2. Giang mai mạch màng não

Thể bệnh này có sự xâm nhiễm màng não hoặc biến đổi cấu trúc mạch não (hoặc cả hai), gây nên các triệu chứng viêm màng não nhẹ (đau đầu, kích thích); liệt thần kinh sọ não (viêm màng sàn não); phản xạ không cân xứng; đồng tử không đều với phản xạ ánh sáng và điều tiết kém; và khi các mạch lớn bị xâm nhiễm dẫn đến tai biến mạch não. Dịch não tuỷ có tăng tế bào (100 - 1000/µl), tăng protein, và thường là xét nghiệm huyết thanh giang mai dương tính. Các triệu chứng viêm màng não cấp ít gặp trong giang mai muộn.

3. Bệnh Tabes

Thể bệnh này là do sự thoái hoá tiến triển mạn tính của nhu mô các cột sau của tuỷ sống và của các hạch cảm giác sau và các rễ thần kinh. Các triệu chứng và dấu hiệu là rối loạn cảm giác cảm thụ bản thân và cảm giác rung, dấu hiệu đồng tử Argyll Robertson (mống mắt phản xạ kém với ánh sáng nhưng điều tiết tốt), giảm trương lực và phản xạ cơ. Rối loạn cảm giác cảm thụ bản thân dẫn đến dáng đi choãi rộng chân và mất khả năng đi lại trong tối. Rối loạn cảm giác hoặc đau đột ngột tái phát ở các cơ chân (đau "như bị bắn" hoặc chớp nhoáng) có thể xuất hiện. Các cơn kịch phát cũng thường gặp trong Tabes: kịch phát dạ dày, biểu hiện bằng đau bụng cấp tính với buồn nôn và nôn (giả bụng ngoại khoa); kịch phát họng với các cơn ho và khó thở; kịch phát tiết niệu với các cơn co bàng quang đau đớn; kịch phát đại tràng và hậu môn. Các cơn kịch phát có thể khởi phát đột ngột, kéo dài vài giờ tới vài ngày và kết thúc bất ngờ. Loạn tiểu thần kinh với tràn ri nước tiểu cũng có thể gặp. Loét dinh dưỡng không đau có thể xuất hiện ở những điểm chịu áp lực ở chân. Biến dạng khớp có thể xuất hiện do mất mạng thần kinh cảm giác (khớp Charcot). Dịch não tuỷ có thể có số lượng tế bào bình thường hoặc tăng (3 - 200µl), tăng protein, và các kết quả xét nghiệm huyết thanh học khác nhau.

4. Rối loạn toàn thân

Đây là sự xâm nhiễm lan toả của vỏ não với các triệu chứng khởi phát từ từ. Bệnh thường biểu hiện bằng giảm khả năng tập trung, mất trí nhớ, rối loạn phát âm, run các ngón và môi, dễ bị kích thích, và đau đầu nhẹ. Nổi bật nhất là sự thay đổi tính tình; bệnh nhân trở nên cẩu thả, không có trách nhiệm, nhầm lẫn, và hoảng loạn. Biến loạn dịch não tuỷ tương tự như trong bệnh Tabes. Các kiểu phối hợp các thể khác nhau của giang mai thần kinh (đặc biệt Tabes và rối loạn toàn thân) không phải là hiếm.

B. Những điều cần chú ý trong điều trị giang mai thần kinh

Điều quan trọng nhất là phòng ngừa giang mai thần kinh bằng chẩn đoán kịp thời, điều trị thích hợp, và theo dõi giang mai sớm. Chỉ định chọc dò tuỷ sống thay đổi dựa trên giai đoạn của bệnh và tình trạng miễn dịch của bệnh nhân. Trong giang mai sớm (giang mai tiên phát và thứ phát và giang mai lặng sớm dưới một năm), *T.pallidum* hay xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương và biến loạn dịch não tuỷ thường xuất hiện, nhưng giang mai thần kinh ít khi phát triển ở những bệnh nhân đã áp dụng theo chế độ điều trị chuẩn nêu ở trên. Do vậy, trừ khi có các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng của giang mai thần kinh hoặc xâm nhiễm thị giác (viêm màng bồ đào, viêm võng mạc thần kinh, viêm thần kinh thị giác, viêm mống mắt), không cần thiết chọc dò tuỷ sống trong giang mai sớm như một phần của đánh giá thường quy. Trong giang mai yên lặng, chỉ định chọc dò tuỷ sống phải được quyết định riêng cho từng trường hợp. Không chỉ định chọc dò tuỷ sống thường quy cho tất cả các bệnh nhân do ít khi phát hiện biến loạn và kết quả hầu như không gây ảnh hưởng đến quyết định điều trị. Tuy nhiên, chỉ định xét nghiệm dịch não tuỷ trong các giai đoạn muộn hơn của giang mai nếu có các triệu chứng và dấu hiệu thần kinh hoặc mắt; nếu điều trị thuốc khác không phải penicillin; nếu bệnh nhân nhiễm HIV (xem phần dưới); nếu có bằng chứng điều trị thất bại (xem bàn luận ở trên); hoặc nếu có bằng chứng giang mai giai đoạn ba hoạt động (viêm động mạch chủ, viêm mống mắt, teo thị giác v.v...). Nếu có biến loạn dịch não tuỷ hoặc biểu hiện thần kinh cần điều trị giang mai thần kinh. Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị bao gồm các thăm dò thần kinh, nhãn khoa, tim mạch, tâm thần và dịch não tuỷ.

Liệu trình điều trị 2,4 triệu đơn vị benzathin penicillin tiêm bắp một tuần trong ba tuần liền dẫn tới nồng độ penicillin trong dịch não tuỷ thấp hoặc không thể xác định được và trong các trường hợp thất bại điều trị đã được thông báo khi áp dụng liệu trình này để điều trị giang mai thần kinh. Vì những lý do này, các chế độ điều trị được chấp nhận hiện nay sử dụng liều cao hơn penicillin tác dụng nhanh để đạt tới thẩm thấu tốt hơn và nồng độ thuốc cao hơn trong dịch não tuỷ. Các liệu trình khuyến cáo bao gồm 3 - 4 triệu đơn vị penicillin G kết tinh tiêm tĩnh mạch 4 giờ một lần trong 10 - 14 ngày. Có thể thay thế bằng procain penicillin 2,4 triệu đơn vị tiêm bắp một lần một ngày cùng với 500 mg probenecid uống bốn lần một ngày, cả hai thứ trong

10 - 14 ngày. Do có những sự lo ngại rằng vi khuẩn phân chia chậm có khả năng tồn tại kéo dài, nhiều chuyên gia khuyến cáo điều trị 2,4 triệu đơn vị benzathine penicillin tiêm bắp một tuần một lần trong ba tuần. Hiện chưa có điều trị thay thế penicillin trong giang mai thần kinh. Chloramphenicol (2g một ngày trong 30 ngày), đoxycyclin (200mg hai lần một ngày trong 21 ngày) và ceftriaxon (1g trong một ngày trong 14 ngày) đều có thể đạt đến nồng độ diệt xoắn khuẩn trong dịch não tuỷ, nhưng kinh nghiệm lâm sàng còn hạn chế, và đã có thông báo về các trường hợp thất bại. Vì vậy, bệnh nhân có tiền sử dị ứng penicilin phải được thử test da, giải mẫn cảm, và điều trị bằng penicillin.

Tất cả các bệnh nhân cần được xét nghiệm lại dịch não tuỷ 6 tháng một lần cho đến khi số lượng tế bào trở về bình thường. Đáp ứng điều trị có thể đánh giá qua cải thiện lâm sàng và sự thoái triển của các biến loạn dịch não tuỷ. Một liệu trình điều trị penicillin thứ hai có thể được sử dụng nếu số lượng tế bào không giảm xuống sau 6 tháng hoặc không về bình thường sau 2 năm. Không hiếm các trường hợp có các triệu chứng và dấu hiệu thần kinh tiếp tục tiến triển mặc dù bệnh nhân được điều trị penicillin liều cao và kéo dài. Người ta cho rằng các trường hợp thất bại điều trị này liên quan đến khả năng tồn tại kéo dài không giải thích được của *T.pallidum* trong hệ thần kinh trung ương hoặc các tổn thương ở mắt ít nhất trong một số trường hợp.

6. GIANG MAI Ở BỆNH NHÂN NHIỄM HIV

Do giang mai có biểu hiện lâm sàng đa dạng và diễn biến khó định trước, việc đánh giá các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng bất thường của giang mai của bệnh nhân nhiễm HIV là khó khăn. Mặc dù các đáp ứng huyết thanh bất thường đã được thông báo ở bệnh nhân nhiễm HIV dương tính, bao gồm hiệu giá các xét nghiệm không xoắn khuẩn cao, các hiệu quả dương tính xuất hiện muộn và kết quả âm tính giả, nên phần lớn bệnh nhân HIV dương tính có đáp ứng huyết thanh giống như các bệnh nhân âm tính. Do vậy, việc đánh giá các xét nghiệm huyết thanh của người nhiễm HIV và không nhiễm HIV là giống nhau. Do các xét nghiệm huyết thanh có khả năng âm tính giả hoặc đáp ứng miễn dịch xuất hiện muộn, nếu chẩn đoán giang mai được đặt ra trên cơ sở lâm sàng nhưng các xét nghiệm phản ứng kháng thể âm tính thì cần tiến hành các thăm dò thay thế. Các thăm dò này

bao gồm soi hiển vi thường tối dịch tổn thương và nhuộm kháng thể huỳnh quang trực tiếp tìm *T.pallidum* trong các bệnh nhân sinh thiết hoặc dịch từ tổn thương.

Chẩn đoán giang mai thần kinh ở bệnh nhân nhiễm HIV là khó khăn vì các biến loạn dịch não tuỷ rất thường gặp và có thể do giang mai thần kinh hoặc bản thân nhiễm HIV. Ý nghĩa của các biến loạn này còn chưa sáng tỏ, và các biến loạn tương tự cũng thường gặp ở những bệnh nhân không nhiễm HIV với giang mai tiên phát hoặc thứ phát. Có những thông báo lẻ tẻ về bệnh nhân nhiễm HIV tiến triển tới giang mai thần kinh đã được điều trị thích hợp trong giai đoạn sớm, đại bộ phân bệnh nhân giang mai tiên phát hoặc thứ phát đều có đáp ứng thich hợp với các liệu trình được công nhận hiện nay. Do vậy, mặc dù một vài tác giả khuyến cáo thăm dò dịch não tuỷ ở tất cả các bệnh nhân nhiễm HIV mắc giang mai nhưng xét nghiệm này có lẽ không cần thiết trong giai đoạn sớm của bệnh. Ngược lại, chọc dò tuỷ sống phải tiến hành ở bệnh nhân HIV dương tính nếu bệnh nhân mắc giang mai trong giai đoạn ẩn muộn hoặc giang mai không rõ giai đoạn; nếu có các triệu chứng thần kinh; hoặc nếu bệnh nhân bị thất bại điều trị (như đã bàn luận ở trên - các tiêu chuẩn thất bại tương tự được áp dụng cho bệnh nhân HIV dương tinh và HIV âm tinh, các liệu trình tái điều trị cũng giống như vậy).

Điều trị bệnh nhân HIV dương tính mắc giang mai tiên phát hoặc thứ phát cũng giống như bệnh nhân HIV âm tính. Do những lo lắng về tính phù hợp của điều trị này, một thử nghiệm lớn đa trung tâm điều trị giang mai sớm ở bệnh nhân HIV âm tính và HIV dương tính đã được tiến hành để so sánh điều trị chuẩn với điều trị tăng cường (2,4 triệu đơn vị benzathin penicillin tiếp nối bằng 2 gam amoxicillin cộng với 500 miligam probenecid uống ba lần một ngày trong 10 ngày). Trong thời gian theo dõi một năm, không có trường hợp giang mai thần kinh nào được xác định, cho phép kết luận rằng các chế độ điều trị hiện nay là thích hợp. Do vẫn còn sự lo lắng tiếp diễn về tính phù hợp của điều trị, nên cần theo dõi lâm sàng và huyết thanh học ở thời điểm 3, 6, 9, 12, và 24 tháng.

Bệnh nhân nhiễm HIV mắc giang mai yên lặng muộn, giang mai không rõ giai đoạn, và giang mai thần kinh phải được điều trị như người HIV âm tính, và theo dõi sau điều trị ở thời điểm 6, 12, 18 và 24 tháng.

Do kinh nghiệm lâm sàng điều trị bệnh nhân nhiễm HIV mắc giang mai được dựa trên các liệu trình penicillin, tất cả các giai đoạn giang mai phải được điều trị bằng kháng sinh này. Bệnh nhân dị ứng nặng với penicillin cần được giải mẫn cảm.

7. GIANG MAI Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Tất cả các phụ nữ mang thai phải được xét nghiệm huyết thanh giang mai ở lần khám thai đầu tiên. Những phụ nữ nghi ngờ có nguy cơ mắc giang mai cao hoặc từ những quần thể có tỷ lệ hiện mắc giang mai cao phải được xét nghiệm thêm phản ứng không xoắn khuẩn trong 3 tháng cuối thai kì vào tuần thứ 28 và một lần nữa khi đẻ. Kết quả xét nghiệm huyết thanh của tất cả các phụ nữ sinh con phải được xác định trước khi được ra viện. Những phụ nữ huyết thanh dương tính phải được coi là mắc bệnh và phải được điều trị trừ khi đã được điều trị trước đó và có sự giảm hiệu giá kháng thể.

Điều trị lựa chọn là penicillin với liệu trình phù hợp với giai đoạn của bệnh (xem phần trên). Penicillin ngăn ngừa giang mai bẩm sinh ở 90% số trương hợp, ngay cả khi bệnh nhân được điều trị muộn trong thai kì. Tetracyclin và doxycyclin không có chỉ định trong thai kì, erythromycin có khả năng dẫn đến suy thai. Phụ nữ có tiền sử dị ứng penicillin cần phải được thử phản ứng da và giải mẫn cảm nếu cần.

Trẻ sơ sinh phải được đánh giá ngay sau khi sinh như ở phần dưới và ở thời điểm 6 - 8 tuần tuổi.

8. GIANG MAI BẨM SINH

Giang mai bẩm sinh là bệnh nhiễm qua rau thai xuất hiện ở những đứa trẻ sinh ra từ người mẹ không được điều trị hoặc điều trị không thích hợp. Các triệu chứng lâm sàng khi trẻ mới sinh ra rất đa dạng: Trẻ có thể có nhiều hoặc rất ít dấu hiệu, thậm trí không có dấu hiệu cho đến 6 - 8 tuần tuổi (thể bệnh muộn). Các triệu chứng thường gặp nhất là các tổn thương da và niêm mạc - ban dát sần, condylom, các đám trên niêm mạc và dịch mũi họng (chảy nước mũi). Các tổn thương này có khả năng lây nhiễm; *T.pallidum* có thể dễ dàng tìm thấy khi soi hiển vi và thai nhi phải được cách ly. Các triệu chứng thường gặp khác là gan lách to, thiếu máu hoặc viêm xương sụn. Các tổn thương sớm, hoạt động này sẽ tự liền sau đó và nếu không được chữa trị thì bệnh sẽ tiến triển dần đến các dị tật đặc trưng của giang mai - viêm nhu mô giác mạc, răng Hutchinson, xẹp mũi, cẳng chân hình vòng cung, điếc và tổn thương hệ thần kinh trung ương.

Kết quả xét nghiệm huyết thanh âm tính tại thời điểm sinh ở cả mẹ và con có nghĩa đứa trẻ không mắc bệnh. Tuy nhiên, nhiễm bệnh mới ở gần

thời điểm sinh có thể dẫn đến các xét nghiệm âm tính do không đủ thời gian cho đáp ứng huyết thanh phát triển. Do vậy, luôn cần nghĩ đến khả năng nhiễm bệnh ở những đứa trẻ có các triệu chứng đáp ứng muộn dù các xét nghiệm huyết thanh lúc mới sinh âm tính, đặc biệt ở những đứa trẻ sinh ra từ các bà mẹ có nguy cơ cao (HIV dương tính, sử dụng ma tuý). Trẻ phải được xét nghiệm giang mai bẩm sinh nếu người mẹ có xét nghiệm huyết thanh dương tính không được điều trị hoặc điều trị bằng liệu trình không có penicillin, được điều trị trong vòng một tháng trước khi sinh, hoặc điều trị trước khi có thai nhưng không được theo dõi huyết thanh học tiếp theo để kiểm tra đáp ứng. Đánh giá huyết thanh học giang mai ở trẻ sơ sinh có khó khăn do các kháng thể của mẹ (IgG) truyền qua rau thai. Việc đánh giá trẻ sơ sinh nghi ngờ mắc giang mai bẩm sinh bao gồm tiền sử điều trị của mẹ, thăm khám lâm sàng kỹ càng, hematocrit (tìm khả năng thiếu máu), xét nghiệm huyết thanh không xoắn khuẩn với máu, xét nghiệm dịch não tuỷ (VDRL, số lượng tế bào, lượng protein) và các thăm dò khác khi có chỉ định như chức năng gan, khám mắt,X quang phổi, chụp X quang các xương dài. Xét nghiệm rau thai tìm biến đổi tổ chức học liên quan đến giang mai bẩm sinh, nhuộm đặc hiệu tìm xoắn khuẩn và thậm chí PCR tìm ADN của xoắn khuẩn có thể cung cấp các thông tin hỗ trợ cho chẩn đoán giang mai bẩm sinh.

Trẻ phải được điều trị sau khi sinh nếu người mẹ không được điều trị hoặc điều trị không thích hợp, liệu trình điều trị không được biết hoặc điều trị bằng các thuốc không phải penicillin; nếu không được theo dõi đầy đủ sau khi điều trị để đảm bảo có đáp ứng huyết thanh (ít nhất giảm bốn lần hiệu giá không xoắn khuẩn ở những bệnh nhân điều trị giang mai sớm hoặc hiệu giá ổn định hay giảm xuống ≤ 1:4 cho các bệnh nhân khác); nếu có bằng chứng huyết thanh học hoặc lâm sàng của tái phát hoặc tái nhiễm (tăng hiệu giá bốn lần hoặc lớn hơn); nếu điều trị sớm hơn một tháng trước khi sinh; hoặc nếu điều trị trong giai đoạn sớm của thai kỳ nhưng hiệu giá không giảm xuống ít nhất bốn lần.

Tất cả các trẻ huyết thanh dương tính phải được theo dõi 2 - 3 tháng một lần cho tới khi các xét nghiệm trở nên âm tính hoặc hiệu giá giảm xuống ít nhất bốn lần. Hiệu giá không xoắn khuẩn phải giảm xuống sau 3 tháng và trở nên âm tính sau 6 tháng nếu kháng thể được truyền thụ động hoặc nếu trẻ bị mắc bệnh nhưng điều trị thích hợp. Nếu hiệu giá không trở nên âm tính sau 6 tháng, trẻ phải được xem xét tìm giang mai thần kinh và tái điều trị. Bệnh nhân điều trị sau thời kỳ chu sinh có thể có đáp ứng kháng thể chậm hơn. Nếu hiệu giá không giảm xuống hoặc tăng lên sau 6 - 12 tháng,

bệnh nhân phải được xem xét lại (bao gồm cả chọc dò tuỷ sống) và điều trị một đợt mười ngày penicillin. Những trẻ mắc giang mai thần kinh phải được chọc dò tuỷ sống kiểm tra sáu tháng một lần cho tới khi kết quả trở về bình thường. Xét nghiệm VDRL dương tính hoặc các chỉ số bất thường không thể giải thích bằng các lý do khác cần được tái điều trị.

Không nên sử dụng kháng thể kháng xoắn khuẩn để theo dõi đáp ứng điều trị do hiệu giá có thể vẫn dương tính dù điều trị thích hợp. Hiệu giá kháng thể kháng xoắn khuẩn truyền thụ động có thể còn dương tính trong 15 tháng. Kháng thể duy trì 18 tháng có ý nghĩa chuẩn đoán giang mai bẩm sinh và trẻ phải được xem xét tìm giang mai thần kinh và điều trị thích hợp.

Trẻ cũng phải được điều trị nếu có bằng chứng bệnh hoạt động trên lâm sàng và X quang; nếu có bằng chứng giang mai thần kinh (VDRL dịch não tuỷ dương tính hoặc tăng tế bào dịch não tuỷ); hoặc nếu hiệu giá không xoắn khuẩn của huyết thanh gấp bốn lần hoặc hơn hiệu giá của mẹ.

Điều trị giang mai bẩm sinh bằng penicillin G kết tinh tan trong nước 100.000 - 150.000đơn vị/kg một ngày chia làm hai liều tiêm tĩnh mạch trong bảy ngày đầu, sau đó chia ba lần để hoàn thành 10 ngày điều trị; hoặc 50.000đơn vị/kg procain penicillin mỗi ngày tiêm bắp một lần, trong 10 ngày.

BỆNH XOẮN KHUẨN KHÔNG LÂY QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC

Một loạt các bệnh nhiễm khuẩn ngoài giang mai lưu hành ở nhiều vùng nhiệt đới. Các bệnh này khác với nhiễm *T.pallidum* do không lây qua đường tình dục, tỷ lệ mới nhiễm bệnh tương đối cao ở những vùng địa lý nhất định và ở trẻ em, xu hướng gây bệnh phủ tạng ít trầm trọng hơn. Cũng giống như giang mai, vi khuẩn có thể tìm thấy trong tổn thương lây nhiễm qua soi hiển vi trong trường tối hoặc miễn dịch huỳnh quanh nhưng không thể nuôi cấy trong các môi trường nhân tạo; các xét nghiệm huyết thanh giang mai dương tính, kể cả xét nghiệm mới như CAPTIA Syph G; các bệnh này có các giai đoạn tiên phát, thứ phát, đôi khi tam phát; và penicillin là kháng sinh lựa chọn. Có bằng chứng cho thấy nhiễm các vi khuẩn này có thể phần nào ngăn ngừa giang mai và ngược lại. Điều trị penicillin liều lượng thích hợp cho giang mai tiên phát (như 2,4 triệu đơn vị benzathin penicillin G tiêm bắp) nói chung có tác dụng điều trị trong mọi giai đoạn của nhiễm xoắn khuẩn

không lây qua đường tình dục. Trong các trường hợp dị ứng với penicillin, tetracyclin thường là liệu pháp điều trị thay thế.

BỆNH GHẺ CÓC (Frambesia)

Ghẻ cóc là một bệnh truyền nhiễm phân bố chủ yếu ở các vùng nhiệt đới, do *T.pallidum* dưới nhóm pertenue gây nên. Đặc trưng của bệnh là các tổn thương u hạt ở da, niêm mạc và xương. Ghẻ cóc ít khi dẫn tới tử vong, mặc dù nếu không được điều trị, bệnh có thể dẫn tới thương tật và biến dạng mạn tính. Ghẻ cóc lây truyền qua tiếp xúc ngoài tình dục, thường trong thời kỳ thơ ấu, mặc dù sự lây truyền có thể xẩy ra ở bất cứ lứa tuổi nào. "Nốt ghẻ mẹ" - nốt sần không đau hoá loét sau đó, xuất hiện 3 - 4 tuần sau tiếp xúc. Sưng hạch tại chỗ thường xuất hiện kèm theo. Sau 6 - 12 tuần, các tổn thương thứ phát tương tự xuất hiện và tồn tại kéo dài vài tháng tới vài năm. Các tổn thương loét kèm theo đau ở lòng bàn tay bàn chân thường có và được gọi là "ghẻ cua". Các tổn thương gumma muộn có thể xuất hiện, cùng với sự phá huỷ tổ chức kèm theo trên nhiều vùng rộng lớn của da và tổ chức dưới da. Các ảnh hưởng muộn của ghẻ cóc, với biến đổi xương, ngắn các ngón và co cứng, có thể bị nhầm lẫn với các biến đổi tương tự xuất hiện trong bệnh phong. Xâm nhiễm hệ thần kinh trung ương, tim mạch hoặc các nội tạng khác hiếm gặp.

PINTA

Pinta là bệnh nhiễm xoắn khuẩn lây ngoài đường tình dục do *Treponema carateum* gây ra. Bệnh xuất hiện có tính địa phương ở các vùng nông thôn châu Mỹ Latinh, đặc biệt ở Mexico, Colombia và Cuba , và một số nơi ở Thái Bình Dương. Một nốt sần đỏ không loét tiên phát lan truyền dần thành một mảng sần đóng vẩy chuyển mầu (xám, tím, đen). Các tổn thương thứ phát trông giống như tổn thương tiên phát xuất hiện trong vòng một năm sau đó. Các tổn thương này xuất hiện lần lượt, tổn thương mới lên các tổn thương cũ; thường gặp nhất ở các chi; sau đó chuyển sang teo da và mất sắc tố. Một số trường hợp có biến đổi sắc tố và các mảng teo trên da lòng bàn chân và lòng bàn tay, kèm tăng sừng hoá hoặc không, không thể phân biệt được với "ghẻ cua". Rất hiếm khi xâm nhiễm hệ thần kinh trung ương hoặc tim mạch, nếu có thường ở giai đoạn cuối của bệnh.

GIANG MAI LƯU HÀNH ĐỊA PHƯƠNG

Giang mai lưu hành địa phương là một bệnh nhiễm khuẩn cấp tính hoặc mạn tính do một loại vi khuẩn không phân biệt với *T.pallidum* phân loài *endemicum* gây nên. Bệnh được thông báo ở một số nước, đặc biệt là vùng Địa Trung Hải, thường với tên địa phương: Bejel ở Syria, Arập Xêút và Irac; và Dichuchwa, Njovera và Siti ở châu Phi. Bệnh cũng xuất hiện ở Đông Nam Á. Các thể bệnh địa phương có các đặc điểm khác biệt. Các tổn thương loét tiết dịch trên da hoặc niêm mạc miệng hay mũi họng là các biểu hiện thường gặp nhất. Sưng hạch lympho toàn thân và các tổn thương thứ phát và tam phát ở xương và da cũng thường gặp. Đau sâu trong cẳng chân chỉ điểm cho viêm màng xương hoặc viêm tuỷ xương. Xâm nhiễm tim mạch và hệ thần kinh trung ương hiếm gặp.

CÁC BỆNH NHIỄM XOẮN KHUẨN KHÁC

SỐT HỒI QUY

Sốt hồi quy là bệnh lưu hành ở nhiều vùng trên thế giới. Loài gặm nhấm, ổ bệnh chính, là nguồn lây nhiễm cho ve và bọ (ví dụ *Ornithodoros*). Phân bố và tỷ lệ mới mắc bệnh phụ thuộc sinh thái học của ve bọ ở từng vùng. Ở Hoa Kỳ, ve và bọ được tìm thấy nhiều ở miền Tây, nhất là ở các vùng núi, nhưng các trường hợp bệnh ở người hiếm gặp.

Vi khuẩn gây bệnh là một loại xoắn khuẩn, *Borrelia recurrentis*, mặc dù một số loại vi khuẩn chưa được nghiên cứu kỹ có thể gây ra bệnh tương tự. Xoắn khuẩn có thể lây truyền qua trứng từ thế hệ này của ve bọ sang thế hệ khác. Xoắn khuẩn có mặt trong tất cả các mô của ve bọ và con người có thể bị nhiễm bệnh do ve bọ đốt hoặc qua việc chà xát các mô giập nát hoặc phân ve bọ vào vết cắn. Sốt hồi quy do ve bọ truyền là bệnh lưu hành địa phương nhưng không lây truyền từ người sang người. Borrelia ở các vùng khác nhau của thế giới có tên loài (hoặc dòng) khác nhau, phụ thuộc vào loại ve bọ truyền bệnh.

Khi một người nhiễm bệnh có rận ký sinh, những con rận sẽ bị nhiễm xoắn khuẩn qua hút máu. Sau vài ngày chúng trở thành nguồn lây bệnh cho người khác. Những vụ dịch lớn có thể xảy ra ở những quần thể có rận ký

sinh và những nhân tố thuận lợi cho sự lây truyền là ở chật, suy dinh dưỡng và khí hậu lạnh.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh khởi phát đột ngột với sốt, rét run, nhịp tim nhanh, buồn nôn và nôn, đau khớp và đau đầu dữ dội. Gan to và lách to có thể xuất hiện, cũng như một loạt các ban. Bệnh nhân mê sảng khi sốt cao và nhiều triệu chứng thần kinh-tâm thần có thể xuất hiện. Đợt bệnh thường kết thúc sau 3 - 10 ngày. Sau khoảng 1 - 2 tuần, bệnh tái phát nhưng thường ít trầm trọng hơn. Ba đến mười đợt tái phát có thể xuất hiện trước khi bệnh khỏi hoàn toàn.

B. Các xét nghiệm cận lâm sàng

Trong các đợt sốt, các xoắn khuẩn kích thước lớn có thể thấy trong các lam máu nhuộm theo phương pháp Wright hoặc Giemsa. Xoắn khuẩn có thể mọc trong các môi trường nuôi cấy đặc biệt nhưng nhanh chóng mất tính gây bệnh. Các xoắn khuẩn có thể nhân lên khi được tiêm truyền cho chuột và có thể nhìn thấy trong máu của chúng.

Một loạt các kháng thể kháng borrelia xuất hiện trong thời gian bị bệnh; đôi khi phản ứng Weil - Felix trong nhiễm Rickettsia và các xét nghiệm huyết thanh không xuắn khuẩn cho giang mai cũng có thể dương tính giả. Biến loạn dịch não tuỷ xuất hiện ở những bệnh nhân có xâm nhiễm màng não. Thiếu máu nhẹ và hạ tiểu cầu thường gặp, nhưng số lượng bạch cầu tỏ ra bình thường.

Chẩn đoán phân biệt

Các biểu hiện của sốt hồi quy có thể bị nhầm lẫn với sốt rét, nhiễm leptospira, nhiễm khuẩn huyết não mô cầu, sốt vàng, nhiễm Rickettsia, hoặc sốt chuột cắn.

Phòng bệnh

Phòng ve bọ đốt (như trong phần nhiễm Rickettsia) và các biện pháp diệt rận áp dụng cho nhiều người có thể ngăn ngừa bệnh. Các côn trùng trung gian truyền bệnh cần được kiểm soát nếu có thể.

Hiện chưa có biện pháp phòng bệnh hiệu quả bằng kháng sinh.

Điều trị

Liều duy nhất tetracylin hoặc erythromycin, 0,5g uống, hoặc một liều duy nhất procain penicillin G, 400.000 đến 600.000 đơn vị tiêm bắp, có lẽ là liệu pháp thích hợp cho sốt hồi quy do chấy rận. Do có tỷ lệ tái phát cao hơn, bệnh do ve bọ truyền cần được điều trị bằng 0,5g tetracyclin hoặc erythromycin bốn lần một ngày trong 5 - 10 ngày. Phản ứng Jaisch-Herxheimer thường xuất hiện sau điều trị và có thể đe doạ tính mạng. Điều trị aspirin - mà không phải hydrocortison - có thể giảm nhẹ phản ứng này. Phản ứng Jarisch - Herxheimer xảy ra phần nào qua trung gian của yếu tố hoại tử u, và điều trị kháng thể với cytokin trước điều trị kháng sinh có tác dụng ngăn ngừa phản ứng.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong nói chung thường khoảng 5%. Các trường hợp tử vong thường gặp ở người cao tuổi, người suy kiệt, và những bệnh nhân nhỏ tuổi. Cùng với điều trị, đợt sốt ban đầu được rút ngắn, và các đợt tái phát phần lớn được ngăn chặn.

SỐT DO CHUỘT CẮN (Sốt chuột cắn do xuắn khuẩn, bệnh Sodocu)

Sốt do chuột cắn là một bệnh nhiễm khuẩn cấp tính ít gặp do *Spirillum minus* gây nên. Bệnh được truyền cho người qua vết cắn của chuột. Những người sống ở các khu nhà ổ chuột và những người làm việc trong các phòng xét nghiệm có nguy cơ cao nhất.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Vết chuột cắn ban đầu, trừ khi bị bội nhiễm, liền lại nhanh chóng, nhưng một vài tuần sau trở nên phù nề, cứng và đau; chuyển sắc tím sẫm; và có thể loét. Viêm mạch bạch huyết và viêm hạch tại chỗ, sốt, rét run, mệt mỏi, đau cơ, đau khớp và đau đầu thường xuất hiện. Lách to có thể gặp. Ban dát sẩn đỏ thẫm rải rác trên người và các chi trong nhiều trường hợp, có thể có viêm khớp rõ.

Sau ít ngày, các triệu chứng tại chỗ và toàn thân giảm dần, rồi tái xuất hiện sau một vài ngày. Kiểu sốt tái phát này kéo dài 3 - 4 ngày thay thế bằng những giai đoạn không sốt kéo dài 3 - 9 ngày có thể tồn tại hàng tuần.

Tuy nhiên, một số dấu hiệu khác thường tái xuất xuất hiện chỉ trong một vài đợt tái phát đầu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Thường có tăng bạch cầu, và xét nghiệm không xoắn khuẩn với giang mai thường dương tính giả. Xoắn khuẩn có thể được nhận biết qua soi trường tối dịch tiết từ vết loét hoặc dịch hút từ hạch lympho; xoắn khuẩn thường dễ xác định hơn sau tiêm truyền cho động vật thí nghiệm dịch tiết hoặc máu của bệnh nhân. Chưa thể nuôi cấy được xoắn khuẩn trong môi trường nhân tạo.

Chẩn đoán phân biệt

Sốt do chuột cắn cần được phân biệt với viêm hạch và phát ban do chuột cắn trong sốt do streptobacillus gây nên. Về mặt lâm sàng, viêm khớp và đau cơ nặng trong bệnh do streptobacillus ít khi thấy trong bệnh do *S.minus*. Để phân biệt một cách tin cậy cần có tăng hiệu giá kháng thể ngưng kết với *S.moniliformis* hoặc xác định vi khuẩn gây bệnh. Sốt do chuột cắn cũng cần được phân biệt với bệnh tularemia, nhiễm Rickettsia, nhiễm *Pasteurella multocida*, và sốt hồi quy bằng cách xác định vi khuẩn gây bệnh.

Điều trị

Điều trị bằng procain penicillin G 600.000 đơn vị tiêm bắp 12 giờ một lần; hoặc tetracyclin hydrochlorid, 0,5g sáu giờ một lần trong 10 - 14 ngày. Thực hiện các biện pháp hỗ trợ và điều trị triệu chứng theo chỉ định.

Tiên lượng

Tỉ lệ tử vong được báo cáo khoảng 10% được giảm đáng kể bằng chẩn đoán kịp thời và điều trị kháng sinh.

BỆNH DO LEPTOSPIRA

Bệnh do leptospira là một bệnh nhiễm khuẩn cấp tính và thường nghiêm trọng, hay gây tổn thương gan hoặc các cơ quan khác; xoắn khuẩn gây bệnh là *Leptospira interrogans*, một loài đa dạng bao gồm 23 nhóm huyết thanh và hơn 200 chủng huyết thanh. Ba chủng huyết thanh thường gặp nhất gây bệnh leptospira là *Leptospira icterohaemorrhagiae* từ chuột, *Leptospora canicola* từ chó và *Leptospira pomona* từ gia súc ăn cỏ và lợn. Một vài chủng khác cũng có khả năng gây bệnh, nhưng *L.icterohaemorrhagiae* gây bệnh

nặng nhất. Bệnh phân bố toàn cầu và tỷ lệ mắc bệnh thường cao hơn con số báo cáo. Xoắn khuẩn leptospira thường lây truyền cho người quan thức ăn và nước uống nhiễm nước tiểu của động vật mang mầm bệnh. Xoắn khuẩn có thể xâm nhập qua các tổn thương rất nhỏ ngoài da và có thể qua kết mạc. Các ca nhiễm trong các kỳ nghỉ thường liên quan đến bơi hoặc lướt ván ở vùng nước nhiễm bẩn và các ca liên quan đến nghề nghiệp gặp ở công nhân thoát nước, nông dân trồng lúa, công nhân lò mổ và nông dân các trang trại. Một số ca lẻ tẻ xuất hiện ở những người vô gia cư tiếp xúc với nước tiểu của chuột. Giai đoạn ủ bệnh kéo dài 2 - 20 ngày.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh do leptospira không hoàng đảm là dạng bệnh thường gặp và nhẹ, thường diễn biến qua hai giai đoạn.Giai đoạn ban đầu hoặc giai đoạn "nhiễm khuẩn" khởi đầu bằng sốt đột ngột 39 - 40°C, rét run, đau đầu dữ dội và đau cơ, nhất là các cơ bắp chân. Kết mạc mắt sung huyết mạnh. Leptospira có thể phân lập từ máu, dịch não tuỷ và các mô. Sau một giai đoạn giảm các triệu chứng và hết sốt kéo dài 1 - 3 ngày bắt đầu giai đoạn hai hoặc giai đoạn "miễn dịch". Leptospira không có mặt trong máu và dịch não tuỷ nhưng còn trong thận và các kháng thể đặc hiệu xuất hiện. Sự tái phát các triệu chứng như trong giai đoạn đầu của bệnh cùng với khởi đầu của viêm màng não. Viêm màng bồ đào (có thể một bên hoặc hai bên và thường gây tổn thương toàn bộ màng bồ đào), phát ban và viêm hạch có thể xuất hiện. Bệnh thường tự khỏi sau 4 - 30 ngày và bệnh nhân thường hồi phục hoàn toàn.

Bệnh do leptospira có hoàng đảm (hội chứng Weil, thường do *L.icterohaemrrhagiae* gây nên) là dạng nặng nhất của bệnh, đặc trưng bằng suy chức năng gan thận, tình trạng rối loạn tâm thần, hạ huyết áp và tỷ lệ tử vong 5 - 10 %. Các triệu chứng và dấu hiệi bệnh tiếp diễn liên tục mà không chia làm hai giai đoạn.

Sốt trước cẳng chân, một dạng nhẹ của bệnh do leptospira do *Leptospira autumnalis* gây ra, xuất hiện trong thời kỳ chiến tranh thế giới thứ hai ở Fort Bragg, Hoa Kỳ. Trong sốt trước cẳng chân, trên da cẳng chân có những ban dát hồng hoặc ban toàn thân xuất hiện cùng với sốt.

Bệnh do leptospira có hoàng đảm cần phân biệt với viêm gan, sốt vàng và sốt hồi quy.

B. Xét nghiệm cận lâm sàng

Số lượng bạch cầu có thể bình thường hoặc tăng tới 50.000/µl với tăng chủ yếu bạch cầu đa nhân. Nước tiểu có thể có sắc tố mật, protein, cặn và hồng cầu. Đái ít không phải là ít gặp và trong các trường hợp nặng tăng uré máu có thể xuất hiện. Trong những trường hợp có tổn thương màng não có thể tìm thấy xoắn khuẩn trong dịch não tuỷ trong 10 ngày đầu của bệnh. Trong giai đoạn sớm của bệnh có thể soi thấy xoắn khuẩn trong trường tối khi xét nghiệm máu của bệnh nhân hoặc nuôi cấy trên môi trường bán cứng (như môi trường Fletcher EMJH). Xét nghiệm nuôi cấy cần thời gian 1 - 6 tuần để mọc. Xoắn khuẩn cũng có thể phân lập từ nước tiểu từ ngày thứ 10 đến tuần thứ sáu. Chẩn đoán thường dựa trên các xét nghiệm huyết thanh. Các xét nghiệm ngưng kết (vi thể, sử dụng vi khuẩn sống; và ngưng kết thô, sử dụng các kháng nguyên chết) trở nên dương tính sau 7 - 10 ngày bị bệnh, đạt cao nhất ở tuần thứ 3 - 4 và có thể tồn tại kéo dài ở hiệu giá cao trong nhiều năm. Vì vậy, để chẩn đoán cần có một sự tăng hiệu giá gấp bốn lần hoặc hơn. Các xét nghiệm ngưng kết phải tiến hành qua nhiều bước và đòi hỏi người thực hiện phải có kỹ thuật. Ngoài ra còn có các xét nghiệm ngưng kết hồng cầu gián tiếp, kháng thể miễn dịch huỳnh quang và ELISA. Xét nghiệm ELISA IgM đặc biệt có ích trong chẩn đoán sớm, do phản ứng dương tính sớm, chỉ hai ngày sau khi khởi phát bệnh, khi mà các triệu chứng lâm sàng còn chưa đặc hiệu và phản ứng có độ nhạy và độ đặc hiệu cao (95 %). Phương pháp PCR (hiện còn đang nghiên cứu) tỏ ra nhạy, đặc hiệu, dương tính sớm trong quá trình bệnh và khả năng phát hiện ADN của leptospira trong máu, nước tiểu, dịch não tuỷ và các dịch thể. Creatinin kinase (CK) huyết thanh thường tăng ở những bệnh nhân bị bệnh leptospira và bình thường ở bệnh nhân viêm gan.

Biến chứng

Viêm cơ tim, viêm màng não nước trong, suy thận và thâm nhiễm phổi kèm xuất huyết không hay gặp nhưng thường là những căn nguyên gây tử vong; viêm mống mắt thể mi có thể xuất hiện.

Điều trị

Một loạt kháng sinh, bao gồm penicillin và tetracyclin có tác dụng với leptospira. Penicillin (ví dụ, 6 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch hàng ngày) được coi là có hiệu quả trong bệnh do leptospira nặng, nhất là khi điều trị được

bắt đầu trong vòng 4 ngày đầu của bệnh. Phản ứng Jarisch - Hexheimer có thể xuất hiện. Cần theo dõi tìm bằng chứng suy thận và điều trị khi cần. Bệnh có thể phòng ngừa hiệu quả bằng doxycyclin uống 200 mg một lần một tuần trong thời gian có nguy cơ phơi nhiễm. Doxycyclin 100 mg hai lần một ngày trong 7 ngày cũng có thể làm giảm mức độ nặng và rút ngắn thời gian có triệu chứng trong vòng 3 ngày sau khởi bệnh.

Tiên lượng

Không có hoàng đảm, bệnh hầu như không dẫn tới tử vong. Với hoàng đảm, tỷ lệ tử vong vào khoảng 5 % đối với bệnh nhân dưới 50 tuổi và 30 % với những bệnh nhân trên 60 tuổi.

BỆNH LYME (Nhiễm Borrelia Lyme)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Hồng ban di chuyển, một loại tổn thương màu đỏ, phẳng hoặc hơi gồ, lan rộng cùng với mất mầu ở trung tâm.
- Đau đầu hoặc cổ cứng
- Đau khớp, viêm khớp và đau cơ; viêm khớp thường mạn tính và tái phát
- Có phân bổ địa lý rộng, với các ca bệnh ở Hoa Kỳ xuất hiện chủ yếu ở Đông Bắc, mid-Alantic, upperMidwest và các vùng ven bờ Thái Bình Dương.

Nhận định chung

Căn bệnh này, được đặt tên theo thị trấn Old Lyme, Connecticut, do xoắn khuẩn *Borrelia burgdoferi* gây nên, lây truyền cho người qua ve bọ ixodid, một bộ phận của phức hệ *Ixodes ricinus*. Có ba nhóm gen của nhóm *B. burgdorferisensu lato* đã được xác định: *B.burgdorferi sensu stricto*, gây bệnh ở Bắc Mỹ, ít gặp hơn ở châu Âu và châu Á; *B.garinii* và *B.afzelii*, hai tác nhân gây bệnh Lyme chủ yếu ở châu Âu và châu Á. Bệnh Lyme là bệnh truyên qua côn trùng trung gian thường gặp nhất ở Hoa Kỳ và ngày càng được thông báo nhiều hơn, nhưng tỷ lệ mới mắc thực sự còn chưa được biết và báo cáo quá mức vẫn còn là một vấn đề. Trong năm 1996 có 16.461 ca bệnh được thông báo từ 46 bang, tăng 41 % so với năm 1995 và 26 % so với

năm 1994. Phần lớn các ca bệnh (trên 90%) được thông báo từ vùng mid-Alantic, Đông Bắc và Trung Bắc của Hoa Kỳ. Trong mấy năm vừa qua, một số ca bệnh được báo cáo từ những bang chưa có sự lưu hành tự nhiên của *B.burgdorferi*, đặt dấu hỏi cho tính chính xác của chẩn đoán. Lạm dụng chẩn đoán bệnh Lyme vẫn còn là một vấn đề lớn. Tại một trung tâm bệnh Lyme ở một bệnh viện giảng dạy lớn ở một vùng dịch lưu hành, 788 bệnh nhân được chuyển đến trong 4,5 năm. Chỉ có 25% được xác định là có bệnh. Những bệnh nhân còn lại có bệnh đã được điều trị thích hợp trong quá khứ và một bệnh khác kèm theo (20%), hoặc hoàn toàn không có bệnh Lyme (57%). Hậu quả của việc lạm dụng chẩn đoán và điều trị bệnh Lyme tương đối lớn. Những người có bệnh Lyme đã điều trị trước đó và một bệnh kèm theo khác và những người không có bệnh Lyme là những bệnh nhân dai dẳng của hệ thống chăm sóc y tế, với nhiều lần thăm khám ở nhiều thầy thuốc dẫn đến một loạt chỉ định những kháng sinh không cần thiết (khoảng 30% bệnh nhân được điều trị kháng sinh trên 100 ngày) gây ra một số phản ứng phụ do thuốc. Thêm vào đó, nhóm bệnh nhân bị nghi ngờ bệnh Lyme có một thời gian không thể hoạt động bình thường và có tần suất cao bị trầm cảm và stress. Sự thông báo sai lệch và lạm dụng chẩn đoán bệnh Lyme một phần là do một loại xoắn khuẩn không thể nuôi cấy được mới phát hiện gần đây trong ve sao cô độc (*Amblyomma americanum*). Xoắn khuẩn này gây nên một bệnh kiểu bệnh Lyme với tổn thương da rất giống hồng ban di chuyển. Do bọ sao cô độc phân bố ở các vùng Trung Tây và miền Nam, nơi không có các ổ dịch tự nhiên của *B.burgdoferi*, nên các ca bệnh Lyme thông báo từ các địa phương này có lẽ do loại xoắn khuẩn mới được phát hiện gây ra. Côn trùng trung gian gây bệnh Lyme thay đổi theo từng vùng và là *Ixodes scapularis* (còn có tên *I.damminii*) ở các vùng Đông Bắc, Trung Bắc và mid-Alantic của Hoa Kỳ; *Ixodes pacificus* trên bờ Tây; *Ixodes ricinus* ở châu Âu và *Ixodes persulcatus* ở châu Á. Bệnh cũng xuất hiện ở Australia. Chuột và hươu là ổ bệnh động vật chủ yếu của *B.burgdorferi*, nhưng các loại gặm nhấm khác và chim cũng có thể bị nhiễm bệnh. Các gia súc như chó, súc vật ăn cỏ và ngựa có thể bị mắc bệnh, lâm sàng thường biểu hiện bằng viêm khớp.

Ve bọ hút máu một lần mỗi trong 3 giai đoạn trong vòng đời của chúng. Ấu trùng ve hút máu vào cuối mùa hè, nhộng hút máu vào mùa xuân tiếp theo và đầu mùa hè, và ve trưởng thành hút máu vào mùa thu. Vật chủ thông thường nhất của nhộng và ấu trùng là loại chuột chân trắng ở Hoa Kỳ (chuột sọc đen ở châu Phi). Loại thú này chịu đựng được nhiễm khuẩn - một

yếu tố quan trọng trong duy trì bệnh, do chuột có thể tiếp tục mang xoắn khuẩn trong máu và truyền cho ấu trùng vào mùa xuân tiếp theo sau khi bị nhiễm từ thể nhộng vào đầu mùa hè. Ve trưởng thành thường hay hút máu hươu đuôi trắng. Mặc dù chỉ có 20 - 25 % nhộng mang xoắn khuẩn so với 50 - 65 % ve trưởng thành, nhưng phần lớn các trường hợp bệnh xuất hiện trong mùa xuân và mùa hè (khi nhộng hoạt động) và chỉ một số ít trường hợp xuất hiện vào những tháng lạnh hơn (tháng mười đến tháng tư) là lúc ve trưởng thành hút máu. Điều này có lẽ do nhộng có nhiều hơn; hoạt động của con người ngoài trời cũng nhiều hơn trong mùa xuân và mùa hè, khi nhộng hút máu; và do ve trưởng thành có kích thước to hơn nên dễ bị người phát hiện hơn và vì thế có thể bị bắt bỏ trước khi truyền được bệnh. Dưới 1% ấu trùng có nhiễm xoắn khuẩn và bệnh có khả năng được truyền qua tiếp xúc với ấu trùng.

Tỷ lệ mới mắc của bệnh Lyme tăng lên một phần là do sự tăng lại của quần thể hươu đã có một thời gian giảm xuống, sự lan truyền của ve bọ trung gian tới các vùng mới (ve *Ixodes* nhiễm bệnh đã được từng bước phát hiện ở chim di trú) và sự tiếp giáp giữa vùng ngoại ô với những vùng nông thôn, khiến con người và ve bọ tiếp xúc gần nhau hơn. Các yếu tố có vai trò trong việc tăng thông báo bao gồm sự tăng cảnh giác của các nhân viên y tế và hệ thống giám sát cận lâm sàng tốt hơn.

Trong điều kiện thử nghiệm, ve phải hút máu trong 24 giờ hoặc lâu hơn mới truyền được bệnh. Các nghiên cứu dịch tễ ở người cho thấy tần suất nhiễm bệnh cao hơn rõ rệt khi ve bám vào người trên 72 giờ so với thời gian bám dưới 72 giờ mặc dù đã có những ca nhiễm bệnh khi ve bám dưới 24 giờ. Ngoài ra tỷ lệ ve nhiễm bệnh thay đổi theo vùng. Ở Đông Bắc và Trung Tây, 15 - 65% ve *I.scapularis* nhiễm xoắn khuẩn; ở miền Tây Hoa Kỳ, chỉ có 2% *I.pacificus* nhiễm xoắn khuẩn. Đây là những đặc điểm dịch tễ quan trọng để xem xét khả năng nhiễm bệnh sau khi tiếp xúc với ve bọ. Sự tiếp xúc với *I. pacificus* ít có khả năng dẫn tới bệnh, do rất ít ve bị nhiễm, không giống như tiếp xúc với *I. scapularis*. Tiền sử phát hiện ve đậu trên da (nhưng không hút máu) hoặc bắt bỏ ve trong ngày tiếp xúc (ve hút máu chưa đủ lâu) có nghĩa khả năng phát triển bệnh không cao, do đại bộ phận các ca bệnh xuất hiện khi ve đốt ít nhất 24 giờ.

Ve bọ *Ixodes* nhỏ hơn bọ chó thông thường *(Dermacentor variabilis)*. Ấu trùng có kích thước nhỏ hơn 1 mm, còn ve cái trưởng thành có kích thước 2 - 3 mm mình đỏ và chân đen. Sau khi hút máu ve có thể đạt kích thước gấp hai ba lần lúc đói. Do ve có kích thước rất nhỏ, vết đốt của chúng thường

không đau và không được nhận biết. Sau khi hút máu, ve rụng xuống trong vòng 2 - 4 ngày. Khi tìm được ve, cần bắt bỏ ngay. Cách tốt nhất để bắt bỏ ve là cặp vào phần vòi - không cặp vào phần thân - chỗ ve cắm vào da bằng một cái nhíp đầu nhọn rồi kéo ra từ từ, liên tục cho tới khi ve rời khỏi da. Giữ ve trong một lọ cồn để định chủng sau này nếu cần, nhất là khi triệu chứng bệnh phát triển.

Nhiễm khuẩn bẩm sinh đã được báo cáo, nhưng tần suất chính xác và biểu hiện bệnh còn chưa được xác định cụ thể. Tương tự như vậy, do xoắn khuẩn có thể tiềm tàng trong cơ thể, người ta còn chưa biết liệu phụ nữ nhiễm bệnh trước khi có thai, có thể hoạt hoá bệnh và truyền cho thai nhi hay không. Trong một nghiên cứu hồi cứu, 5 trong số 19 thai sản bị ảnh hưởng của bệnh Lyme có biến chứng, nhưng tất cả các biến chứng đều không giống nhau và không thể kết luận chắc chắn có liên quan đến nhiễm khuẩn. Một vài nghiên cứu huyết thanh học có sự tham gia của hơn 2000 phụ nữ có thai ở vùng dịch tễ không tìm thấy bất cứ mối liên hệ nào giữa sự dương tính huyết thanh ở các bà mẹ mang thai và tỷ lệ dị tật bẩm sinh ở con, số tử vong sơ sinh và đẻ non. Như vậy nếu *B.burgdorferi* gây hội chứng bẩm sinh giống một vài bệnh xoắn khuẩn khác thì tình trạng đó rất hiếm gặp.

Các biểu hiện lâm sàng

Mô tả lâm sàng đặc trưng của bệnh lyme chia bệnh làm ba giai đoạn: giai đoạn 1: với các triệu chứng giống cảm cúm và ban đặc trưng trên da (hồng ban di chuyển); giai đoạn 2: vài tuần tới vài tháng sau đó với liệt Bell hoặc viêm màng não; giai đoạn 3: vài tháng tới vài năm sau đó với viêm khớp. Vấn đề của sơ đồ đơn giản hoá này có nhiều sự trùng lắp và xâm nhiễm da, hệ thần kinh trung ương và hệ cơ xương khớp có thể xảy ra sớm hoặc muộn. Sự phân loại chính xác hơn chia bệnh thành các biểu hiện sớm và các biểu hiện muộn và cụ thể hoá xem bệnh ở tại chỗ hoặc toàn thân.

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Giai đoạn 1: Nhiễm khuẩn sớm tại chỗ

Nhiễm khuẩn giai đoạn một có dấu hiệu đặc trưng là hồng ban di chuyển. Khoảng một tuần sau khi ve đốt (khoảng 3 - 30 ngày ; trung bình 7 - 10 ngày), một tổn thương mầu đỏ phẳng hoặc hơi nổi gờ xuất hiện tại chỗ đốt, thường ở vùng quần áo bó vào như bẹn, đùi hoặc nách. Tổn thương này lan rộng trong vài ngày cùng với mất mầu ở trung tâm. Khoảng 20% bệnh nhân

không có tổn thương da đặc trưng hoặc có mà không được nhận biết. Một đợt ốm kiểu cảm cúm với sốt, ớn lạnh và đau cơ xuất hiện ở khoảng một nửa số bệnh nhân. Ngay cả khi không điều trị, các triệu chứng và dấu hiệu của hồng ban di chuyển mất đi trong 3 - 4 tuần. Mặc dù tổn thương kinh điển của hồng ban di chuyển không khó nhận biết, các dạng bất thường có thể xuất hiện và có thể dẫn đến chẩn đoán sai. Hồng ban di chuyển dạng nốt sần phồng, và ban thoảng qua, đã được thông báo cũng như các tổn thương đậm màu lên ở trung tâm thay cho mất màu. Tương tự như vậy, phản ứng hoá học với ve và nhện cắn, dị ứng thuốc, mày đay và viêm mô bào tụ cầu và liên cầu đã bị chẩn đoán nhầm với hồng ban di chuyển.

2. Giai đoạn 2 : Nhiễm khuẩn toàn thân sớm

Trong giai đoạn này xoắn khuẩn có thể lan truyền theo máu hoặc bạch huyết của bệnh nhân gây nên các triệu chứng và dấu hiệu đa dạng. Các biểu hiện thường xuất hiện trong vòng vài ngày tới vài tuần sau khi xoắn khuẩn xâm nhập vào cơ thể. Các biểu hiện thường gặp nhất là ở da, hệ thần kinh trung ương, hệ xương khớp. Ở khoảng một nửa số bệnh nhân, các tổn thương thứ phát xuất hiện không liên quan tới vết ve đốt. Các tổn thương này trông giống như tổn thương ban đầu nhưng thường nhỏ hơn. Tổn thương da hiếm gặp(1% số bệnh nhân) được nhận biết đầu tiên ở châu Âu là u tế bào lympho do Borrelia. Tổn thương này có dạng nốt hoặc đám sẩn đỏ nhỏ trên tai ở trẻ em hoặc trên núm vú ở người lớn. Đau đầu và cổ cứng có thể xuất hiện, cũng như đau di chuyển trong các khớp, cơ và gân. Mệt mỏi và kém ăn thường gặp. Nhìn chung các triệu chứng thần kinh và cơ xương khớp không liên tục và tồn tại chỉ vài giờ đến vài ngày trong khi mệt mỏi kéo dài dai dẳng. Sau khi lây truyền qua đường máu xoắn khuẩn tập trung ở một số nơi và gây nên các triệu chứng khu trú. Một số bệnh nhân có các biểu hiện tim mạch (4 - 10% số bệnh nhân) hoặc thần kinh(10 - 20% số bệnh nhân). Tổn thương ở tim bao gồm viêm cơ tim và viêm màng ngoài tim, với loạn nhịp nhĩ hoặc thất và rối loạn dẫn truyền. Sự xâm nhập thần kinh chủ yếu biểu hiện bằng viêm màng não nước trong với đau đầu nhẹ và cổ cứng, liệt Bell hoặc viêm não với dễ kích thích, thay đổi tính tình, hay quên, có thể tăng lên rồi giảm đi. Ngay cả khi không có triệu chứng cũng có thể có xâm nhiễm vào hệ thần kinh trung ương. Bệnh lý thần kinh ngoại vi (cảm giác hoặc vận động), viêm tuỷ cắt ngang, viêm đơn dây thần kinh đa ổ đã được mô tả. Viêm kết mạc, viêm giác mạc và hiếm hơn là viêm toàn mắt có thể xuất hiện.

3. Giai đoạn 3: Nhiễm khuẩn muộn kéo dài

Nhiễm khuẩn giai đoạn ba xuất hiện vài tháng tới vài năm sau nhiễm khuẩn tiên phát và biểu hiện chủ yếu như bệnh cơ xương khớp, thần kinh và da. Có tới 60% số bệnh nhân có các triệu chứng cơ xương khớp. Các biểu hiện lâm sàng rất đa dạng và bao gồm (1) đau trong khớp và quanh khớp không đi kèm các biến đổi thực sự ở khớp (có lẽ biểu hiện của đau sợi cơ do bệnh Lyme khởi động), (2) viêm khớp thật sự, chủ yếu các khớp lớn mạn tính hoặc tái phát kéo dài nhiều năm (các tái phát ngày càng ít trầm trọng hơn, thưa hơn và ngắn hơn); (3) viêm màng hoạt dịch mạn tính, có thể dẫn đến thương tật vĩnh viễn. Sinh bệnh học của viêm khớp Lyme mạn tính có thể là hiện tượng miễn dịch hơn là sự duy trì của nhiễm khuẩn. Các quan sát thấy những người bị mắc viêm khớp mạn tính có tỷ lệ hiển thị gen MLA - DR4 cao hơn, có kháng thể với protein OspA và OspB trong dịch khớp (các protein bề mặt ngoài chủ yếu của *B.burgdorferi*), không có ADN của *B.burgdorferi* trong dịch màng khớp qua xét nghiệm nhân chuỗi men polimerase (PCR) và thường không đáp ứng với kháng sinh - tất cả hỗ trợ cho luận thuyết cơ chế miễn dịch.

Cả hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại vi đều có thể bị thương tổn. Bệnh lý não bán cấp với các dấu hiệu giảm trí nhớ, thay đổi trạng thái tinh thần và rối loạn giấc ngủ là biểu hiện thần kinh mạn tính thường gặp nhất. Bệnh lý đa dây thần kinh biểu hiện bằng rối loạn cảm giác ngoại vi hoặc đau thần kinh kiểu rễ có thể xuất hiện đơn độc hoặc thường gặp hơn đi đôi với bệnh lý não. Phần lớn những bệnh nhân này có biểu hiện khách quan của bệnh khi được thử nghiệm đo điện cơ. Một dạng hiếm hơn của rối loạn chức năng thần kinh - viêm não chất trắng - biểu hiện bằng rối loạn chức năng nhận thức, bại cứng, mất điều hoà vận động và rối loạn chức năng của bàng quan. Dạng bệnh này gặp ở châu Âu nhiều hơn ở Hoa Kỳ.

Biểu hiện ngoài da của nhiễm khuẩn muộn có thể xuất hiện tới 10 năm sau nhiễm bệnh là **viêm da đầu chi teo mạn tính** (acrodermatitis chronicum atrophicans). Bệnh lý này được mô tả chủ yếu ở châu Âu và do nhiễm khuẩn *Borrelia afzelii,* gây ra, loại vi khuẩn hay gây bệnh ở châu Âu nhưng không gặp ở Hoa Kỳ. Người bệnh thường có các mảng da chuyển mầu tím đỏ kèm theo phù nề ở các ngọn chi. Các tổn thương này trở nên teo và xơ cứng giống như xơ cứng bì khu trú. Ít nhất hai ca bệnh viêm dây chằng lan toả kèm tăng bạch cầu ái toan, một bệnh lý hiếm gặp giống như xơ cứng bì có liên quan tới nhiễm *B. burgdorferi.*

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán bệnh Lyme dựa trên các biểu hiện lâm sàng và các kết quả xét nghiệm. Chương trình giám sát toàn Hoa Kỳ định nghĩa một ca bệnh Lyme là một trường hợp có phơi nhiễm ở một vùng có khả năng là ổ ve bọ (trong vông 30 ngày trước khi xuất hiện hồng ban di chuyển) với (1) hồng ban di chuyển do bác sĩ chẩn đoán hoặc (2) ít nhất một biểu hiện muộn của bệnh và (3) xét nghiệm cận lâm sàng phù hợp tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Lyme. Khẳng định cận lâm sàng đòi hỏi sự có mặt của kháng thể đặc hiệu với *B. burgdor feri* trong huyết thanh qua xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IFA) hoặc hấp thụ miễn dịch gắn men (ELISA); phản ứng ELISA hiện nay đáng tin cậy hơn do độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn. Xét nghiệm cố định Western (Western blot) có khả năng phát hiện các kháng thể IgM và IgG được sử dụng để khẳng định chẩn đoán. Kháng thể IgG có mặt trong 2 - 4 tuần đầu sau khi hồng ban di chuyển xuất hiện, đạt nồng độ cao nhất ở các tuần thứ 6 - 8 và sau đó giảm xuống mức thấp nhất sau 4 - 6 tháng bị bệnh. Sự tồn tại kéo dài của IgG hoặc tái xuất hiện của IgM trong giai đoạn muộn của bệnh có thể là chỉ điểm của bệnh tái phát. IgG xuất hiện muộn hơn (6 - 8 tuần sau khi khởi phát bệnh), đạt đỉnh điểm vào tháng 4 - 6 và có thể tồn tại ở mức độ tăng nhẹ kéo dài mặc dù bệnh nhân đã được điều trị thích hợp và các triệu chứng đã hết. Cách tiếp cận hai xét nghiệm hiện nay được khuyến cáo để chẩn đoán bệnh Lyme đang hoạt động. Tất cả các bệnh phẩm dương tính hoặc ELISA hoặc IFA nghi ngờ cần được xét nghiệm lại bằng cố định miễn dịch Western. Khi cố định miễn dịch Western được thực hiện trong 4 tuần đầu của bệnh, cần xét nghiệm cả IgM và IgG. Nếu một bệnh nhân nghi ngờ nhiễm bệnh Lyme giai đoạn sớm có các kết quả huyết thanh âm tính, cần xét hiệu giá kháng thể trong giai đoạn cấp tính và giai đoạn lui bệnh, do gần 50 % bệnh nhân trong giai đoạn bệnh sớm không có kháng thể trong những tuần đầu của bệnh. Sự tăng lên (hoặc giảm) hiệu giá kháng thể 4 lần có ý nghĩa chẩn đoán nhiễm khuẩn mới. Hầu như tất cả các bệnh nhân trong các giai đoạn muộn hơn đều có kháng thể. Phản ứng ELISA và IFA dương tính giả đã được thông báo trong viêm khớp dạng thấp dậy thì, viêm khớp dạng thấp, lupus ban đỏ hệ thống, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp, giang mai, sốt hồi quy, bệnh do leptospira, nhiễm enterovirus và một số virus khác và ở những bệnh nhân có bệnh về lợi (có lẽ do phản ứng chéo với các xuắn khuẩn miệng). Các phản ứng huyết thanh âm tính giả trong giai đoạn đầu của bệnh và điều trị kháng sinh sớm có thể chuyển tính huyết thanh tiếp

theo. Xét nghiệm đang được thử nghiệm là ELISA bắt kháng thể; phản ứng tỏ ra đặc hiệu và nhậy hơn ELISA hoặc IFA thường quy, nhất là trong giai đoạn sớm của bệnh, xét nghiệm dương tính ở gần 90 % số bệnh nhân trong giai đoạn 1. Xét nghiệm rất khó thực hiện và hiện chỉ có ở các phòng xét nghiệm chuyên ngành hoặc các phòng nghiên cứu. Sử dụng kháng nguyên lông roi, một kháng nguyên gây đáp ứng miễn dịch sớm để phát hiện các kháng thể qua ELISA và cố định miễn dịch có thể làm tăng thêm khả năng nhận biết bệnh giai đoạn sớm và hiện đang được nghiên cứu.

Cần thận trọng khi chẩn đoán bệnh Lyme dựa trên xét nghiệm huyết thanh học. Ngoài độ nhậy chưa cao của các xét nghiệm hiện có như đã nêu ở trên, sai số giữa các phòng xét nghiệm trong kết quả xét nghiệm cũng là một vấn đề lớn. Trong một nghiên cứu, các mẫu huyết thanh của một bệnh nhân gửi đi các phòng xét nghiệm khác nhau và người ta đã thấy có sự khác biệt lớn trong các kết quả với chưa đầy một nửa số phòng xét nghiệm xác định đúng huyết thanh dương tính. Khi mẫu huyết thanh thứ hai của bệnh nhân trên được gửi đi hai tuần sau đó, 8 trong số 18 phòng xét nghiệm thông báo các hiệu giá khác nhau 4 lần. Các số liệu này cho thấy khó khăn trong chẩn đoán bệnh Lyme bằng xét nghiệm huyết thanh học và nhấn mạnh sự cần thiết của các chuẩn mực quốc gia. Tính đặc hiệu thấp cũng là một vấn đề và một số bệnh có thể gây ra phản ứng dương tính giả như đã nói ở trên.

Do có những vấn đề về độ nhậy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm huyết thanh, thiếu chuẩn mực quốc gia và sự sai lệch kết quả trong và giữa các phòng xét nghiệm, các yêu cầu chẩn đoán cận làm sàng bệnh Lyme tăng lên nhanh chóng với gần 3 triệu xét nghiệm được thực hiện trong năm 1995. Xét nghiệm thường được tiến hành ở những bệnh nhân có các triệu chứng không đặc hiệu như đau đầu, đau khớp, đau cơ, mệt mỏi và đánh chống ngực. Ngay cả ở những vùng dịch lưu hành, khả năng có bệnh Lyme trước xét nghiệm là thấp ở những bệnh nhân này và khả năng dương tính giả là cao hơn dương tính thật. Vì những lí do này, hội bác sĩ lâm sàng Hoa Kì đã thiết lập bản hướng dẫn đánh giá cận lâm sàng những bệnh nhân nghi ngờ bệnh Lyme:

(1) Chẩn đoán bệnh Lyme giai đoạn đầu được dựa trên lâm sàng (như phơi nhiễm ở vùng dịch tễ, có hồng ban di chuyển do bác sĩ chẩn đoán) và không yêu cầu khẳng định cận lâm sàng (các xét nghiệm thường âm tính trong giai đoạn này).

(2) Giai đoạn muộn của bệnh cần có bằng chứng khách quan của các biểu hiện lâm sàng (các đợt tái phát ngắn viêm một hoặc nhiều khớp

lớn; viêm màng não tăng bạch cầu lympho, viêm thần kinh sọ [liệt Bell], bệnh lí thần kinh ngoại vi, hoặc hiếm hơn viêm não tuỷ - mà không đau đầu, mệt mỏi, dị cảm hoặc cổ cứng đơn độc; rối loạn dẫn truyền nhĩ - thất có hoặc không có viêm cơ tim kèm theo); và bằng chứng cận lâm sàng (xét nghiệm hai giai đoạn bằng ELISA và cố định Western như mô tả ở trên).

(3) Bệnh nhân có các triệu chứng không đặc hiệu, thiếu các dấu hiệu khách quan của bệnh Lyme không nên làm các xét nghiệm huyết thanh. Ở những bệnh nhân này các kết quả dương tính giả xẩy ra nhiều hơn dương tính thật.

(4) Vai trò của xét nghiệm huyết thanh trong nhiễm borrellia thần kinh còn chưa rõ, do độ nhậy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm huyết thanh dịch não tuỷ còn chưa được xác định. Tuy nhiên, ít bệnh nhân nhiễm borrellia thần kinh có xét nghiệm huyết thanh dương tính với dịch não tuỷ mà không dương tính với máu.

(5) Các xét nghiệm khác như đánh giá tăng sinh tế bào T, PCR và phát hiện kháng nguyên trong nước tiểu còn chưa được nghiên cứu kỹ cho sử dụng thường quy (xem bàn luận ở dưới).

B. burgdorferi ít khi được phân lập từ máu hoặc dịch não tuỷ nuôi cấy. Dịch hút từ tổn thương hồng ban di chuyển cho kết quả dương tính tới 29% số trường hợp và nuôi cấy bệnh phẩm sinh thiết được thông báo dương tính ở 60 - 70% ca bệnh. Khả năng phân lập vi khuẩn từ các tổn thương da chịu ảnh hưởng lớn của điều trị kháng sinh. Nhuộm bạc đặc biệt mô màng hoạt dịch bị viêm mạn tính biểu thị các xoắn khuẩn ở một phần ba số bệnh nhân.

Phát hiện ADN của xoắn khuẩn qua PCR có thể trở thành một phương tiện chẩn đoán có ích trong hoàn cảnh nuôi cấy vi khuẩn và đánh giá các xét nghiệm huyết thanh còn nhiều khó khăn. Mặc dù khá đặc hiệu, độ nhậy của xét nghiệm này còn chưa ổn định và phụ thuộc vào dịch cơ thể được xét nghiệm và giai đoạn của bệnh. Ở những bệnh nhân có viêm khớp, 85 % dịch khớp có ADN của *B.burgdorferi* qua xét nghiệm PCR. Độ nhậy của xét nghiệm với máu và dịch não tuỷ không cao; như vậy PCR nhậy hơn nuôi cấy trong việc phát hiện xoắn khuẩn trong giai đoạn sớm của bệnh (18 % so với 5 %), nhưng xét nghiệm huyết thanh học (IgG hoặc IgM) phát hiện trên 50% ca bệnh. Tương tự như vậy; PCR có thể phát hiện *B. burgdorferi* trong dịch não tuỷ của 25 % số trường hợp có nhiễm borellia thần kinh và 38 % số

trường hợp cấp tính, nhưng độ nhậy rõ ràng còn là một yếu tố hạn chế. Giá trị của kết quả dương tính còn chưa rõ, liệu một phản ứng PCR dương tính có chỉ điểm cho sự tồn tại của xoắn khuẩn sống sẽ đáp ứng với điều trị tiếp theo, hoặc là dấu vết của ADN còn lại (nhiễm khuẩn không còn hoạt động), còn chưa được rõ và phụ thuộc vào bệnh phẩm lâm sàng và giai đoạn của bệnh. Trong viêm khớp Lyme mạn tính, có ý kiến cho rằng phản ứng PCR dương tính chỉ điểm cho nhiễm khuẩn đang hoạt động cần điều trị tiếp tục, trong khi một số khác thấy phản ứng dương tính dù bệnh nhân đã được điều trị nhiều tháng. Hiện nay, xét nghiệm này vẫn còn đang được thử nghiệm.

Chẩn đoán nhiễm borellia thần kinh thường khó khăn do biểu các hiện lâm sàng như tổn thương trí nhớ có thể khó đánh giá. Phần lớn bệnh nhân nhiễm borellia thần kinh có tiền sử viêm một hoặc nhiều khớp trước đó và đại bộ phận có kháng thể trong máu. Xét nghiệm dịch não tuỷ thường phát hiện tăng thành phần tế bào hoặc protein (hoặc cả hai) và bằng chứng của sản sinh kháng thể tại chỗ, tức là tỉ lệ kháng thể dịch não tuỷ so với máu lớn hơn một. Vai trò của các xét nghiệm khác như PCR trong phát hiện ADN hoặc ELISA trong việc phát hiện sự có mặt của kháng nguyên OspA còn chưa được rõ, nhưng trong các trường hợp khó khăn các xét nghiệm này có thể được sử dụng và nếu dương tính sẽ giúp xác định chẩn đoán. Ngoài ra, nhiều bệnh nhân nhiễm borellia thần kinh sẽ có bệnh lí thần kinh ngoại vi và có thể phát hiện qua điện cơ đồ. Không có các bằng chứng trên rất khó chẩn đoán nhiễm borellia hệ thần kinh trung ương.

Có thể thấy các biến loạn cận lâm sàng không đặc hiệu, nhất là trong giai đoạn sớm của bệnh. Thường gặp nhất là tốc độ lắng của máu lớn hơn 20 mm/giờ có ở 50 % số ca bệnh và rối loạn chức năng gan nhẹ ở khoảng 30 %. Rối loạn chức năng gan thường thoảng qua và quay trở về bình thường trong vài tuần điều trị. Thiếu máu nhẹ, tăng bạch cầu (11.000 - 18.000/µl) và đái máu vi thể được thông báo ở dưới 10 % số bệnh nhân.

Phòng bệnh

Các biện pháp phòng ngừa đơn giản như tránh các vùng ve bọ phát triển, che phủ phần da hở bằng áo dài tay và mặc quần dài nhét vào trong tất, dùng các hoá chất xua côn trùng và tìm bỏ ve bọ sau khi phơi nhiễm sẽ làm giảm đáng kể số ve bọ đốt. Các biện pháp kiểm soát môi trường nhằm làm giảm ve bọ ở nơi sinh sống sẽ có tác dụng, nhưng giảm quần thể hươu, ve bọ hoặc chuột chân trắng trên những vùng rộng lớn là khó có thể thực hiện.

Vai trò của kháng sinh phòng ngừa sau khi ve bọ cắn còn nhiều tranh cãi. Phân tích hiệu quả và giá thành của điều trị phòng ngừa cho thấy sử dụng kháng sinh trong hai tuần sẽ có tác dụng ngăn ngừa bệnh ở vùng dịch lưu hành, là nơi mà nguy cơ mắc bệnh sau ve bọ đốt vào khoảng 3,6% hoặc hơn. Tuy nhiên, các nghiêm cứu với mục đích xem xét tác dụng của phòng bệnh không tìm thấy bất kỳ một lợi ích có ý nghĩa nào. Trong một nghiên cứu với gần 400 bệnh nhân ở vùng dịch lưu hành cao, amoxicillin, 250mg ba lần một ngày trong 10 ngày, không tác dụng hơn giả dược (placebo) trong việc ngăn ngừa bệnh ở những bệnh nhân bị bọ hươu đốt trong vòng 72 giờ trước đó. Do phần lớn bệnh nhân mắc bệnh Lyme có biểu hiện lâm sàng và do điều trị trong giai đoạn sớm của bệnh ngăn ngừa các biến chứng muộn, nên thích hợp nhất là dành điều trị cho những bệnh nhân có triệu chứng hơn là sử dụng thường quy kháng sinh dự phòng. Ngoại lệ có thể bao gồm những trường hợp không thể theo dõi được, bệnh nhân quá lo lắng, bệnh nhân là phụ nữ mang thai hoặc ve bọ đã hút no máu khi bị loại bỏ.

Tiêm phòng với protein màng ngoài tái tổ hợp (outer surface protein - OspA) có tác dụng bảo vệ trong mô hình bệnh ở chuột. Các số liệu ở người cho thấy vaccin không có tác dụng phụ, gây miễn dịch cao và có tác dụng ngăn ngừa bệnh.

Điều trị

Tính nhậy cảm với kháng sinh của *B. burgdorferi* đã được nghiên cứu in vitro. Tetracyclin có tác dụng với xoắn khuẩn, nhưng penicillin chỉ có tác dụng vừa phải. Erythromycin có tác dụng in vitro nhưng hiệu quả không cao trong các thử nghiệm lâm sàng. Ampicillin, ceftriaxon, azithromycin, cefuroxim và imipenem cũng có tác dụng in vitro, nhưng các aminoglycosid, ciprofloxacin và rifampin không có tác dụng.

Các khuyến cáo cho điều trị hiện nay được trình bầy trong bảng 17-4. Nói chung nhiễm khuẩn trong da cần điều trị 14 - 28 ngày. Đối với bệnh ở hệ thần kinh trung ương (trừ liệt Bell) cần được điều trị đường toàn thân. Tổn thương các cơ quan khác thường đáp ứng với điều trị đường uống. Trong giai đoạn sớm của bệnh, điều trị kháng sinh uống rút ngắn thời gian phát ban và thường ngăn ngừa các biến chứng muộn. Doxycyclin, 100mg hai lần một ngày, được sử dụng thường xuyên nhất. Amoxicillin cũng có tác dụng và được khuyến cáo dùng cho trẻ em, phụ nữ mang thai hoặc cho con bú và những người không thể sử dụng doxycyclin. Cefuroxim axetil, 500 mg hai lần một ngày trong 20 ngày có hiệu quả như doxycyclin 100 mg hai lần một

ngày trong 20 ngày. Erythromycin kém hiệu quả hơn. Azithromycin, 500 mg/ngày trong 7 ngày, không hiệu quả như amoxicillin 500 mg ba lần một ngày trong 20 ngày đối với hồng ban di chuyển. Khỏi hẳn các triệu chứng ít gặp hơn trong nhóm azithromycin và tái phát xuất hiện nhiều hơn. Đối với bệnh nhân cấp tính tiến triển toàn thân (nhiều tổn thương hồng ban di chuyển, viêm tim biểu hiện bằng rối loạn dẫn truyền, tổn thương thần kinh bao gồm liệt Bell,viêm rễ thần kinh, và viêm cấp các khớp lớn), ceftriaxon, 2g một ngày trong 14 ngày, có tác dụng như doxycyclin 100 mg hai lần trong một ngày trong 14 ngày. Nếu có biểu hiện thần kinh trung ương khác (viêm màng não), ceftriaxon được dùng đường tĩnh mạch. Penicillin tiêm tĩnh mạch cũng có tác dụng đối với bệnh ở hệ thần kinh trung ương, nhưng ceftriaxon ngấm vào dịch não tuỷ tốt hơn và có thể dùng một lần một ngày. Bệnh tim nhẹ (PR < 0,3 giây) có thể điều trị bằng thuốc uống, nhưng bloc nhĩ thất cấp độ cao cần được điều trị bằng ceftriaxon hoặc penicillin tĩnh mạch. Điều trị viêm khớp thường khó khăn do một số bệnh nhân không đáp ứng với bất kỳ điều trị nào và một số khác có đáp ứng nhưng rất chậm. Các nghiên cứu ban đầu cho thấy penicillin tĩnh mạch có tác dụng tốt hơn bezathin penicillin. Trong một nghiên cứu nhỏ, ceftriaxon tỏ ra tốt hơn penicillin tĩnh mạch. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu gần đây, các kháng sinh uống (doxycyclin hoặc amoxicillin) có hiệu quả như các thuốc tiêm tĩnh mạch (penicillin hoặc ceftriaxon). Cách tiếp cận hợp lý với bệnh nhân viêm khớp Lyme là bắt đầu điều trị bằng đường uống và nếu điều trị thất bại thì dùng một kháng sinh tiêm. Các số liệu điều trị phụ nữ có thai còn chưa nhiều. Tetracyclin và doxycyclin không nên sử dụng trong thời kỳ mang thai (do tác dụng lên men răng của trẻ). Do kháng sinh uống không ngăn chặn được nhiễm khuẩn ở bào thai nên một số tác giả khuyến cáo điều trị đường tiêm. Trong một nghiên cứu, 53 phụ nữ ở các thai kỳ khác nhau có hồng ban di chuyển được điều trị bằng ceftriaxon trong hai tuần, kháng sinh này không gây tác dụng phụ, không đứa trẻ nào có biểu hiện bệnh lâm sàng và đẻ non cùng dị tật bẩm sinh không xuất hiện nhiều hơn so với quần thể chung.

Các bác sĩ lâm sàng thường tiếp xúc với các bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu (như mệt mỏi và đau cơ) và các xét nghiệm huyết thanh Lyme dương tính là những người cần (hoặc đòi hỏi) được điều trị bệnh. Điều quan trọng cần nhớ trong xử trí những bệnh nhân này là (1) chẩn đoán bệnh Lyme trước hết dựa vào bệnh cảnh lâm sàng và chỉ có những triệu chứng không đặc hiệu thì không có giá trị chẩn đoán; (2) các xét nghiệm huyết thanh rất khó đánh giá (như đã bàn luận ở trên) và ở những vùng bệnh lưu hành thấp, các kết quả huyết thanh dương tính giả gặp nhiều hơn đáng

kể so với kết quả dương tính thật; (3) điều trị ceftriaxon đường tiêm trong 2 - 4 tuần có giá thành cao (khoảng 5000 dollar) và liên quan tới các phản ứng phụ đáng kể (sỏi mật). Điều trị đường tiêm cần dành cho những người mà điều trị này có thể mang lại lợi ích nhiều nhất, như các bệnh nhân với các biểu hiện ngoài da, thần kinh, tim hoặc khớp đặc trưng cho bệnh Lyme.

Bảng 17-4. Điều trị bệnh Lyme

Biểu hiện	Kháng sinh và liều lượng	Liều nhi khoa
Hồng ban di chuyển	Doxycyclin, 100mg hai lần một ngày trong 14-21 ngày; hoặc amoxicillin, 500mg ba lần một ngày trong 14-21 ngày; hoặc cefuroxim axetil, 500mg hai lần một ngày trong 14-21 ngày	Amoxicillin, 25-50mg/kg/ngày trong 14-21 ngày; hoặc cefuroxim axetil, 250mg hai lần một ngày trong 14-21 ngày
Bệnh hệ thần kinh		
Liệt Bell	Doxycyclin, hoặc amoxicillin như trên trong 21-28 ngày	Amoxicillin, 25-50mg/kg/ngày trong 1 tháng
Các biểu hiện bệnh thần kinh trung ương khác	Ceftriaxon, 2g tĩnh mạch một lần một ngày trong 14-28 ngày; hoặc penicillin G, 20 triệu đơn vị một ngày tĩnh mạch chia 6 lần trong 14-28 ngày; hoặc cefotaxim, 2g tĩnh mạch 8 giờ một lần trong 14-28 ngày	Ceftriaxon, 75-100mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch một lần một ngày trong 14-28 ngày; hoặc penicillin, 300.000 đơn vị/kg/ngày tĩnh mạch chia nhiều lần trong 14-28 ngày; hoặc cefotaxim 90-180mg/kg/ngày chia ba lần trong 14-28 ngày
Bệnh tim		
Block cấp I (PR < 0,3 giây)	Doxycyclin hoặc amoxicillin như trên trong 21 ngày	Amoxicillin như trên trong 21 ngày; ceftriaxon như trên trong 21 ngày
Bloc nhĩ - thất cấp độ cao	Ceftriaxon hoặc penicillin G như trên trong 14-21 ngày	Penicillin G hoặc ceftriaxon như trên trong 14-21 ngày
Viêm khớp		
Liều uống	Doxycyclin hoặc amoxicillin như trên trong 28 ngày	Amoxicillin 50mg/kg/ngày chia ba lần trong 28 ngày
Liều tiêm truyền	Ceftriaxon hoặc penicillin G như trên trong 14-28 ngày	Penicillin G như trên trong 14-28 ngày
Viêm teo da đầu chi mạn tính	Doxycyclin hoặc amoxicillin như trên trong 28 ngày	Amoxicillin như trên trong 28 ngày

Tiên lượng

Phần lớn bệnh nhân đáp ứng với điều trị thích hợp, các triệu chứng bệnh hết nhanh chóng. Trong một nghiên cứu gồm 201 trẻ em - phần lớn mắc bệnh giai đoạn sớm - điều trị bằng các thuốc uống, khỏi hoàn toàn các triệu chứng thấy ở 94 % sau 4 tuần, không có bệnh nhân nào có biến chứng muộn khi được theo dõi sau điều trị trung bình 2 năm. Với chế độ điều trị phù hợp thì chỉ một phần nhỏ bệnh nhân không đáp ứng hoặc sẽ tiến tới tái phát muộn. Thất bại điều trị rất hiếm gặp và trong phần lớn các trường hợp, tái điều trị hoặc điều trị kéo dài bệnh Lyme được chỉ định do chẩn đoán sai hoặc đánh giá sai các kết quả huyết thanh học nhiều hơn là điều trị không thích hợp. Cần nhớ rằng phần lớn vùng dịch tễ của bệnh Lyme cũng là vùng lưu hành của nhiễm Babesia và Ehrlichia. Nhiễm phối hợp với các tác nhân này có thể dẫn tới các biểu hiện nặng hơn khi nhiễm một loại bệnh và là một trong những khả năng gây thất bại cho điều trị bệnh Lyme.

Tiên lượng lâu dài cho bệnh nhân trưởng thành mắc bệnh Lyme còn chưa được rõ. Một nghiên cứu bao gồm 38 bệnh nhân thấy rằng một phần ba số bệnh nhân được theo dõi trong 6 năm có các vấn đề cơ xương khớp, thần kinh hoặc nhận thức. Mặc dù tất cả các bệnh nhân được điều trị, nhưng điều trị này thường bị muộn vài tháng tới vài năm và các kháng sinh được sử dụng không phải là các thuốc được khuyến cáo hiện nay. Hiện còn chưa biết những bệnh nhân được điều trị trong giai đoạn sớm của bệnh với các chế độ điều trị tích cực hơn có gặp những vấn đề tương tự hay không, mặc dù một nghiên cứu gần đây thấy rằng không có sự khác biệt trong tỷ lệ hiện mắc biến chứng tim ở những bệnh nhân bệnh Lyme đã được điều trị so với nhóm không mắc bệnh Lyme khi được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình 5,2 năm.

Bệnh truyền nhiễm do Ký sinh đơn bào và giun sán

18

BS. Robert S. Goldsmith
BS. Phạm Thanh Thủy

I. BỆNH DO KÝ SINH ĐƠN BÀO

BỆNH DO TRYPANOSOMA CHÂU PHI

(Bệnh ngủ)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử phơi nhiễm với ruồi tsetse (glossina) có vết đốt

Giai đoạn máu- bạch huyết (thường không có hoặc không được nhận biết trong nhiễm Tb gambiense):

- Sốt thất thường, đau đầu, đau khớp, mệt mỏi, ngứa, ban sẩn ngoài da, phù.
- Sưng hạch lympho sau cơ ức đòn chũm hoặc toàn thân, gan lách to.
- Thiếu máu, sút cân
- Trypanosoma trong máu hoặc dịch hút từ hạch lympho; xét nghiệm huyết thanh dương tính.

Giai đoạn viêm não- màng não

- Mất ngủ, rối loạn vận động và cảm giác, phản xạ bất thường, ngủ gà tới hôn mê.
- Có Trypanosoma và tăng bạch cầu và protein trong dịch não tủy.

Nhận định chung

Bệnh do Trypanosoma châu Phi do *Trypanosoma brucei rhodesiense* và *Trypanosoma brucei gambiense* gây nên, cả hai đều là roi huyết trùng. Ký sinh trùng được truyền qua vết cắn của ruồi tsetse (loài Glossina), loài ruồi sinh sôi ở những vùng có bóng mát dọc các dòng sông và dòng suối. Bệnh

dịch ở người xuất hiện ở nhiều vùng tại châu Phi nhiệt đới từ Nam Sahara tới khoảng vĩ tuyến 20° Nam. Nhiễm Tb gambiense xảy ra ở vùng đồng cỏ ẩm ướt hạ Sahara và các vùng rừng ven sông Trung và Tây Phi cho tới phía Đông của Rift valley. Tb rhodesiense gây bệnh ở phía đông Rift valley trong vùng đồng cỏ ở Đông và Đông Nam châu Phi, và dọc bờ hồ Victoria. Ước tính mỗi năm có 10000- 20000 ca mắc mới và 5000 ca tử vong.

Nhiễm Tb rhodesiense chủ yếu là bệnh của động vật săn được, người nhiễm bệnh đơn phát. Người là vật chủ chủ yếu của Tb gambiense, nhưng những thông tin mới đây cho thấy còn có ổ bệnh động vật khác.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nhiễm *Tb rhodesiense* trải qua ba giai đoạn sau, là bệnh ác tính hơn, và bệnh nhân không điều trị sẽ tử vong sau vài tuần tới một năm. Tuy nhiên, trong nhiễm *Tb gambiense*, săng không xuất hiện và giai đoạn máu- bạch huyết thường không có hoặc không được nhận biết, khi các triệu chứng rõ sau vài tuần tới vài năm thì khởi đầu thường nhẹ đến nỗi chính bệnh nhân cũng không nhận thấy.

1. Săng (chancre) của trypanosoma. Đây là phản ứng viêm tại chỗ kèm ngứa và đau (3- 10cm) có viêm hạch vùng, xuất hiện khoảng 48 giờ sau khi ruồi tsetse đốt và kéo dài 2- 4 tuần.

2. Giai đoạn máu- bạch huyết. Giai đoạn này thường bắt đầu 3- 10 ngày sau với sự xâm nhập vào máu và hệ liên võng nội mô. Sốt cao, đau đầu nặng, đau khớp, và mệt mỏi tái xuất hiện sau các khoảng thời gian khác nhau tương ứng với các làn sóng ký sinh trùng vào máu. Giữa các thời kỳ sốt là các giai đoạn không triệu chứng kéo dài tới hai tuần. Ban thoáng qua có thể xuất hiện, thường ngứa và nổi sẩn hoặc dạng dát sẩn. Thăm khám phát hiện gan và lách hơi to và phù (ngoại vi, tràn dịch màng phổi, cổ trướng...). Các hạch lympho sưng to, chắc, không đau, xuất hiện ở 75% số bệnh nhân. Trong nhiễm Tb gambiense, chỉ có nhóm hạch sau cổ có thể to (dấu winterbottom). Cùng với sự tiến triển của bệnh là sự tăng tiến của sút cân, suy nhược. Các dấu hiệu tổn thương cơ tim có thể xuất hiện sớm trong nhiễm Tb rhodesiense và bệnh nhân có thể bị viêm cơ tim trước khi các triệu chứng xâm nhập hệ thần kinh trung ương xuất hiện.

3. Giai đoạn viêm não- màng não. Giai đoạn này xuất hiện trong vòng vài tuần hoặc vài tháng sau khởi phát của nhiễm Tb rhodesiense, nhưng

trong bệnh ngủ Gambia, giai đoạn này phát triển âm thầm hơn, bắt đầu từ 6 tháng tới vài năm sau khởi phát. Mất ngủ, chán ăn, thay đổi tính tình, mệt nhọc và đau đầu những triệu chứng đầu tiên. Một loạt các rối loạn vận động và trương lực có thể xuất hiện, bao gồm run giật và các rối loạn phát âm, điều hòa vận động và phản xạ, trạng thái ngủ gà xuất hiện muộn. Bệnh nhân trở nên suy kiệt nặng và cuối cùng đi vào hôn mê. Tử vong do nhiễm trùng thứ phát.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Để xác định chẩn đoán cần soi tìm ký sinh trùng còn chuyển động trong các lam ướt và sau nhuộm Giemsa các bệnh phẩm lấy từ vết cắn (ít thấy), chọc hút hạch lympho, tủy xương, hoặc dịch não tủy. Do số lượng trypanosoma trong máu dao động và thường không thể phát hiện được 3 trong 5 ngày, các mẫu máu phải được xét nghiệm hàng ngày, trong 15 ngày, bao gồm cả sau khi cô đặc bằng ly tâm hematocrit vi thể 10- 15 ml máu đã chống đông bằng heparin (trypanosoma cô đặc trong môi trường đệm). Các xét nghiệm chẩn đoán máu khác là kỹ thuật định lượng trong môi trường đệm, cấy vào màng bụng cho động vật gặm nhấm thí nghiệm (phương pháp nhạy cảm nhất, nhưng chỉ hiệu quả với Tb rhodesiense), nuôi cấy, vi lọc màng millipore, và trao đổi anion qua màng DEAE- cellulose. Chỉ nên chọn các hạch lympho còn mềm (chưa xơ hóa) để hút bệnh phẩm; các hạch này cần được xoa bóp nhẹ nhàng. Xét nghiệm dịch não tủy thường phát hiện tăng bạch cầu lympho và protein; ly tâm dịch não tủy để phát hiện ký sinh trùng cần thực hiện nhanh và làm hai lần (nhạy cảm hơn khi ít nhất hai lần so với ly tâm một lần). Cần lấy dịch não tủy cấy vào động vật thí nghiệm và nuôi cấy trên môi trường.

Hiện có các xét nghiệm huyết thanh học tìm kháng thể IgM và IgG. IgM trong máu bắt đầu dương tính khoảng 12 ngày sau khởi phát bệnh và có thể đạt 10- 20 lần nồng độ bình thường. Tuy nhiên, các mức độ IgM bình thường hoặc thấp không loại trừ được bệnh, do các hiệu giá có thể dao động trong những giai đoạn ngắn, khi kháng nguyên quá nhiều có thể gây nên giảm hiệu giá, thậm chí xuống dưới mức có thể phát hiện được. Trong giai đoạn bệnh hệ thần kinh trung ương muộn, mặc dù cả kháng thể và ký sinh trùng trong máu có thể xuống dưới mức phát hiện được, thì các xét nghiệm dịch não tủy có thể trở nên hữu ích. Ở bất cứ giai đoạn nào của bệnh, tăng IgM trong dịch não tủy có ý nghĩa chẩn đoán cho nhiễm trùng hệ thần kinh

trung ương, ngoại trừ kết quả âm tính giả đã từng được báo cáo. Ngoài ra còn có các xét nghiệm chẩn đoán miễn dịch như ELISA và miễn dịch huỳnh quang; xét nghiệm tìm kháng nguyên tự do hiện đang trong giai đoạn nghiên cứu.

Các dấu hiệu khác bao gồm thiếu máu, tăng tốc độ lắng máu, giảm tiểu cầu, giảm protein huyết thanh toàn phần, và tăng globulin huyết thanh.

Chẩn đoán phân biệt

Nhiễm trypanosoma có thể nhầm lẫn với một số bệnh khác như sốt rét, cúm, viêm phổi, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng, ung thư máu, u lympho, viêm não do arbovirus, u não, và một số bệnh tâm thần. Xét nghiệm huyết thanh học giang mai có thể dương tính giả trong bệnh do trypanosoma.

Điều trị

Do phần lớn các thuốc sử dụng đều có độc tính cao (tỷ lệ tử vong trong điều trị có thể lên tới 5- 10%), xét nghiệm miễn dịch đơn thuần không đủ để chẩn đoán; cần phát hiện ký sinh trùng (xem các phản ứng phụ ở phần tài liệu tham khảo).

A. Giai đoạn máu- bạch huyết

Các thuốc lựa chọn cho cả hai loại ký sinh trùng là suramin tĩnh mạch [100- 200 mg (liều thử nghiệm), sau đó 1g vào các ngày 1,3, 7, 14, 21] hoặc eflornithin tĩnh mạch (400 mg/kg/ngày, chia 4 lần, tiếp tục với liều 300 mg/kg/ngày uống trong 3- 4 tuần). Thuốc thay thế đối với T gambiense là pentamidin (4mg/ kg/ ngày tiêm bắp trong 10 ngày). Suramin và pentamidin thường gây các phản ứng phụ nặng nề. Điều trị thay thế thứ ba cho cả hai loại ký sinh trùng- nhưng không được sử dụng như lựa chọn đầu tiên do độc tính cao là melarsoprol.

B. Giai đoạn bệnh muộn có tổn thương hệ thần kinh trung ương

Các thuốc lựa chọn cho cả hai ký sinh trùng là melarsoprol tĩnh mạch (2- 3,6 mg/kg/ngày, trong 3 ngày; sau 1 tuần, 3,6 mg/kg/ngày trong 3 ngày; nhắc lại sau 10- 21 ngày); hoặc eflornithin (như trên). Điều trị thay thế đối với Tb gambiense là tryparsamid tĩnh mạch, 30 mg/kg (cao nhất 2g), 5 ngày một lần, cho 12 lần tiêm, cộng với suramin tĩnh mạch, 100- 200 mg (liều thử nghiệm) nối tiếp bằng liều 10 mg/kg, 5 ngày một lần, cho 12 lần tiêm; có thể nhắc lại điều trị sau một tháng.

Suramin và pentamidin, do không thấm qua hàng rào máu - não, nên không thể sử dụng khi có bệnh ở hệ thần kinh trung ương. Melarsoprol gây bệnh não phản ứng ở gần 5% bệnh nhân; các corticosteroid đã được một số tác giả sử dụng để ngăn ngừa phản ứng này. Eflornithin, được cho phép sử dụng ở Hoa Kỳ nhưng chỉ có qua Tổ chức y tế thế giới, có hiệu quả cao và độc tính nhẹ trong các giai đoạn sớm và muộn của nhiễm Tb gambiense, nhưng hiệu quả của thuốc trong nhiễm Tb rhodesiense chưa ổn định. Ở Hoa Kỳ, suramin và melarsoprol chỉ có qua phòng dược phẩm, Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật, Atlanta, GA 30333. Điện thoại: 404- 639- 3670; số 404- 639- 2888 vào các buổi tối, ngày nghỉ cuối tuần và các ngày lễ.

Để chắc chắn phát hiện giai đoạn viêm não, cần làm xét nghiệm dịch não tủy lúc ban đầu và nhắc lại xét nghiệm sau những khoảng thời gian nhất định, 3 tháng sau điều trị, và sau đó 6 tháng một lần trong 2 năm.

Phòng bệnh

Phòng bệnh cá nhân ở vùng dịch tễ phải bao gồm mặc áo dài tay và quần dài, tránh mặc quần áo sẫm màu và nằm màn khi ngủ. Kem xua côn trùng không có tác dụng. Pentamidin được sử dụng trong hóa dự phòng (còn gây tranh cãi) chỉ cho loại Gambia. Trong nhiễm Tb rhodesiense, pentamidin có thể làm lu mờ các triệu chứng sớm, dẫn đến việc nhận biết bệnh quá muộn, qua giai đoạn điều trị có kết quả. Pentamidin thải trừ chậm; vì vậy, một mũi tiêm bắp (4 mg/kg, nhiều nhất 300 mg) có tác dụng bảo vệ trong 3- 6 tháng. Thuốc có khả năng gây độc cao và chỉ nên sử dụng cho những người có nguy cơ cao (như những người phơi nhiễm liên tục và nhiều với ruồi tsetse ở những vùng chắc chắn có bệnh Gambia lây truyền). Tiến hành xét nghiệm huyết thanh học 6 tháng một lần trong khi phơi nhiễm và 3 năm sau đó là biện pháp chắc chắn nhất để phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm.

Tiên lượng

Phần lớn bệnh nhân, ngay cả bệnh nhân ở giai đoạn bệnh tiến triển đều khỏi sau điều trị. Các đợt tái phát là thường gặp (khoảng 2%). Khi điều trị được bắt đầu muộn, tổn thương não không hồi phục hoặc tử vong thường gặp. Hầu hết bệnh nhân nhiễm trypanosoma Châu Phi sẽ chết nếu không được điều trị.

BỆNH DO TRYPANOSOMA CHÂU MỸ

(Bệnh Chagas)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

Giai đoạn cấp

- Tổn thương viêm ở chỗ xâm nhập, sốt kéo dài, nhịp tim nhanh, gan lách to, sưng hạch lympho, các dấu hiệu viêm cơ tim.
- Ký sinh trùng trong máu ngoại vi, các xét nghiệm huyết thanh học dương tính.
- Suy tim với loạn nhịp tim; tiếng tim mờ; nhiều đợt tắc mạch.
- Ở một vài vùng địa lý: nuốt khó, táo bón nặng, và biểu hiện phình to thực quản, hoặc phình đại tràng trên phim X quang.
- Chẩn đoán côn trùng học hoặc nuôi cấy máu dương tính, các xét nghiệm huyết thanh học dương tính; điện tâm đồ bất thường.

Nhận định chung

Bệnh chagas do *Trypanosoma cruzi*, một loại ký sinh đơn bào của người, súc vật hoang dã và của gia súc gây nên. **T. cruzi** chỉ có mặt ở châu Mỹ; loài ký sinh trùng này được tìm thấy ở động vật hoang dã và ít hơn, ở người, từ phía nam Nam Mỹ đến miền Nam Hoa Kỳ. Ước tính có 16 triệu người nhiễm bệnh, phần lớn ở các vùng thôn dã, gây nên khoảng 45.000 ca tử vong mỗi năm. Ở nhiều nước Nam Mỹ, bệnh Chagas là căn nguyên quan trọng nhất gây bệnh tim. Ở Nam Hoa Kỳ,mặc dù ký sinh trùng đã được tìm thấy trong bọ rệp triatomine và động vật hoang dã và động vật nuôi, thì chỉ có ba ca bệnh hoang dại đã xác định được thông báo. Tuy nhiên số lượng lớn những người nhập cư từ châu Mỹ Latin (nhất là vùng Trung Mỹ) bị mắc bệnh (ước tính hơn 50.000 người).

T cruzi lây truyền qua nhiều loại bọ rệp triatomine (reduviid); loại bọ này trở nên nhiễm ký sinh trùng khi hút máu động vật và người nhiễm bệnh có trypanosoma lưu hành trong máu. Ký sinh trùng nhân lên trong hệ tiêu hóa của bọ rệp, dạng gây bệnh thải ra cùng phân. Người bị lây nhiễm qua "nhiễm" phân của bọ rệp; ký sinh trùng xâm nhập qua da (nói chung qua vết đốt), niêm mạc, hoặc kết mạc. Sự lây truyền có thể xuất hiện qua truyền máu hoặc qua nhau thai.

Trypanosoma đầu tiên nhân lên ở gần chỗ vào,sau đó ký sinh trùng đi vào máu ở dạng trypanosoma và sau đó xâm nhập vào tim và các mô khác, và ở đó chuyển thành dạng leishmania. Sự nhân lên của ký sinh trùng gây sự phá hủy tế bào, viêm và xơ hóa. Nhiễm trùng kéo dài trong nhiều năm, có lẽ suốt đời.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Phần lớn số người nhiễm bệnh không có triệu chứng. **Giai đoạn cấp tính**, gặp chủ yếu ở trẻ em, kéo dài 2- 4 tháng và dẫn đến tử vong ở gần 10% số ca bệnh. Các biểu hiện sớm nhất là ở chỗ ký sinh trùng xâm nhập, hoặc ở mắt- dấu hiệu Romaña (phù hai mí ở một bên mắt, viêm kết mạc, viêm hạch tại chỗ)- hoặc trên da- nhọt chagoma (tổn thương kiểu nhọt với sưng hạch tại chỗ). Các dấu hiệu tiếp theo bao gồm sốt, mệt mỏi, đau đầu, gan to, lách to nhẹ, và sưng hạch toàn thân. Viêm cơ tim cấp có thể dẫn đến suy hai thất, nhưng loạn nhịp ít gặp. Viêm não- màng não chỉ thấy ở trẻ em và thường gây tử vong.

Giai đoạn tiềm ẩn có thể kéo dài từ 10 tới 30 năm, khi bệnh nhân không có triệu chứng nhưng các xét nghiệm huyết thanh học và đôi khi xét nghiệm ký sinh trùng khẳng định sự tồn tại của bệnh. Sự tái hoạt động của bệnh chagas trong AIDS đã được thông báo.

Giai đoạn mạn tính thường biểu hiện bằng bệnh tim trong những năm tuổi ba mươi và bốn mươi, biểu hiện bằng loạn nhịp, suy tim sung huyết (thường ưu thế suy tim phải), và nghẽn mạch toàn thân hoặc mạch phổi do các cục máu đông xuất phát từ nội mạc tim. Ngừng tim đột ngột ở người trẻ tuổi có thể xuất hiện và liên quan đến rung thất. Phình to đại tràng và phình to thực quản, do tổn thương đám rối thần kinh ở thành ruột hoặc thành thực quản, xuất hiện ở một vài vùng thuộc Chilê, Argentina, và Brazil; triệu chứng bao gồm nuốt khó, trào ngược thức ăn, và táo bón.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Lựa chọn xét nghiệm hợp lý cho phép chẩn đoán xác định ký sinh trùng ở hầu hết các trường hợp cấp và tới 40% các ca bệnh mạn.

Trong giai đoạn cấp, cần tìm trypanosoma qua (1) xét nghiệm máu tươi đã chống đông hoặc dịch đệm tìm các ký sinh trùng di động, và (2) xét nghiệm các bệnh phẩm đã xử lý và nhuộm Giemsa sau đây: lam máu giọt đặc, dịch

đệm, và cặn lắng sau khi quay ly tâm (600 Hz) dịch trong của cục máu đông. Trong giai đoạn mạn tính, ký sinh trùng chỉ có thể được phát hiện qua nuôi cấy hoặc chẩn đoán côn trùng học (xenodiagnosis). Chẩn đoán côn trùng học thực hiện bằng cách cho bọ rệp trong điều kiện phòng xét nghiệm, không nhiễm ký sinh trùng (loại bọ rệp là côn trùng trung gian truyền bệnh chủ yếu ở địa phương) hút máu của bệnh nhân, và sau đó xét nghiệm ống tiêu hóa của chúng để tìm trypanosoma. Ở cả giai đoạn cấp và mạn, cần lấy máu nuôi cấy trên môi trường Nicolle- Novy- Macneal và gây nhiễm cho chuột thí nghiệm 3- 10 ngày tuổi. Không được nhầm trypanosoma rangeli, một loại trypanosoma trong máu không gây bệnh cũng tìm thấy ở người Trung Mỹ và Bắc Mỹ với Tcruzi. Một số xét nghiệm huyết thanh học được sử dụng thường quy và có giá trị định hướng khi dương tính; khi có điều kiện, cần sử dụng hai hoặc ba xét nghiệm đồng thời. Kháng thể dòng IgM thường tăng sớm trong giai đoạn cấp nhưng được thay thế bằng kháng thể IgG cùng với sự tiến triển của bệnh. Hiệu giá cao nhất đạt được sau 3- 4 tháng, sau đó kháng thể tồn tại dương tính ở hiệu giá thấp suốt đời. Phản ứng dương tính giả có thể xuất hiện khi nhiễm leishmania hoặc nhiễm T rangeli, hoặc do tự kháng thể. Trong nhiễm trùng máu mạn tính, khi khó tìm thấy ký sinh trùng lưu hành, phản ứng nhân chuỗi men polymerase tỏ ra là một phương pháp thăm dò nhạy cảm và có triển vọng. Các xét nghiệm huyết thanh học nói chung không có khả năng đánh giá hiệu quả của điều trị. Biểu hiện điện tim bất thường quan trọng nhất là bloc nhánh phải, các rối loạn dẫn truyền khác, và loạn nhịp. Ở một số vùng Nam Mỹ, thăm dò X quang có thể phát hiện phình to thực quản, phình to đại tràng, hoặc bóng tim to với phình mỏm tim đặc trưng.

Điều trị

Điều trị không đạt kết quả tốt. Điều trị được chỉ định trong nhiễm trùng cấp tính nhưng không có chỉ định trong giai đoạn bệnh tiềm ẩn, và còn gây tranh cãi trong giai đoạn mạn tính. Hai loại thuốc được sử dụng: nifurtimox và benznidazol đều cần được sử dụng trong thời gian dài và đều có độc tính cao. Trong bệnh cấp tính, các thuốc này có hiệu quả trong giảm thời gian và mức độ nặng của bệnh, nhưng chỉ có khoảng 50% số bệnh nhân khỏi được bệnh. Ở thời kỳ mạn tính, hầu hết các báo cáo chỉ ra rằng, mặc dù ký sinh trùng trong máu có thể không còn và chẩn đoán côn trùng học âm tính, điều trị không ảnh hưởng đến phản ứng huyết thanh, chức năng tim, hoặc sự tiến triển của bệnh. Một số bằng chứng cho thấy sinh bệnh học của bệnh có

thể có cơ sở tự miễn và không phụ thuộc vào sự tồn tại của nhiễm trùng. Một số tác giả vì vậy tin rằng nhiễm trùng mạn tính không có chỉ định điều trị.

Nifurtimox được sử dụng bằng đường uống với liều hàng ngày 10 mg/kg chia bốn lần sau bữa ăn trong 120 ngày.

Nifurtimox thường gây chán ăn, gầy sút, run chi, và bệnh lý thần kinh ngoại vi. Ảo giác, thâm nhiễm phổi và co giật hiếm gặp. Ở Hoa Kỳ, nifurtimox chỉ có qua phòng dược phẩm chống bệnh ký sinh trung, Trung tâm kiểm soát bệnh tật, Atlanta, GA 30333 (điện thoại 404- 639- 3670). Benznidazol nếu có (không có ở Hoa Kỳ), là thuốc điều trị thay thế được lựa chọn ở liều 5- 10 mg/kg/ngày, trong 30- 60 ngày; thuốc có các phản ứng phụ tương tự như nifurtimox.

Trong giai đoạn mạn tính, các thuốc lợi niệu thường có tác dụng trong suy tim, nhưng digoxin nói chung không có hiệu quả. Thuốc chống loạn nhịp có tác dụng nhất là amiodaron, nhưng độc tính với phổi và tim có thể là vấn đề trong khi sử dụng. Tình trạng loạn nhịp được điều trị theo cách thông thường, máy tạo nhịp tim được sử dụng cho các trường hợp có bloc nhĩ thất. Ở các vùng dịch tễ, không nên truyền máu nếu không có ít nhất hai xét nghiệm huyết thanh học âm tính; trong trường hợp chưa có xét nghiệm huyết thanh học, có thể xử lý máu bằng thuốc tím để diệt ký sinh trùng.

Tiên lượng

Nhiễm trùng cấp tính ở trẻ nhỏ và trẻ bé thường dẫn đến tử vong, nhất là khi có tổn thương hệ thần kinh trung ương. Người lớn nhiễm bệnh mạn tính ở tim cũng có thể chết vì bệnh.

BỆNH DO AMIP

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Viêm đại tràng nhẹ đến vừa: ỉa chảy và đau bụng tái diễn, đôi khi chuyển sang táo bón; có thể có nhầy; thường không có máu.
- Viêm đại tràng nặng: phân nát hoặc lỏng lẫn máu và nhầy, sốt, đau quặn bụng, tình trạng toàn thân suy sụp. Trong những ca tối cấp, xuất hiện liệt ruột, thủng ruột, viêm phúc mạc, và xuất huyết.
- Áp xe gan amip: sốt, gan to, đau, nhạy cảm đau tại chỗ.

- Các xét nghiệm cận lâm sàng: amip trong phân hoặc trong mủ áp xe; các xét nghiệm huyết thanh học dương tính trong viêm đại tràng nặng hoặc áp xe gan, ổ áp xe có thể được phát hiện dễ dàng trên siêu âm hoặc phim chụp cắt lớp.

Nhận định chung

Bệnh do amip là bệnh của đại tràng, gan và một số tổ chức khác do loại ký sinh đơn bào *Entamoeba histolytica* gây nên. Trước kia được coi là một loại ký sinh trùng có khả năng gây bệnh khác nhau, quan điểm chung hiện nay là có hai loài khác biệt dù cấu trúc giống nhau trong phức hệ *Entamoeba:* (1) *E dispar*, tồn tại trong đại tràng như một loài cộng sinh ổn định, không gây bệnh, và tạo một tình trạng mang trùng không triệu chứng; và (2) *E histolytica* (khoảng 10% phức hệ), có các mức độ gây bệnh khác nhau, từ tình trạng cộng sinh trong đại tràng- khi amip không gây bệnh, nhưng vẫn có khả năng xâm nhập - tới tình trạng xâm nhập vào thành ruột và dẫn đến ỉa chảy cấp hoặc hội chứng lỵ hoặc ỉa chảy mạn tính. *E histolytica* có thể theo máu đến gan gây áp xe gan. Đôi khi amip được vận chuyển tới phổi, não hoặc các cơ quan khác, hoặc xâm nhập vùng da quanh hậu môn.

Cả E.histolytica và E. dispar tồn tại ở hai thể trong ống ruột và các khe nhú trên niêm mạc của ruột già: các kén hình dạng giống nhau (10- 14 μm) và các thể thực bào di động (12- 50 μm). Khi không có ỉa chảy, các thể thực bào hóa thành kén trong đại tràng. Các thể thực bào khi ra ngoài môi trường nhanh chóng bị phân hủy, nhưng thể kén tồn tại trong đất và nước nhiều tuần tới nhiều tháng ở nhiệt độ và độ ẩm thích hợp.

Nhiễm amip có ở khắp nơi trên thế giới, nhưng nhiều nhất và nặng nhất là ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, nơi tỷ lệ mắc có thể lên tới trên 40% ở điều kiện nhà ở chật chội, vệ sinh kém, và dinh dưỡng kém. Ước tính có khoảng 50- 100 triệu ca bệnh amip xâm nhập và tới 100000 trường hợp tử vong hàng năm trên toàn thế giới. Tuy nhiên, ở các vùng ôn đới, bệnh do amip thường không có triệu chứng hoặc nhẹ và mạn tính, ít khi được chẩn đoán. Ở Hoa Kỳ, tỷ lệ huyết thanh dương tính 2- 5% đã được thông báo ở một số cộng đồng.

Người là vật chủ xác định duy nhất và đồng loạt nhạy cảm với amip. Chỉ có kén amip có khả năng lây truyền, vì sau khi bị nuốt vào, kén vượt qua được môi trường acid của dạ dày trong khi các thể thực bào bị phá hủy. Sự lây truyền nói chung xuất hiện qua việc nuốt phải kén này cùng với thức ăn

hoặc nước nhiễm phân. Ruồi và các côn trùng chân đốt khác đóng vai trò trung gian truyền bệnh cơ giới; ở một mức độ chưa xác định, sự lây truyền thực hiện qua sự nhiễm bẩn thức ăn từ tay của người phục vụ. Ở nơi chất thải của người được sử dụng làm phân bón, đây là nguồn nhiễm bẩn thức ăn và nước. Tiếp xúc giữa các cá thể cũng có vai trò quan trọng trong lây truyền; vì vậy, tất cả các thành viên trong gia đình cũng như người có quan hệ tình dục với người nhiễm bệnh phải được xét nghiệm phân. Sự lây truyền E. histolytica giữa những người đồng tính luyến ái nam ở một số vùng thành thị ôn đới chủ yếu là loại không gây bệnh *E. dispar*, ở các cơ sở tập thể như bệnh viện tâm thần (không phải các nhà trẻ) tỷ lệ mắc bệnh cao tới 50% đã được thông báo. Nhiễm amip ít khi gây thành dịch, nhưng những vụ dịch nhỏ ở thành thị đã từng xuất hiện do nhiễm bẩn nguồn nước chung. Nhiễm amip không phải là nhiễm trùng cơ hội trong AIDS.

Khả năng gây bệnh của *E. histolytica* và *E. dispar* tỏ ra không biến đổi. Bằng chứng của sự nhất quán này là khi các phương pháp xét nghiệm đơn giản đã được phát triển để phân biệt hai loài, nhiễm *E.dispar* không cần phải điều trị. Hiện nay, sau khi phân lập, các phương pháp phân tích isoenzym phân loại bằng kháng thể đơn dòng với các kháng nguyên bề mặt, và phản ứng chuỗi polymerase - không phải các xét nghiệm cận lâm sàng dễ thực hiện - được sử dụng để phân biệt hai loại ký sinh đơn bào.

Suy dinh dưỡng và nghiện rượu có khả năng tăng tính cảm nhiễm với bệnh. Nhiễm trùng tối cấp có thể xuất hiện ở phụ nữ mang thai và trẻ nhỏ. Corticosteroid và các thuốc ức chế miễn dịch khác thường chuyển tình trạng nhiễm cộng sinh sang xâm nhập.

Tổn thương ruột đặc hiệu là vết loét amip, có thể xuất hiện ở bất kỳ đâu trong đại tràng (kể cả ruột thừa) và đôi khi ở cuối hồi tràng nhưng nhiều nhất trong manh tràng, đại tràng xuống, và đại tràng sigma, trực tràng là những nơi ứ đọng phân nhiều nhất. Các thể thực bào xâm nhập niêm mạc đại tràng bằng chuyển động biến dạng của chúng và tiết các men phân hủy tổ chức gây hoại tử và hình thành các vết loét có vách ngầm đặc trưng. Các vết loét thường giới hạn trong lớp cơ niêm mạc, nhưng nếu loét ăn sâu tới lớp thanh mạc, có thể gây thủng ruột, áp xe tại chỗ, hoặc viêm phúc mạc toàn bộ. Trong các trường hợp tối cấp, loét có thể rộng, và ruột trở nên mỏng và mủn. Áp xe gan có kích thước từ vài millimet đến 15cm hoặc rộng hơn, thường đơn độc, xuất hiện nhiều hơn ở thùy gan phải (nhất là phần trên), và thường gặp hơn ở nam giới.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Bệnh do amip có thể phân chia thành bệnh ở ruột và ngoài ruột, và tiếp theo phân thành các hội chứng lâm sàng như mô tả dưới đây. Một số bệnh nhân có ỉa chảy nặng cấp tính ngay 8 ngày đầu (thường 2- 4 tuần) sau khi nhiễm bệnh. Một số khác không có biểu hiện bệnh hoặc bệnh đường ruột nhẹ hàng tháng tới vài năm trước khi xuất hiện các triệu chứng ở ruột hoặc áp xe gan. Có thể có sự chuyển đổi từ một dạng bệnh đường ruột này sang dạng bệnh đường ruột khác, và mỗi dạng đều có thể là khởi nguồn cho áp xe gan, hoặc nhiễm bệnh đường ruột có thể khỏi một cách tự phát.

1. Bệnh amip ruột

a. Nhiễm trùng không triệu chứng: Ở hầu hết những người bị nhiễm bệnh, ký sinh trùng tồn tại trong tình trạng cộng sinh, và bệnh nhân không có triệu chứng.

b. Viêm đại tràng nhẹ tới vừa (viêm đại tràng không dạng lỵ): bệnh nhân đi ngoài vài lần một ngày, phân nát, có nhầy nhưng không có máu. Có thể có đau bụng, trướng bụng, mệt mỏi, và sút cân. Các giai đoạn bệnh ổn định và tái phát có thể kéo dài vài ngày tới vài tuần hoặc lâu hơn; trong giai đoạn bệnh ổn định, bệnh nhân có thể có táo bón. Thăm khám có thể thấy bụng trướng, tăng nhu động ruột, và nhậy cảm đau. Ở một số bệnh nhân nhiễm trùng mạn tính, đại tràng dày và có thể sờ thấy, nhất là ở vùng manh tràng và đại tràng xuống. Các độc tố giải phóng trong quá trình viêm đại tràng có thể gây viêm quanh tĩnh mạch cửa, gan to nhẹ, và tăng men gan nhẹ, nhưng không tìm thấy thể tư dưỡng amip trong gan.

c. Viêm đại tràng nặng (hội chứng lỵ): khi mức độ nhiễm amip ở ruột nặng lên, số lần đi ngoài tăng lên, phân không còn nát mà trở nên lỏng, bắt đầu xuất hiện các dải máu. Với số lần đi ngoài lớn, 10- 20 lần hoặc hơn, chất phân trở nên ít, nhưng có máu (tươi hoặc thâm) và tổ chức hoại tử trở nên rõ ràng hơn. Ở mức độ rất nặng, bệnh nhân có thể trở nên mê sảng và nhiễm độc, với nhiệt độ lên tới 40,5°C, đau quặn bụng, mót rặn, nôn, đau toàn bụng, và gan trở nên to và đau không đặc hiệu. Các biến chứng hiếm gặp gồm có viêm ruột thừa, thủng ruột (dẫn đến viêm phúc mạc, áp xe quanh đại tràng, viêm mô tế bào sau phúc mạc do nhiễm phân, rò thành bụng), và viêm đại tràng tối cấp (với liệt ruột, hạ huyết áp,hoại tử rộng niêm mạc, và xuất huyết). Bệnh nhân có thể tử vong.

d. Các tổn thương loét khu trú ở đại tràng: loét ruột giới hạn ở trực tràng có thể dẫn đến đi ngoài phân khuôn lẫn máu. Loét giới hạn ở manh tràng có thể gây ỉa chảy nhẹ và các triệu chứng giống như viêm ruột thừa cấp tính. Viêm ruột thừa do amip, khi ruột thừa bị thương tổn nặng trong khi các phần đại tràng còn lại bình thường, rất hiếm gặp.

e. Tổn thương u hạt khu trú ở đại tràng (u amip): bệnh lý này xuất hiện khi các tổ chức hạt tạo ra quá nhiều do phản ứng với nhiễm amip trong bệnh cảnh lỵ, hoặc tiến triển dần dần trong nhiễm amip ruột mạn tính.

Các tổ chức này có thể biểu hiện như một khối u gồ ghề (đơn lẻ hoặc nhiều ổ), phát triển vào trong lòng ruột hoặc một khối vòng chít quanh ruột dài tới vài centimet. Các biểu hiện lâm sàng (đau bụng, các triệu chứng tắc ruột, và xuất huyết) và hình ảnh trên phim X quang có thể giống như ung thư ruột, viêm ruột, lao, hoặc u hạt lympho hoa liễu. Trên nội soi, khối u có mầu đỏ thẫm, dễ chảy máu, và xét nghiệm tổ chức học cho thấy tổ chức hạt và E.histolytica, mặc dù số lượng amip có thể ít các thuốc chống amip thường có tác dụng trong điều trị. Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương không đi kèm điều trị thuốc chống amip trước hoặc sau điều trị có thể gây tử vong do bệnh lan tỏa toàn thân.

2. Bệnh amip ngoài ruột

a. Bệnh amip gan: áp xe gan amip, mặc dù là một biến chứng tương đối hiếm của nhiễm amip ruột, không phải ít gặp, do số nhiễm bệnh đường ruột lớn. Một tỷ lệ lớn bệnh nhân áp xe gan không có các triệu chứng đường ruột đồng hành hay có các triệu chứng rối loạn tiêu hóa mạn tính trong tiền sử. Các triệu chứng có thể khởi phát đột ngột hoặc từ từ, dao động từ vài ngày tới vài tháng. Các biểu hiện chủ yếu là sốt (thường sốt cao) đau (đau liên tục, đau nhói, hoặc đau kiểu màng phổi, đôi khi đau dữ dội), gan to và mềm. Bệnh nhân có thể có biểu hiện mệt mỏi hoặc suy sụp, vã mồ hôi, rét run, chán ăn, và gầy sút. Gan có thể to ở dưới bờ sườn, vùng thượng vị, làm đẩy tại chỗ khoang sườn, hoặc do to về phía vòm hoành, gây ho và các biểu hiện dưới đáy phổi phải (gõ đục, ran, giảm rì rào phế nang). Đau kẽ sườn thường gặp. Các dấu hiệu da tại chỗ có thể là một vùng phù nề hoặc một điểm đau nhói. Không được điều trị kịp thời, áp xe gan có thể vỡ vào koang ngực, ổ bụng hoặc màng ngoài tim hoặc các cơ quan kế cận khác, và có thể gây tử vong.

b. Bệnh amip ngoài ruột khác: nhiễm amip ngoài da có thể phát triển ở vùng quanh hậu môn. Các ổ di bệnh amip đôi khi có thể xuất hiện khắp nơi trong cơ thể, nhất là ở phổi, não, và các cơ quan đáy chậu.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

1. Bệnh amip ruột

Ba bệnh phẩm lấy ở điều kiện thích hợp, nói chung chỉ phát hiện 80% nhiễm amip, và ba xét nghiệm thêm vào sẽ nâng tỷ lệ chẩn đoán lên khoảng 90%. Các amip thể thực bào có nhiều trong phân lỏng, amip kén- trong phân khuôn.

Quy trình chuẩn là thu thập ba mẫu bệnh phẩm cách 2 ngày một lần hoặc lâu hơn, với một trong ba mẫu lấy sau khi dùng thuốc nhuận tràng như (1) sulfat hoặc phosphat natri (phospho- soda của fleet), 30- 60 g pha trong một cốc nước; hoặc (2) bisacodyl 5- 15 ml. Không nên sử dụng các thuốc nhuận tràng dạng dầu như dầu khoáng. Bệnh phẩm phải được lấy vào các lọ sạch. Do amip thể tự dưỡng nhanh chóng tự phân hủy, các bệnh phẩm phải được xét nghiệm trong vòng 30 phút hoặc ngay lập tức được trộn với chất bảo quản.

Nếu bệnh nhân đã được điều trị đặc hiệu, các kháng sinh, thuốc điều trị sốt rét, các thuốc chống ỉa chảy (chứa bismuth, kaolin, hoặc magnesi hydroxid, bari hoặc dầu khoáng, cần thu thập bệnh phẩm sau 10- 14 ngày.

Trên soi đại tràng sigma, không có biến đổi nào đặc hiệu trong bệnh đường ruột nhẹ, trong bệnh nặng có thể tìm thấy các ổ loét kích thước từ 1mm đến 2cm, với vùng niêm mạc giữa các vết loét hoàn toàn bình thường. Nếu có dịch tiết, cần hút dịch bằng một ống thủy tinh (không thấm bằng tăm bông do amip thực bào có thể dính vào đó) hoặc vét bằng một thìa nạo kim loại và xét nghiệm ngay. Không nên thụt đại tràng trước khi soi, do việc thụt rửa làm trôi dịch tiết từ các vết loét và phá hủy các thể tự dưỡng. Ở một số trung tâm, sinh thiết trực tràng làm tăng khả năng chẩn đoán; các bệnh phẩm sinh thiết tốt nhất phải được xét nghiệm bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang. Ở nơi có điều kiện, nên nuôi cấy amip.

Phần lớn bệnh nhân viêm đại tràng do amip có mầu vì thể trong phân, trong khi bạch cầu trong phân không đặc hiệu.

Phát hiện thấy amip thực bào chứa các hồng cầu có giá trị chẩn đoán nhiễm E. histolytica xâm nhập (các amip ăn hồng cầu không tìm thấy trong nhiễm E. dispar) nhưng những thể thực bào này có thể bị nhầm lẫn với các đại thực bào cũng chứa các tế bào hồng cầu. Các kén và các thể thực bào của E.histolytica cần phải được phân biệt với các động vật đơn bào đường ruột gây bệnh và không gây bệnh khác.

Trong lỵ amip, số lượng bạch cầu có thể lên tới 20 000 hoặc hơn, nhưng trong viêm đại tràng nhẹ thường không tăng. Đôi khi bạch cầu ái toan tăng nhẹ.

Xét nghiệm huyết thanh học trong nhiễm *E.histolytica* có tính đặc hiệu và thường dương tính khi có xâm nhập tổ chức đáng kể (như trong bệnh amip đường ruột nặng). Trong bệnh amip đường ruột nhẹ hoặc không triệu chứng, chỉ một số ít bệnh nhân dương tính, tuy nhiên, người ta đã thấy rằng trong nhiễm không triệu chứng *E. histolytica* hoặc *E. dispar* có thể tìm thấy kháng thể và kháng nguyên trong máu. Phản ứng ngưng kết hồng cầu gián tiếp có độ nhạy và hầu như không có kết quả dương tính giả. Phản ứng trở nên dương tính trong vòng một tuần sau khởi phát các triệu chứng và tồn tại cho tới 10 năm sau khi điều trị khỏi; vì vậy, xét nghiệm này không phân biệt được nhiễm trùng hiện tại với bệnh trong quá khứ. Phương pháp thạch mềm, mặc dù ít nhạy hơn, là xét nghiệm có thể thực hiện nhanh nhằm đánh giá sự xâm nhập hiện thời; xét nghiệm trở nên âm tính trong vòng 3- 6 tháng sau khi khỏi bệnh. Các xét nghiệm tìm kháng thể khác bao gồm ELISA và miễn dịch huỳnh quang. Phản ứng nhân chuỗi men polymerase và các phương pháp khác tìm kháng nguyên trong phân hoặc dịch hút từ ổ áp xe gan hiện đang được nghiên cứu và tỏ ra có triển vọng trong việc phân biệt E. dispar với E. histolytica.

2. Áp xe gan

Vòm hoành phải bị đẩy cao, kích thước và vị trí của ổ áp xe có thể được xác định qua siêu âm (thường là khối không đồng nhất, hình tròn hoặc oval, ranh giới rõ ràng với nhu mô gan bình thường, loãng âm ở giữa, tăng dần tới bờ áp xe), chụp cắt lớp có một khối giảm tỷ trọng tròn, ranh giới rõ ràng có cấu trúc bên trong không đồng nhất, chụp cộng hưởng từ (MRI), và quét đồng vị phóng xạ. Sau khi tiêm chất cản quang vào tĩnh mạch, trên phim CT. Scan có thể thấy một quầng tăng đậm quanh rìa ổ áp xe. Quét phóng xạ gali, chỉ có tác dụng trong số ít trường hợp, cho thấy một ổ lạnh (đôi khi có viền sáng) đối lập với tăng hấp thu gali ở trung tâm các ổ áp xe có mủ. Các xét nghiệm huyết thanh học thường dương tính, nhưng ký sinh trùng thường không còn thấy trong phân. Số lượng bạch cầu thường dao động từ 15000 đến 25000/µl. Bạch cầu ái toan không tăng. Biến đổi chức năng gan nếu có, thường rất nhẹ. Chỉ định và các biến chứng khi chọc hút áp xe qua da để chẩn đoán và điều trị được bàn luận ở phần sau.

Chẩn đoán phân biệt

Nhiễm amip cần được nghĩ đến ở những bệnh nhân ỉa chảy cấp hoặc mạn (kể cả những trường hợp chỉ có thay đổi nhẹ thói quen đại tiện ở những bệnh nhân có tiền sử phơi nhiễm, bao gồm tiền sử du lịch, tiếp xúc trong gia đình hoặc tiếp xúc tình dục), áp xe gan, và các tổn thương hình vòng quanh đại tràng. Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán viêm ruột phải được xét nghiệm huyết thanh học, xét nghiệm phân nhiều lần, và soi đại tràng có sinh thiết, do nguy cơ bệnh amip tiến triển nặng nếu điều trị corticoid được chỉ định trên bệnh nhân nhiễm amip. Áp xe gan amip cần chẩn đoán phân biệt với áp xe do vi khuẩn, nang sán echinococ, và ung thư tế bào gan.

Điều trị

Các thuốc điều trị được lựa chọn dựa trên biểu hiện lâm sàng và vị trí tác dụng của thuốc. Trong điều trị có thể cần đến vài loại thuốc, sử dụng đồng thời hoặc tiếp nối. Bảng 18- 1 đưa ra phương pháp điều trị ưu tiên và phương pháp thay thế cho mỗi loại lâm sàng của nhiễm amip.

Các thuốc diệt amip ở mô, dehydroemetin và emetin tác dụng lên amip trong thành ruột và trong các tổ chức khác nhưng không tác dụng lên amip trong lòng ruột. Chloroquin chủ yếu có tác dụng với amip trong gan. **Các thuốc diệt amip trong lòng ruột**, diloxanid furoat,iodoquinol và paromomycin tác dụng lên amip trong lòng ruột nhưng không có tác dụng với amip trong thành ruột hoặc các tổ chức khác. Tetracyclin uống ức chế các vi khuẩn phối hợp với E.histolytica và vì vậy có tác dụng gián tiếp lên amip trong lòng ruột và thành ruột nhưng không có tác dụng khi ở các tổ chức khác. Khi dùng đường tiêm truyền, các kháng sinh ít có tác dụng lên amip ở bất cứ vị trí nào. Metronidazol là trường hợp đặc biệt ở chỗ có tác dụng cả trong lòng ruột là thành ruột cùng các tổ chức khác. Tuy nhiên, sử dụng metronidazol đơn độc cho nhiễm amip đường ruột là không đầy đủ do thuốc ít có tác dụng lên amip trong lòng ruột và tỷ lệ thất bại lên tới 50%. Metronidazol cũng ngấm vào hệ thần kinh trung ương.

A. Bệnh ở ruột không triệu chứng

Tỷ lệ chữa khỏi sau một đợt điều trị diloxanid furoat hoặc iodoquinol là 80- 85%. Các thuốc điều trị thay thế hoặc tái điều trị là paromomycin hoặc

metronidazol cộng iodoquinol hoặc diloxanid furoat. Ở những vùng dịch lưu hành, những người mang amip không triệu chứng nói chung không được điều trị do tỷ lệ tái nhiễm cao. Ở vùng không có dịch lưu hành, quan điểm của nhiều nhà chức trách là, cho đến khi E. dispar và E. histolytica có thể phân biệt được một cách dễ dàng, những người mang amip không triệu chứng chỉ cần điều trị một thuốc diệt amip trong lòng ruột mà không cần thuốc diệt amip trong tổ chức.

B. Bệnh ở ruột nhẹ đến vừa

Metronidazol cộng một thuốc diệt amip trong lòng ruột là điều trị lựa chọn. Các thuốc điều trị thay thế được đưa ra trong bảng 18- 1. Liều chloroquin tối thiểu cần để phá hủy các amip thực bào đã đến gan hoặc loại trừ ổ áp xe gan giai đoạn sớm không được phát hiện, còn chưa được xác định.

C. Bệnh ở ruột nặng

Ngoài điều trị đặc hiệu cần điều trị phối hợp cân bằng nước, điện giải và chế phẩm opiat để kiểm soát nhu động ruột.

Mặc dù các chế phẩm opiat làm giảm nhẹ các triệu chứng, cần sử dụng thận trọng do có nguy cơ phình ruột nhiễm độc.

D. Áp xe gan

Bệnh nhân cần được nhập viện và hạn chê vận động. Các ý kiên còn chưa thống nhất về vấn đề có nên điều trị một đợt chloroquin sau metronidazol để tránh tái phát xa, tuy không nhiều. Liên quan đến thất bại gần đôi khi gặp trong điều trị metronidazol, nếu trong quá trình sử dụng metronidazol tình trạng bệnh nhân không tốt lên trong vòng 3 ngày, cần chọc hút ổ áp xe với mục đích điều trị và thăm dò theo hướng áp xe do vi khuẩn. Nếu tình trạng bệnh nhân nghi bị áp xe do amip vẫn không khá lên, cần đổi sang các thuốc thay thế có độc tính cao là dehydroemetin (hoặc emetin) cộng chloroquin. Cần điều trị thêm một thuốc diệt amip trong lòng ruột (diloxanid furoat hoặc iodoquinol) dù ký sinh trùng có tìm thấy trong phân hay không. Chỉ điều trị thêm kháng sinh khi có áp xe gan do vi khuẩn đồng hành, trường hợp này hiếm gặp. Tuy nhiên, bản thân metronidazol rất có tác dụng với các vi khuẩn kỵ khí, căn nguyên gây áp xe gan vi khuẩn chủ yếu. Sau điều trị có kết quả, hình ảnh bất thường trong gan biến mất dần dần (dao động 3- 130 tháng); có một số ổ vôi hóa.

Bảng 18-1. Điều trị amebiasis

	Thuốc lựa chọn	Thuốc thay thế
Bệnh ở ruột không triệu chứng	Diloxanid furoat [1]	Iodoquinol (diiodo hydroxyquin)[2] hoặc paromomycin [3]
Bệnh ở ruột nhẹ đến vừa (viêm đại tràng không kiểu lý)	(1) Metronidazol [4] **cộng** (2) Diloxanid furoat [1], Iodoquinol [2], hoặc paromomycin [3]	(1) Diloxanid furoat[1] hoặc iodoquinol[2] **cộng** (2) một loại tetracyclin **tiếp nối bằng** (3) chloroquin [6] **hoặc** (1) paromomycin[3] **tiếp nối bằng** (2) chloroquin [6]
Bệnh ở ruột nặng (hội chứng lỵ)	(1) Metronidazol[4] **cộng** (2) Diloxanid furoat[1] hoặc iodoquinol[2] hoặc nếu điều trị tiêm truyền có chỉ định lúc đầu: (1) Metronidazol[8] tĩnh mạch cho tới khi có thể điều trị đường uống; (2) sau cho metronidazol [7] uống cộng diloxanid furoat[1] hoặc iodoquinol [2]	(1) Một loại tetracyclin **cộng** (2) Diloxanid furoat[1] hoặc iodoquinol[2] **tiếp nối bằng** (3) chloroquin [9] hoặc, nếu điều trị tiêm truyền có chỉ định lúc đầu: (1) dehydroemetin[10] hoặc emetin [10] **tiếp nối bằng** (2) một loại tetracyclin[5] cộng diloxanid furoat[1] hoặc iodoquinol [2] **tiếp nối bằng** (3) Chloroquin[9]
Áp xe gan	(1) Metronidazol [7,8] **cộng** (2) Diloxanid furoat [1] hoặc iodoquinol[2] tiếp nối bằng (3) chloroquin [9]	(1) Dehydroemetin[11] hoặc emetin[11] **tiếp nối bằng** (2) Chloroquin[12] **cộng** (3) Diloxanid furoat[1] hoặc iodoquinol[2]
U amip hoặc nhiễm amip ngoài ruột	Như đối với áp xe gan, nhưng không có chloroquin	Như đối với áp xe gan, nhưng không có chloroquin.

[1] Diloxanid furoat, 500 mg, ba lần một ngày khi ăn, trong 10 ngày.

[2] Iodoquinol (diiodohydroxyquin), 650 mg, ba lần một ngày, trong 21 ngày.

[3] Paromomycin, 25- 30 mg/kg (gốc) (nhiều nhất 3g) chia ba lần trong ngày sau khi ăn, trong 7 ngày.

[4] Metronidazol, 750 mg, ba lần một ngày trong 10 ngày. Ở những nơi có (không có ở Hoa Kỳ), tinidazol, dưới dạng hợp chất nitromidazol, được ưu tiên hơn metronidazol trong điều trị; mặc dù hai thử thuốc này có tác dụng ngang nhau, điều trị tinidazol ngắn ngày hơn và ít gây phản ứng phụ hơn. Liều tinidazol là 800 mg ba lần một ngày trong 3 ngày; trong nhiễm amip đường ruột nặng và áp xe gan, điều trị tiếp trong 5 ngày.

[5] Tetracyclin, 250 mg bốn lần một ngày trong 10 ngày, trong lỵ amip nặng cho 500 mg bốn lần một ngày trong 5 ngày đầu, sau đó 250 mg bốn lần một ngày trong 5 ngày. Không sử dụng tetracyclin cho phụ nữ mang thai.

[6] Chloroquin, 500 mg (muối) mỗi ngày trong 7 ngày.

[7] Metronidazol, 750 mg ba lần một ngày trong 10 ngày.

[8] Có metronidazol dạng tiêm truyền tĩnh mạch; đổi sang thuốc dạng viên ngay khi bệnh nhân uống được. Xem chỉ dẫn của nhà sản xuất để xác định liều.

[9] Chloroquin, 500 mg (muối) mỗi ngày trong 14 ngày.

[10] Dehydroemetin hoặc emetin, 1 mg/kg dưới da (thường dùng nhất) hoặc tiêm bắp hàng ngày trong số ngày ít nhất cần để kiểm soát các triệu chứng nặng (thường 3- 5 ngày) (liều cao nhất hàng ngày cho dehydroemetin là 90 mg; cho emetin, 65 mg).

[11] Sử dụng liều được chỉ dẫn trong chú giải (10) trong 8 - 10 ngày.

[12] Chloroquin, 500 mg (muối) uống hai lần một ngày trong 2 ngày, sau đó 500 mg một ngày trong 19 ngày.

Phần lớn bệnh nhân áp xe gan điều trị bằng metronidazol không cần phải chọc hút qua da với mục đích chẩn đoán hoặc điều trị. Chỉ định chọc hút là (1) ổ áp xe lớn, doạ vỡ;(2) áp xe thùy gan trái, vị trí có tỷ lệ cao các biến chứng nghiêm trọng;(3) không đáp ứng lâm sàng sau khoảng 3 ngày điều trị metronidazol; và(4)sự cần thiết phải thăm dò theo hướng áp xe do vi khuẩn. Các biến chứng của chọc hút là bội nhiễm vi khuẩn, chảy máu, tràn dịch áp xe vào ổ bụng, và chọc nhầm nang sán đa ổ lây nhiễm. Dịch hút ra được chia thành các phần từ 30 đến 50 ml liên tiếp, nhưng chỉ xét nghiệm phần dịch cuối cùng, do amip chỉ tìm thấy ở bờ ổ áp xe.

E. Tác dụng phụ của thuốc

Metronidazol thường gây buồn nôn và nôn thoáng qua; nếu bệnh nhân uống rượu trong khi điều trị hoặc một thời gian ngắn sau đó, phản ứng kiểu disulfiram có thể xuất hiện. Metronidazol làm tăng tỷ lệ xuất hiện u tự nhiên ở chuột nhưng không thấy ở các loại gặm nhấm khác. Tuy vậy, một số tác giả coi kháng sinh này không có tính chất gây ung thư ở người. Mặc dù vậy, cần thận trọng, chỉ điều trị metronidazol cho phụ nữ mang thai hoặc các bà mẹ cho con bú nếu các thuốc khác không thể sử dụng được.

Dehydroemetin và emetin gây buồn nôn, nôn, và đau tại chỗ tiêm. Các thuốc này nói chung có độc tính đối với nguyên sinh chất của tế bào gây tác hại lên nhiều tổ chức (nhất là tim) và có khoảng giữa tác dụng điều trị và độc hẹp; dehydroemetin có lẽ là an toàn hơn trong hai thuốc này. Không sử dụng các tetracyclin cho phụ nữ mang thai, dùng thay thế bằng erythromycin stearat hoặc paromomycin. Iodoquinol có thể gây ỉa chảy nhẹ thoáng qua, chưa có trường hợp nhiễm độc thần kinh nào được thông báo ở các liều chuẩn. Đầy bụng thường gặp khi điều trị diloxanid furoat. Paromomycin có thể gây các triệu chứng tiêu hóa nhẹ, đôi khi ỉa chảy nặng, và một vài trường hợp bội sinh các vi khuẩn kháng thuốc.

Chăm sóc sau điều trị

Sau điều trị cần xét nghiệm ít nhất ba mẫu phân cách nhau 2- 3 ngày, bắt đầu từ 2- 4 tuần sau khi kết thúc điều trị. Một số bệnh nhân có thể cần soi đại tràng và tái xét nghiệm phân trong vòng 3 tháng.

Viêm đại tràng sau lỵ là một di chứng ít gặp của viêm đại tràng amip nặng. Sau khi được điều trị thích hợp, bệnh nhân tiếp tục bị ỉa chảy và niêm mạc đại tràng có thể sung huyết và phù nề nhưng không có loét và amip. Phần lớn những trường hợp này tự khỏi, các triệu chứng hết hoàn toàn sau vài tuần tới vài tháng. Hiếm khi ỉa chảy nặng và kéo dài, trong một vài trường hợp có lẽ là bệnh viêm loét đại tràng khởi phát từ nhiễm amip.

Phòng ngừa và kiểm soát

Các biện pháp phòng bệnh bao gồm cung cấp nước sạch, xử lý chất thải của người hợp vệ sinh, nấu chín thức ăn, bảo vệ thức ăn khỏi ruồi, rửa tay sau khi đi vệ sinh và trước khi chuẩn bị thức ăn hoặc ăn, và ở vùng dịch tễ, tránh dùng thức ăn chưa nấu chín hoặc bóc vỏ. Nước dùng để uống có thể đun sôi hoặc xử lý bằng iod (0,5 ml nước iod cho một lít nước trong 20 phút, hoặc lâu hơn nếu nước lạnh). Hiện có cả các bộ lọc để làm sạch nước. Không nên dùng các dung dịch khử trùng cho hoa quả và rau, và không có thuốc nào an toàn hoặc có hiệu quả cho dự phòng.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong do ly amip, áp xe gan hoặc u amip không điều trị có thể cao. Với điều trị hóa chất được bắt đầu trong giai đoạn sớm của bệnh thì có tiên lượng tốt.

BỆNH DO CÁC AMIP GÂY BỆNH KHÔNG KÝ SINH

Viêm màng não-não tiên phát do amip

Viêm màng não- não tiên phát do amip là một bệnh viêm màng não -não mủ tối cấp tương tự như viêm màng não do vi khuẩn và nhanh chóng dẫn tới tử vong. Phần lớn bệnh xảy ra ở trẻ em và người trẻ tuổi. Căn nguyên gây bệnh thường gặp nhất là amip roi sống tự do *Naegleria fowleri*. *Balamuthia mandrillaris*, một loại amip sống tự do mới được phát hiện (trước kia được coi là một loài amip leptomyxid), cũng được công nhận là căn nguyên gây viêm màng não- não do amip ở cả người khỏe mạnh và người suy giảm miễn dịch. Các loài acanthamoeba (xem ở dưới) gây viêm não u hạt đa ổ ở những người suy giảm miễn dịch, bao gồm cả những bệnh nhân AIDS. *Balamuthia mandrillaris* mới đây được phân lập từ những bệnh nhân AIDS.

N.fowleri là loài vi sinh ưa nhiệt tìm thấy trong các hồ nước ngọt bị ô nhiễm và ấm, các nguồn nước sinh hoạt, các bể bơi, các nguồn nước nóng và cống rãnh. Phần lớn bệnh nhân có tiền sử phơi nhiễm với nước ngọt; bụi cũng có khả năng là nguồn bệnh. Xét nghiệm dịch mũi và dịch họng cho thấy có tình trạng mang amip ở người, và các thăm dò huyết thanh học gợi ý rằng có các trường hợp nhiễm bệnh không triệu chứng.

Amip gây bệnh có khả năng xâm nhập hệ thần kinh trung ương qua tấm sàng. Thời kỳ ủ bệnh dao động từ 2 đến 7 ngày. Các triệu chứng ban đầu bao gồm đau đầu, sốt, tinh thần chậm chạp thường đi cùng với viêm mũi và viêm họng. Nôn, rối loạn tinh thần, và các dấu hiệu khác của viêm màng não- não xuất hiện trong vòng 1 hoặc 2 ngày, tiếp theo là hôn mê và sau đó là tử vong ở ngày thứ năm hoặc thứ sáu. Trên khám nghiệm tử thi, một số nạn nhân có viêm cơ tim không đặc hiệu.

Chọc dò tủy sống hoặc não thất cho thấy dịch não tủy chứa vài trăm tới 25.000 bạch cầu/µl (50- 100% bạch cầu đa nhân) và hồng cầu (tới vài nghìn/ µl). Protein thường tăng, và glucose bình thường hoặc giảm vừa. Nếu các xét nghiệm thông thường tìm vi khuẩn và nấm âm tính, dịch não tủy phải được xét nghiệm tìm amip sống tự do để chẩn đoán xác định. Xét nghiệm lam ướt bằng kính hiển vi quang học thông thường với góc mở giới hạn hoặc che màng tối sẽ làm tăng độ tương phản và độ khúc xạ, giai đoạn ủ ấm không cần thiết. Không nên ly tâm hoặc giữ dịch não tủy trong tủ lạnh, do các amip vì thế sẽ bị bất động. Sự chuyển động nhanh nhẹn của amip giúp phân biệt chúng với các loại tế bào bạch cầu có hình dạng rất giống amip. Cần thực

hiện các kỹ thuật nhuộm, nuôi cấy và tiêm truyền cho chuột. Các xét nghiệm huyết thanh học tìm kháng thể và kháng nguyên lưu hành đang được nghiên cứu.

Việc xác định loài chính xác được thực hiện trên cơ sở hình thái, xác định sự chuyển dạng các roi (chỉ thấy ở naegleria) và một số phương pháp miễn dịch khác.

Chỉ có bốn trường hợp khỏi bệnh chính xác được thông báo. Một bệnh nhân được điều trị bằng amphotericin B tĩnh mạch và nội tủy, và một trường hợp điều trị bằng amphotericin B phối hợp với miconazol và rifampin. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy có tác dụng tăng cường đáng kể giữa amphotericin B và tetracyclin hoặc rifampin. Hiện không có điều trị gì cho bệnh do B. mandrillaris.

Bệnh do amip acanthamoeba

Các amip sống tự do (thuộc giống acanthamoeba có thể tìm thấy trong đất và nước ngọt, nước lợ và nước nóng ở dạng amip thực bào (15- 35 μm) hoặc kén (10- 25μm). Một số loài được xác định có khả năng gây bệnh ở người, là căn nguyên của một số hội chứng khó nhận định: (1) viêm não u hạt hoại tử ổ bán cấp và mạn tính gây tử vong sau vài tuần tới vài tháng, (2) tổn thương da giống nhiễm nấm sâu, (3) u hạt lan tỏa ở nhiều tổ chức, và (4) viêm tiền phòng hoặc viêm giác mạc mạn tính có thể dẫn tới mù lòa. Đường vào của amip có thể bao gồm da, mắt hoặc đường hô hấp. Tình trạng mang cộng sinh ở mũi đã được xác định. Các bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bao gồm cả những người nhiễm HIV, có thể có tính cảm nhiễm cao.

Trong hội chứng viêm não, tăng bạch cầu lympho trong dịch não tủy đã được mô tả. Chẩn đoán trước tử vong được thực hiện qua các bệnh phẩm sinh thiết. Chẩn đoán đặc hiệu dựa trên khả năng bắt màu miễn dịch huỳnh quang của amip trong các bệnh phẩm từ các tổ chức. Không có điều trị nào có hiệu quả, nhưng ketoconazol, miconazol, các sulfonamid, clotrimazol, pentamidin, paromomycin, neomycin, amphotericin B, hoặc flucytosin có thể được thử nghiệm.

Hàng trăm ca viêm giác mạc do acanthamoeba đã được thông báo, phần lớn liên quan tới mang kính áp tròng, một vài ca do chấn thương xuyên giác mạc hoặc phơi nhiễm với nước bẩn. Phương pháp soi đồng tiêu điểm có độ hiển thị cao được phát hiện gần đây cho phép xác định nhanh và dễ dàng với độ nhạy cao kén và các amip thực bào. Các biểu hiện lâm sàng gợi ý viêm

giác mạc do acanthamoeba là (1) đau nhức mắt nặng, (2) khám mắt có xâm nhiễm dạng vòng rìa giác mạc từng phần hoặc toàn phần, (3) tổn thương biểu mô giác mạc tái phát, và (4) tổn thương giác mạc không đáp ứng với các điều trị thông thường. Thường loại viêm giác mạc này tiến triển chậm, qua nhiều tháng. Chẩn đoán có thể được khẳng định qua việc nạo giác mạc nhiều lần bằng tăm bông hoặc cây nạo có đầu platin. Dịch nạo giác mạc sau đó được nhuộm Giemsa hoặc trichrom hoặc bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang rồi soi và được nuôi cấy trên mạch không chứa chất dinh dưỡng có *Escherichia coli*.

Điều trị viêm giác mạc do acanthamoeba đã có nhiều tiến bộ, phần lớn số bệnh nhân có thể phục hồi thị lực tốt và khỏi hoàn toàn nếu được điều trị sớm. Điều trị digluconat chlorhexidin 0,02% tại chỗ cùng với propamidin có hiệu quả cao hơn biguanid polyhexamethylen cộng với propamidin. Có thể bổ sung itraconazol đường uống đối với viêm giác mạc sâu. Sử dụng corticosteroid còn gây tranh cãi. Mặc dù được điều trị thuốc, nhiều khi cần nạo vét giác mạc để loại bỏ tổ chức đã nhiễm bệnh, ghép giác mạc có thể được sử dụng cho những mắt không viêm.

Để phòng bệnh, cần ngâm kính áp tròng vào các loại dung dịch tẩy trùng trong ít nhất 6 giờ.

BỆNH DO BABESIA

(Piroplasmosis)

Babesia là các ký sinh đơn bào lây truyền qua ve bọ của động vật hoang dã và gia súc, phân bố toàn thế giới. Nhiễm babesia ở người là bệnh ký sinh nội hồng cầu hiếm gặp do hai loài babesia gây nên. Cho tới nay bệnh mới được ghi nhận ở Châu Âu (*Babesia divergens*) (hiếm) và Bắc Mỹ (*Babesia microti*). Gần đây có thông báo bệnh từ Đài Loan và Mexico. Ở Hoa Kỳ, hơn 200 trường hợp nhiễm B.microti được báo cáo từ các vùng ven biển và đảo của các bang Đông Bắc và Trung Đại tây dương, cũng như các bang Wisconsin, Minnesota, Missouri, Washington và California. Một loài babesia mới (WA1) được mô tả gần đây ở Washington, Georgia và California. Vật chủ tự nhiên của *B.microti* là hàng loạt động vật hoang dại và gia súc, nhất là chuột chân trắng và hươu đuôi trắng. Cùng với việc mở rộng vùng sinh sống của hươu, tỷ lệ nhiễm bệnh ở người cũng có xu hướng tăng lên.

Người nhiễm bệnh qua vết đốt của ve Ixode dammini, nhưng lây nhiễm qua truyền máu cũng đã được thông báo. Đồng nhiễm trùng với bệnh Lyme có thể xuất hiện. Không cần trải qua giai đoạn ngoài hồng cầu, B.microti xâm nhập tế bào hồng cầu và nhân lên, dẫn đến vỡ hồng cầu và khởi đầu quá trình nhiễm các hồng cầu khác.

Các thăm dò cho thấy tỷ lệ mang kháng thể ở người lên tới 2%, chỉ ra mức độ nhiễm bệnh không có biểu hiện lâm sàng cao. Giai đoạn ủ bệnh kéo dài 1-4 tuần, nhưng bệnh nhân thường không nhớ đã bị ve đốt. Bệnh có các biểu hiện sốt thất thường, rét run, đau đầu, vã mồ hôi, đau cơ và mệt mỏi nhưng các triệu chứng không có tính chu kỳ như sốt rét. Phần lớn bệnh nhân có thiếu máu tan huyết vừa, và một số có hemoglobin niệu hoặc gan lách to. Mặc dù ký sinh trùng lưu hành trong máu có thể kéo dài nhiều tháng, có hoặc không có triệu chứng, bệnh thường tự khỏi, và sau vài tuần hoặc vài tháng, phần lớn bệnh nhân khỏi không để lại di chứng. Những người đã phẫu thuật cắt lách, những người cao tuổi hoặc suy giảm miễn dịch là những người có khả năng bị bệnh nặng.

Chỉ có một vài trường hợp nhiễm *B.divergens* được thông báo, tất cả đều xảy ra ở bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt lách. Các trường hợp bệnh này diễn biến nhanh với sốt cao, thiếu máu tan huyết nặng, hoàng đảm, hemoglobin niệu và suy thận; bệnh thường dẫn đến tử vong.

Chẩn đoán dựa trên việc xác định ký sinh trùng trong hồng cầu (2- 3 μm) trên lam máu giọt đặc hoặc giọt đàn nhuộm Wright hoặc Giemsa; không có các giao bào, không có sắc tố trong tế bào. Một hồng cầu có thể mang các giai đoạn khác nhau của ký sinh trùng, và tỷ lệ hồng cầu nhiễm có thể quá 10%. Có thể cần làm nhiều lam máu nhắc lại; ký sinh trùng lưu hành trong máu có thể thấy rõ sau 2- 4 tuần. Babesia cần phân biệt với ký sinh trùng sốt rét, đặc biệt là *Plasmodium falciparum*. Có thể thực hiện phân lập qua cấy máu của bệnh nhân cho chuột hoặc gerbil (một loài gặm nhấm khác). Kháng thể trong huyết thanh, xét nghiệm bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp, xuất hiện trong vòng 2- 4 tuần và tồn tại trong 6- 12 tháng; phản ứng chéo xảy ra giữa các loài babesia và các ký sinh trùng sốt rét, nhưng hiệu giá kháng thể thường cao nhất với vi sinh gây bệnh. Phản ứng nhân chuỗi men polymerase, khi có, nhạy cảm hơn, nhưng có độ đặc hiệu tương đương.

Không có thuốc nào điều trị đạt yêu cầu. Do nhiễm B. microti ở bệnh nhân có lách nguyên lành thường tự khỏi. Phần lớn các trường hợp bệnh có

thể điều trị chống triệu chứng. Ở một số bệnh nhân, đặc biệt những người đã phẫu thuật cắt lách, kinh nghiệm còn ít ỏi cho thấy 7- 10 ngày điều trị quinin (650 mg, ba lần/ngày) cộng với clindamycin (2,4g chia ba hoặc bốn lần/ngày, tiêm truyền hoặc 600 mg ba lần/ngày, uông) có thể có tác dụng; truyền thay máu cũng có hiệu quả ở một số bệnh nhân bị bệnh nặng với tỷ lệ hồng cầu nhiễm lớn hơn 10%. Các thông báo gần đây gợi mở tác dụng của hỗn dịch atovaquon (750 mg, hai lần/ngày) cộng với azithromycin 500 - 1000mg/ngày. Điều trị nhiễm B.divergens có thể được thử nghiệm với truyền thay máu và phối hợp clindamycin- quinin.

BỆNH DO BALANTIDIUM

(Balantidiasis)

Balantidium coli là một loại ký sinh đơn bào đường ruột kích thước lớn có lông mao, phân bố toàn cầu, nhưng đặc biệt là ở vùng nhiệt đới. Bệnh lây truyền do ăn phải kén thải theo phân của người hoặc lợn, là các vật chủ mang bệnh. Trong vật chủ mới, thành kén tan biến và thể thực bào có thể xâm nhập niêm mạc và lớp dưới niêm mạc đoạn cuối hồi tràng và đại tràng, gây các ổ áp xe và các vết loét tròn không đều. Nhiều trường hợp nhiễm bệnh không có triệu chứng và có lẽ không cần phải điều trị. Ỉa chảy mạn tính tái phát, xen kẽ với táo bón, là gặp nhiều nhất, nhưng biểu hiện lỵ nặng với phân có nhầy máu, mót rặn và đau quặn có thể xuất hiện từng đợt. Loại vi sinh gây bệnh này không lan truyền theo đường máu tới các cơ quan khác.

Chẩn đoán dựa trên việc xác định các thể thực bào trong phân lỏng, các kén trong phân khuôn, hoặc các thể thực bào trong dịch nạo từ các vết loét hoặc tổ chức sinh thiết vết loét từ đại tràng. Các bệnh phẩm phải được xét nghiệm nhanh chóng hoặc giữ trong chất bảo quản.

Điều trị lựa chọn là tetracyclin hydrochlorid 500 mg bốn lần /ngày, trong 10 ngày. Điều trị thay thế là iodoquinol (diiodohydroxyquin), 650 mg ba lần/ngày, trong 21 ngày. Điều trị bằng metronidazol (750 mg ba lần/ngày,trong 5 ngày) hoặc paromomycin (25- 30 mg/kg (gốc) chia ba lần/ngày, trong 5- 10 ngày) đôi khi cũng được thông báo là có kết quả.

Các trường hợp bệnh với triệu chứng nhẹ đến vừa được điều trị thích hợp có tiên lượng tốt, nhưng dù đã được điều trị, các trường hợp bệnh nặng có thể dẫn tới tử vong do thủng ruột hoặc xuất huyết.

NHIỄM COCCIDIUM VÀ MICROSPORIDIA: BỆNH DO CRYPTOSPORIDIUM, BỆNH DO ISOSPORA, BỆNH DO CYCLOSPORA VÀ BỆNH DO SARCOCYSTIS

Nhiễm coccidium và nhiễm microsporidium là bệnh xâm nhiễm nội bào các tế bào biểu mô ruột do các ký sinh đơn bào tạo bào nang gây ra. Các ký sinh đơn bào gây bệnh là *Cryptosporidium parvum, Isospora beli, Cyclospora cayentanensis* và *Sarcocystis bovihominis* và *S. suihominis.*

Một số loài là căn nguyên gây nhiễm microsporidia (xem ở dưới). Từng có thời được coi là hiếm gặp, nhiều bệnh trong số các nhiễm trùng này hiện được biết có phân bố toàn cầu nhưng đặc biệt gặp nhiều ở các vùng nhiệt đới và những nơi điều kiện vệ sinh kém. Các vi sinh này là căn nguyên quan trọng gây tiêu chảy du lịch; viêm dạ dày- ruột trẻ em lưu hành địa phương (nhất là trẻ suy dinh dưỡng ở các nước đang phát triển); các đợt ỉa chảy bùng phát ở các cơ sở tập thể và cộng đồng; và ỉa chảy cấp tính và mạn tính ở bệnh nhân AIDS, có thể đe doạ tính mạng. Ở những bệnh nhân không mắc AIDS, ỉa chảy lưu hành địa phương, dịch, và tiêu chảy du lịch thường do các cryptosporidium gây nên, và ít hơn, là các cyclospora. Trong AIDS, các căn nguyên gây ỉa chảy thường gặp nhất là các Microsporidia, Enterocytozoon bieneusi, và Encephalitozoon (trước kia là septata) Intestinalis, nhưng Cryptosporidium, isospora, và cyclospora cũng là các căn nguyên quan trọng.

Các yếu tố lây nhiễm là các bào nang (oocyst) lây truyền trực tiếp từ người này sang người khác (tập trung trong gia đình, các trung tâm trông trẻ, giữa những người có quan hệ tình dục) hoặc qua nước hoặc thức ăn bị nhiễm bẩn. Các bào nang sau khi được nuốt vào sẽ giải phóng ra các thoa trùng (sporozoit) xâm nhập các tế bào biểu mô ruột, chủ yếu ở ruột non. Các tiểu thể hoa cúc (merozoit) được giải phóng ra lại tái xâm nhập trong quá trình nhân lên vô tính nội bào. Cuối cùng các giai đoạn hữu tính được tạo ra; sau kết hợp, các bào nang chưa thuần thục được hình thành và sau đó thải theo phân. Các bào nang này trở nên thuần thục khi tiếp xúc với không khí và có thể tồn tại trong môi trường ẩm vài tháng tới vài năm.

Các loài Isospora, cyclospora, và microsporidium tìm thấy ở người tỏ ra chỉ khu biệt với người. Nhiễm cryptosporidium là một bệnh của động vật, và nhiễm trùng trong đàn gia súc (động vật móng guốc ăn cỏ, dê, gà tây, và các loài khác) có thể lây truyền sang người, tuy nhiên phần lớn nhiễm trùng ở người dường như chỉ lây truyền từ người.

Sinh bệnh học của các loại ỉa chảy này còn chưa được hiểu rõ, mặc dù có thể dẫn đến ỉa chảy khối lượng lớn mang tính chất tiết dịch hoặc ỉa chảy giảm hấp thu (bao gồm rối loạn hấp thu vitamin B12, D- xylose, chất béo). Mặc dù xét nghiệm tổ chức học ruột non có thể bình thường, trong nhiễm trùng nặng có thể có xâm nhiễm viêm nặng đi kèm hiện tượng các lông mao của ruột trụi hoặc teo đi và tăng sinh các khe nhú. Nhiễm trùng các ký sinh đơn bào này không gây loét và không xâm nhập sâu, trừ E.intestinalis có thể xâm nhập.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nhìn chung các dạng ỉa chảy do các vi sinh coccidium và microsporidium gây ra không thể phân biệt được với nhau trên lâm sàng. Mặc dù ruột non thường là nơi khu trú của nhiễm trùng, các nơi khác có thể bị xâm nhiễm. Xâm nhiễm đại tràng thường gặp trong nhiễm cryptosporidium và đã được thông báo trong nhiễm microsporidium. Xâm nhiễm đường mật xuất hiện trong nhiễm cryptosporidium, nhiễm microsporidium và nhiễm isosporia có thể dẫn đến hội chứng xơ đường mật kiểu viêm hoặc viêm túi mật không có sỏi.

1. Ở những người miễn dịch bình thường, bệnh biểu hiện từ không triệu chứng tới ỉa chảy nhẹ kèm đầy hơi và trướng bụng, tới ỉa phân nước nặng, nhiều lần; khởi phát bệnh có thể cấp tính. Phân có thể chứa nhầy nhưng không có máu đại thể hoặc vi thể. Các biểu hiện khác có thể bao gồm sốt nhẹ, mệt mỏi, chán ăn, đau bụng, nôn, và đau cơ. Các triệu chứng này nói chung tự khỏi và kéo dài một vài ngày tới vài tuần (đôi khi lâu hơn trong nhiễm isospora). Sút cân có thể rõ. Sạch ký sinh trùng có thể xuất hiện sau vài tháng.

2. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, ỉa chảy có thể nặng (có thể tới 15 lần một ngày), với phân nước kiểu tả, đi kèm với kém hấp thu nặng, rối loạn điện giải, và sụt cân nặng; sốt ít gặp. Nhầy có thể thấy trong phân, nhưng máu và bạch cầu thì ít gặp. Ỉa chảy có thể tái phát hoặc kéo dài, và thải vi sinh gây bệnh kéo dài hàng tháng tới vô định.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Trong chẩn đoán, ba mẫu phân phải được lấy tươi và trong chất bảo quản, trong 5- 7 ngày, vă xét nghiệm bằng một loạt các phương pháp làm nổi hoặc

cô đặc để phát hiện các bào nang khác biệt (phân biệt dựa trên kích thước và vị trí trong tế bào).

Nhuộm kháng toan có biến đổi được sử dụng để nhuộm tìm cryptosporidium, cyclospora và isospora, trong nhiễm microsporidium phương pháp nhuộm trichrome có biến đổi được sử dụng. Bốn loại vi sinh này cũng có thể phát hiện qua sinh thiết hoặc hút dịch tá tràng và có thể thấy qua kính hiển vi quang học; tuy nhiên cyclospora chỉ được nhìn thấy trên kính hiển vi điện tử. Khi xét nghiệm các bệnh phẩm phân ở một số phòng xét nghiệm, cần báo trước yêu cầu tìm các ký sinh trùng này để bảo đảm rằng các kỹ thuật đặc biệt và thích hợp sẽ được sử dụng.

Từng bệnh đặc biệt

A. Bệnh do cryptosporidium

Giai đoạn ủ bệnh có thể là 5- 21 ngày. Các bào nang (4,5- 5,5 μm) thải theo phân đã bào nang hóa hoàn toàn và có khả năng lây nhiễm, vì vậy những bệnh nhân điều trị trong bệnh viện phải được cách ly và các biện pháp xử lý phân phải được tuân thủ chặt chẽ. Tỷ lệ người mang mầm bệnh không triệu chứng ở Hoa Kỳ ước tính vào khoảng 1%. Điều đáng quan tâm là các vụ bùng phát dịch theo đường nước như vậy tái phát nhiều lần như vụ dịch ở Milwaukee trong năm 1993, trong đó có 400000 người bị mắc bệnh. Do việc khử trùng nước bằng chlor không có tác dụng, cần lọc nước một cách phù hợp.

Trong AIDS, nhiễm bệnh có thể xảy ra ở bất cứ bộ phận nào trong đường tiêu hóa, kể cả đường mật (viêm đường mật xơ hóa đã được mô tả); nhiễm bệnh đường hô hấp, sưng hạch lympho, và gan lách to, có thể xuất hiện, cũng như nhiễm bệnh nhiều hệ cơ quan.

Trong chẩn đoán, nếu có soi hiển vi huỳnh quang cùng với nhuộm auramin hoặc sử dụng kháng thể đơn dòng sẽ làm tăng độ nhạy. Các xét nghiệm ELISA thương mại hiện có phát hiện kháng nguyên cryptosporidium trong phân tỏ ra có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, và dễ sử dụng. Phân ít khi có hồng cầu và bạch cầu. Số lượng bạch cầu máu và bạch cầu ưa acid ít khi tăng. Các xét nghiệm chẩn đoán huyết thanh đã được phát triển, bao gồm ELISA và miễn dịch huỳnh quang phát hiện kháng thể IgG và IgM (ở những người miễn dịch bình thường và người suy giảm miễn dịch), nhưng các xét nghiệm này còn chưa có tác dụng trong chẩn đoán bệnh giai đoạn cấp. Biến đổi X quang đã được thông báo trong dạ dày, ruột và đường mật trong bệnh nặng. Ở bệnh nhân AIDS với ỉa chảy không rõ căn nguyên, cần tìm

cryptosporidium cả trong đờm và dịch rửa khí quản- phế nang; các bệnh phẩm lấy từ mô phổi đôi khi dương tính ở những bệnh nhân có bệnh phẩm phân âm tính.

B. Bệnh do isospora

Các bào nang của *I. belli* trong phân có kích thước 20- 30 x 10- 20 µm. Các ý kiến còn chưa thống nhất trong việc các bào nang có thể lây truyền trực tiếp từ người sang người qua tiếp xúc tình dục hậu môn- miệng hay các bào nang phải trải qua giai đoạn thuần thục trong môi trường trước khi trở nên có khả năng lây nhiễm. Một vài vụ dịch nhỏ đã xảy ra trong các cơ sở giữ trẻ và các viện tâm thần. Thời kỳ ủ bệnh kéo dài 7- 11 ngày. Viêm loét đại tràng xuất huyết đã được mô tả.

Chẩn đoán qua xét nghiệm phân thường khó khăn, do ký sinh gây bệnh có thể rải rác, ngay cả khi bệnh có các biểu hiện nặng. Do nhẹ và dễ nổi, các bào nang cần được tìm ngay dưới tấm kính đậy của lam xét nghiệm. Thường, chẩn đoán có thể chỉ được xác định sau khi sinh thiết tá tràng và xét nghiệm một loạt các lát cắt liên tiếp. Hiện chưa có xét nghiệm huyết thanh học.

C. Bệnh do cyclospora

Các bào nang của *C.cayetanensis* trong phân có kích thước 8- 10µm. Thời kỳ ủ bệnh có thể kéo dài 2- 11 ngày. Sự lây truyền được cho là qua đường phân- miệng; phổ vật chủ còn chưa rõ. Nhiễm cyclospora được thông báo ở nhiều vùng trên thế giới, ở người du lịch, và là một căn bệnh gây các vụ dịch lây truyền theo đường nước và theo đường thực phẩm; quả mâm xôi và một số thực phẩm khác gần đây được chứng minh là có vai trò trong những vụ dịch nhiễm cryptosporidium. Các bào nang có thể được xác định trong phân qua xét nghiệm phân ướt dưới kính hiển vi bằng cách nhuộm kháng toan có biến đổi (các bào nang kháng toan ở các mức độ khác nhau), hoặc bằng phương pháp tự phát sáng với soi hiển vi huỳnh quang cực tím. Các kháng thể đã được phát hiện, và hiệu giá tăng lên trong giai đoạn lành bệnh.

D. Bệnh do sarcocystis

Bệnh do sarcocystis là bệnh nhiễm các coccidium hai vật chủ. Bệnh ở người xuất hiện dưới hai hội chứng hiếm gặp là (1) một bệnh đường ruột khi người là vật chủ cuối cùng và (2) bệnh ở cơ, khi người là vật chủ trung gian. Trong thể bệnh đường ruột, các kén bào tử (sporocyst) thải theo phân người

không gây bệnh trực tiếp cho người mà phải được gia súc móng guốc ăn cỏ hoặc lợn ăn vào. Người bị nhiễm bệnh khi ăn thịt bò hoặc thịt lợn chưa chín chứa bào nang của *Sarcocystis bovihominis* hoặc *Sarcocystis suihominis* tương ứng (trước kia tác nhân gây bệnh được gọi là *Isospora hominis*). Các ký sinh gây bệnh xâm nhập vào các tế bào biểu mô ruột và chuyển dạng thành các bào nang sản sinh ra các kén bào tử thải theo phân. Trên lâm sàng, nhiễm bệnh ở ruột thường không có triệu chứng hoặc gây ỉa chảy nhẹ nhưng kéo dài. Chẩn đoán qua xét nghiệm phân, sử dụng phương pháp làm nổi.

Dạng bệnh cơ của nhiễm sarcocystis xuất hiện khi người ăn phải kén bào tử trong phân của động vật ăn thịt nhiễm bệnh trước đó đã ăn con mồi có bào tử. Các kén bào tử giải phóng ra các thoa trùng xâm nhập thành ruột và phát tán tới các cơ vân. Sự phát tán vào cơ vân dẫn tới hiện tượng viêm cơ và dưới da kéo dài vài ngày tới hai tuần và biểu hiện phù nề tại các vùng này, đôi khi đi kèm với tăng bạch cầu ưa acid. Tuy nhiên, nhiễm bào tử thường không có triệu chứng, có thể tìm thấy tình cờ bào tử trong cơ tim trên giải phẫu tử thi.

E. Bệnh do microsporidium

Các microsporidium là các ký sinh đơn bào chỉ sống trong tế bào có khả năng gây bệnh cho côn trùng, cá, và động vật có xương sống. Ở người, nhiễm trùng gặp chủ yếu ở bệnh nhân AIDS. Hai loại gây bệnh đường ruột thường gặp là *Enterocytozoon bieneusi* và *Encephalocytozoon intestinalis*. Các biểu hiện lâm sàng bao gồm ỉa chảy mạn tính, các triệu chứng bụng khác, kể cả triệu chứng của nhiễm trùng đường mật, có thể tiến triển đến viêm xơ đường mật, và sút cân. E. intestinalis có thể phát tán đến các tổ chức khác, bao gồm thận, các xoang, phế quản, và kết mạc. Ba bệnh nhiễm microsporidium ngoài đường ruột khác rất hiếm gặp là loài *nosema, pleistophora*, và loài *encephalitozoon* khác; *E.cuniculi* liên quan tới bệnh thần kinh, viêm gan, viêm phúc mạc, và viêm kết giác mạc; *E hellum* gây bệnh ở biểu mô giác mạc và còn phát tán tới phổi và thận. Các microsporidium trong phân có kích thước 1- 2 μm. Trước kia chẩn đoán xác định dựa trên việc phát hiện ký sinh gây bệnh trong các bệnh phẩm sinh thiết bằng kính hiển vi điện tử và hiển vi quang học; hiện nay vi sinh gây bệnh có thể nhận biết trong phân, dịch cơ thể, và chất nạo từ kết mạc bằng kính hiển vi quang học bằng một số phương pháp nhuộm và phản ứng nhân chuỗi men polymerase.

Điều trị

Phần lớn bệnh cấp tính ở người miễn dịch bình thường tự khỏi mà không cần điều trị. Điều trị hỗ trợ cho ỉa chảy nặng và mạn tính bao gồm bù nước và điện giải và trong các ca bệnh mạn tính- nuôi dưỡng đường tiêm truyền.

Trong nhiễm isospora, điều trị hiệu quả được thông báo với (1) trimethoprim (160 mg) và sulfamethoxazol (800 mg) (TMP- SMZ) bốn lần /ngày, trong 10 ngày sau đó hai lần/ngày trong 3 tuần; hoặc (2) sulfadiazin, 4g, và pyrimethamin, 35- 75 mg, chia bốn lần/ngày, cộng leucovorin calci, 10- 25 mg/ ngày, trong 3- 7 tuần. Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, có lẽ cần tiếp tục liều duy trì đến vô hạn với TMP- SMZ ba lần/ tuần hoặc fansidar một lần/tuần. Hiệu quả trong nhiễm trùng tiên phát cũng được thông báo với furazolidon (400 mg/ngày trong 10 ngày), nitrofurantoin, metronidazol, quinacrin, pyrimethamin, albendazol với ornidazol, và diclazuril. Trong điều trị nhiễm cyclospora, cần thử nghiệm với TMP- SMZ hai lần /ngày, trong 7 ngày; trong nhiễm HIV, liều cao hơn và duy trì lâu dài có thể cần đến. Chưa có điều trị nào được xác định cho nhiễm microsporidium. Đối với các nhiễm trùng do E.intestinalis, albendazol (400 mg hai lần /ngày) đôi khi có hiệu quả, cần điều trị thử trong các thể nhiễm microsporidium, nhưng hiệu quả thường khiêm tốn. Trong các tổn thương mắt do E.hellem, một vài trường hợp đáp ứng với fumagillin nhỏ mắt. Đối với các nhiễm trùng đường ruột, albendazol (400 mg hai lần/ngày) có thể có tác dụng và có thể cần điều trị kéo dài. Octreotid làm giảm nhẹ các triệu chứng trong một số thể bệnh đường ruột.

Không có điều trị nào cho đến nay có hiệu quả cho nhiễm sarcocystis hoặc nhiễm cryptosporidium. Trong nhiễm cryptosporidium các thuốc sau đây có tác dụng trong một số trường hợp đơn lẻ: spiramycin (1g ba lần /ngày,trong 2 tuần hoặc lâu hơn), paromomycin (25- 35 mg/kg/ngày chia ba hoặc bốn lần, chưa rõ kéo dài bao lâu); zidovudin (AZT), azithromycin, octreotid, eflornithin, letrazuril, và sữa non của bò miễn dịch cao đôi khi được thông báo có giá trị trong điều trị.

Phòng bệnh

Các biện pháp làm giảm phơi nhiễm với các ký sinh gây bệnh này được khuyến cáo cho những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Các biện pháp này bao gồm giảm phơi nhiễm do bơi ở các nguồn nước ngọt, đun sôi nước uống (1 phút) hoặc sử dụng dụng cụ lọc nước có khả năng loại bỏ các hạt kích thước lớn hơn 1μm.

BỆNH DO GIARDIA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Phần lớn nhiễm trùng không có triệu chứng
- Trong một vài trường hợp, ỉa chảy cấp tính hoặc mạn tính, nhẹ tới nặng, phân nhiều, nhờn, bọt, nặng mùi, không có máu và mủ.
- Khó chịu vùng thượng vị, đau, cảm giác đầy, trướng hơi, và chán ăn.
- Kén, và đôi khi thể thực bào trong phân.
- Thể thực bào trong dịch tá tràng

Nhận định chung

Bệnh do nhiễm giardia là bệnh nhiễm ký sinh đơn bào đường ruột trên do loại trùng roi Giardia lamblia gây nên (còn gọi là *G.intestinalis*, và *G. duodenalis*). Ký sinh trùng phân bố toàn thế giới, và ở trẻ em trong các nước đang phát triển có thể lên tới 20% thậm chí cao hơn. Ở Hoa Kỳ và châu Âu, bệnh do giardia được coi là bệnh nhiễm ký sinh đơn bào đường ruột thường gặp nhất. Mọi lứa tuổi có thể mắc bệnh, nhưng tần suất mắc đặc biệt cao ở trẻ em.

Ký sinh gây bệnh xuất hiện trong phân dưới dạng các thể thực bào có roi, hình tim, đối xứng, kích thước 10- 25 x 6- 12 μm và dưới dạng kén kích thước 11- 14 x 7- 10μm. Chỉ có thể kén là có khả năng lây nhiễm theo đường miệng, các thể thực bào bị phá hủy trong môi trường acid của dịch vị. Người là ổ bệnh của giardia, nhưng chó, mèo, và hải ly cũng được đưa ra- nhưng chưa được khẳng định - là nguồn lây động vật của bệnh. Ở điều kiện ẩm ướt thích hợp, các thể kén có thể tồn tại trong môi trường vài tuần tới vài tháng.

Một tỷ lệ lớn nhiễm bệnh xảy ra dưới dạng lẻ tẻ, do lây nhiễm thể kén trong nước hoặc thực phẩm nhiễm phân, qua tiếp xúc người với người, hoặc qua tiếp xúc tình dục hậu môn- miệng. Nhiễm bệnh nhiều lần gặp nhiều giữa các thành viên trong gia đình, các trung tâm giữ trẻ (thường là nguồn lây cho cộng đồng), và các viện tâm thần. Các vụ dịch xuất hiện do các nguồn cung cấp nước bị nhiễm bẩn. Nhiễm giardia là một vấn đề quan trọng trong các nhóm đặc biệt, bao gồm những người đi du lịch ngoài Hoa Kỳ, những người đi cắm trại và uống nước các suối trong Hoa Kỳ, đồng tính ái nam, và những người có vấn đề về miễn dịch. Tuy vậy, nhiễm giardia không phải là nhiễm trùng cơ hội trong AIDS.

Sau khi nuốt các thể kén vào, các thể thực bào xuất hiện trong tá tràng và hỗng tràng. Các thể thực bào có thể gây tổn thương biểu mô, thoái hóa các lông nhú, phì đại các khe nhú, và xâm nhiễm mạnh tế bào ở lá chính (lamina propria). Giảm gamma globulin trong máu, nồng độ IgA tiết trong ruột thấp, giảm acid dịch vị và suy dinh dưỡng tỏ ra là những điều kiện thuận lợi cho sự phát triển của bệnh. Giardia đã được phát hiện trong dạ dây; cần xác định xem đây là dấu hiệu trào ngược từ tá tràng hay nhiễm bệnh tại chỗ.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Phần lớn người nhiễm bệnh tồn tại như những người mang kén không triệu chứng, và bệnh khỏi tự phát. Các thể lâm sàng của bệnh do giardia là (1) ỉa chảy cấp tính, (2) ỉa chảy mạn tính, và 3. hội chứng giảm hấp thu. Giai đoạn ủ bệnh thường 1- 3 tuần nhưng có thể lâu hơn. Bệnh có thể khởi phát từ từ hoặc cấp tính. Giai đoạn bệnh cấp có thể kéo dài vài ngày hoặc vài tuần, nhưng thường tự khỏi, mặc dù sự thải kén có thể kéo dài. Ở một số bệnh nhân, bệnh có thể trở nên mạn tính và kéo dài nhiều năm, nhưng không thấy kéo dài vô hạn.

Ở cả thể bệnh cấp và thể bệnh mạn, ỉa chảy thường dao động từ nhẹ tới nặng; thường ỉa chảy nhẹ. Bệnh nhân có thể không có biểu hiện gì ngoài phân nát và nhiều, một lần/ngày, thường sau bữa ăn sáng. Khi số lần đi ngoài nhiều hơn, phân trở nên lỏng hơn và có thể chứa nhầy nhưng thường không có máu và mủ; phân thường nhiều, có bọt, nặng mùi, và nhờn. Ỉa chảy có thể hàng ngày hoặc tái phát; nếu tái phát, phân có thể bình thường tới sền sệt trong những ngày xen kẽ, hoặc bệnh nhân có thể bị táo bón. Sụt cân và mệt mỏi có thể xuất hiện; chậm lớn và chậm phát triển có thể xuất hiện ở trẻ bé và trẻ nhỏ. Ít gặp hơn là chán ăn, buồn nôn và nôn, cảm giác khó chịu và đau vùng thượng vị (thường sau bữa ăn), ợ, đầy hơi và trướng bụng. Sốt nhẹ ít gặp, và đau đầu, nổi mụn sẩn, đau khớp, và đau cơ rất hiếm gặp.

Hội chứng giảm hấp thu đôi khi phát triển trong giai đoạn cấp hoặc mạn, có thể dẫn đến sụt cân nặng và suy kiệt. Các biểu hiện có thể bao gồm bệnh lý ruột mất chất béo và mất protein, thiếu vitamin B12 và thiếu men disaccharidase. Thiếu men disaccharidase có thể kéo dài ở những bệnh nhân đã khỏi sau điều trị đặc hiệu.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán dựa trên việc xác định kén hoặc thể thực bào trong phân hoặc dịch tá tràng. Việc phát hiện có thể khó khăn, do số kén thải ra thay đổi đáng kể theo ngày. Khi bệnh mới bắt đầu, bệnh nhân có thể có triệu chứng chừng một tuần trước khi vi sinh gây bệnh có thể phát hiện được; trong ỉa chảy mạn tính, xét nghiệm phân có thể âm tính kéo dài.

Cần lấy ba mẫu phân cách nhau 2 ngày hoặc lâu hơn, và xét nghiệm theo phương pháp cô đặc. Một mẫu bệnh phẩm sẽ phát hiện 50- 75% số ca bệnh và ba mẫu là khoảng 90%. Các bệnh phẩm phải được mang đến phòng xét nghiệm trong vòng một giờ, nếu không, cần bảo quản trong một chất cố định. Sử dụng thuốc nhuận tràng không làm tăng khả năng tìm thấy ký sinh gây bệnh. Việc sử dụng bari, kháng sinh, thuốc giảm độ acid dạ dày, các chế phẩm kaolin, hoặc dầu nhuận tràng có thể tạm thời (khoảng 10 ngày) làm giảm số ký sinh trùng hoặc ảnh hưởng tới khả năng phát hiện. Khi chẩn đoán được đặt ra nhưng các bệnh phẩm phân xét nghiệm âm tính, có thể chỉ định một đợt điều trị theo kinh nghiệm hoặc lựa chọn các phương pháp chẩn đoán khác như (1) xét nghiệm dây tá tràng (entero- test) (2) đặt xông và hút dịch tá tràng, sau đó ly tâm (500 Hz trong 5 phút)), (3) xét nghiệm soi và chải tế bào, hoặc (4) sinh thiết tá tràng (cần in bề mặt niêm mạc để nhuộm trước khi cắt).

Xét nghiệm kháng nguyên trong phân bằng phương pháp ELISA và IFA có độ nhạy (85- 98%) và độ đặc hiệu (90- 100%). Hiện đã có các bộ sinh phẩm (kit) thương mại nhưng cần để dành cho những trường hợp xét nghiệm phân tìm giardia và các vi sinh khác ám tính hoặc khi chỉ cần xác định sự có mặt của giardia như trong ỉa chảy ở trung tâm trông giữ trẻ hoặc ở người du lịch cắm trại. Xét nghiệm ELISA tìm kháng thể IgG trong huyết thanh không phân biệt nhiễm bệnh hiện tại hay quá khứ, tuy nhiên một xét nghiệm IgM hiện đang được nghiên cứu có thể phân biệt được. Thăm dò X quang ruột non thường bình thường ở những bệnh nhân bị bệnh nhẹ, nhưng có thể cho thấy các dấu không đặc hiệu như kéo dài thời gian vận chuyển, biến đổi nhu động ruột, dầy nếp niêm mạc, đứt đoạn bari ở những bệnh nhân có các triệu chứng nặng.

Điều trị

Những bệnh nhân có triệu chứng cần được điều trị. Mặc dù còn gây tranh cãi, cần cân nhắc việc điều trị cho những bệnh nhân không có triệu chứng.

do những người này có thể truyền bệnh cho những người khác và đôi khi chính họ trở nên có triệu chứng. Trong một vài trường hợp nhiễm bệnh không triệu chứng, có thể tốt nhất nên chờ đợi vài tuần trước khi bắt đầu điều trị, do bệnh có thể tự khỏi mà không cần điều trị.

Điều trị có hiệu quả với tinidazol, metronidazol, quinacrin, hoặc furazolidon. Tuy nhiên, sự kháng thuốc hiếm gặp (thất bại đã được tạo ra trên thực nghiệm) đôi khi dẫn đến thất bại trong điều trị, đòi hỏi một đợt tái điều trị bằng một thuốc thay thế. Tinidazol nếu có, là điều trị lựa chọn, dựa trên các thông báo rằng thuốc này có tác dụng với một liều duy nhất. Trong giai đoạn sau điều trị, cần đợi khoảng 2 tuần trước khi xét nghiệm lại phân, hai mẫu hoặc nhiều hơn, lấy cách nhau một tuần.

Tất cả các loại thuốc này đôi khi có các tác dụng phụ gây khó chịu. Khả năng gây ung thư của furazolidon, metronidazol và tinidazol tỏ ra không đáng kể, dựa trên hai thập kỷ sử dụng.

Không có thuốc nào chữa khỏi nhiều hơn 90% số ca bệnh (80% với furazolidon).

A. Tinidazol: (không có ở Hoa Kỳ)

Một liều 2 g cho một lần được thông báo có tỷ lệ chữa khỏi 90- 100%. Các phản ứng không mong muốn bao gồm các tác dụng phụ nhẹ lên hệ tiêu hóa ở khoảng 10% số bệnh nhân; đau đầu và chóng mặt ít gặp hơn.

B. Metronidazol

Liều dùng là 250 mg, ba lần/ngày, trong 5 ngày. Metronidazol có thể gây các triệu chứng tiêu hóa, đau đầu, chóng mặt, vị kim loại, và quá sản nấm candida. Cần báo trước với bệnh nhân rằng uống rượu có thể gây phản ứng kiểu disulfiram.

C. Furazolidon

Liều dùng là 100 mg (dạng nhũ dịch) bốn lần/ngày,trong 7- 10 ngày. Các triệu chứng tiêu hóa, sốt, đau đầu, phát ban, và phản ứng kiểu disulfiram có thể xuất hiện. Furazolidon có thể gây tan huyết nhẹ ở những người thiếu glucose- 6- phosphat dehydrogenase và đôi khi gây các phản ứng quá mẫn.

D. Quinacrin (Mepacrin): (không có ở Hoa Kỳ)

Liều dùng là 100 mg ba lần /ngày,sau bữa ăn,trong 5- 7 ngày. Thuốc có vị đắng. Các triệu chứng tiêu hóa, đau đầu và chóng mặt thường gặp; đôi khi

da chuyển mầu vàng nhưng vô hại. Loạn thần nhiễm độc và viêm da cùng với bong da. Tuy hiếm gặp nhưng có thể nặng và kéo dài. Quinacrin bị chống chỉ định trong bệnh vẩy nến hoặc những người có tiền sử bị bệnh tâm thần.

E. Các thuốc khác

Albendazol (400 mg/ngày,trong 5 ngày) có tỷ lệ chữa khỏi từ 10% đến 90%. Các thông báo với *paromomycin* (25- 35 mg/kg/ngày, chia ba lần trong 7 ngày) có kết quả không đồng nhất; do không hấp thu qua ruột, thuốc này được khuyên dùng cho phụ nữ có thai.

Phòng bệnh

Hiện không có hóa trị liệu dự phòng hiệu quả cho nhiễm giardia. Do xử lý nước ở cộng đồng bằng chlor nói chung không có tác dụng tiêu diệt kén, nếu cần xử lý nước bằng phương pháp lọc. Đối với người du lịch, cần sử dụng nước đã đun sôi; xử lý bằng iod hoặc lọc nước với kích thước lỗ thấm dưới 2 μm cũng có thể sử dụng được. Ở các trung tâm trông giữ trẻ, cần xử lý thích hợp tã lót và rửa tay nhiều lần.

Tiên lượng

Được điều trị, bệnh nhân khỏi bệnh mà không bị di chứng gì. Không được điều trị, bệnh nhân có thể bị rối loạn hấp thu nặng và đôi khi có thể tử vong vì các nguyên nhân khác.

BỆNH DO LEISHMANIA

Bệnh do leishmania là một bệnh nhiễm các ký sinh trùng thuộc giống leishmania. Bệnh do leishmania là bệnh của súc vật, lây truyền qua vết đốt của ruồi cát [(loài *phlebotomus* (Bệnh do leishmania Cựu thế giới) và *lutzomyia* (Bệnh do leishmania Tân thế giới) từ ổ bệnh động vật hoang dã (như loài gặm nhấm, thú ăn thịt, con lười, các loài thú có túi)] và chó nhà (loài động vật này có thể chết vì nhiễm L.infantum) sang người; tuy nhiên, bệnh kala azar lây truyền trực tiếp từ người sang người. Các loại leishmania có hai dạng khác biệt trong vòng đời của chúng: (1) ở vật chủ là động vật có vú, ký sinh trùng tồn tại dưới dạng **amastigote** (thể Leishman- Donovan kích thước 2 x 5 μm) trong các thực bào đơn nhân. Khi ruồi cát hút máu động vật nhiễm bệnh, các tế bào nhiễm ký sinh trùng được nuốt vào cùng với máu. (2) trong cơ thể ruồi cát- côn trùng trung gian, ký sinh trùng chuyển thành **promastigote** có roi, tồn tại ngoài tế bào (10- 15 μm), nhân lên và sau đó lây truyền cho vật chủ mới trong khi hút máu.

Có bốn hội chứng lâm sàng. Sự phân loại nhiễm leishmania rất phức tạp (khoảng 20 loài đã biết có khả năng gây bệnh ở người) và chưa thống nhất, và một vài loài có thể gây không chỉ một hội chứng lâm sàng, không phải tất cả đều được kể ra dưới đây.

1. Bệnh do leishmania nội tạng (kala-azar) được đặc trưng bằng gan lách to và thiếu máu, chủ yếu do các tác nhân nhóm L.donovani gây nên: *L.d.donovani, L.infantum, L.chagasi* và *L.archbaldi*.

2. Bệnh do leishmania da cựu thế giới. Nhiễm Leishmania ướt hoặc khô- chủ yếu do *L.tropica, L.mazor, L.aethiopica* gây ra. Nhiễm leishmania da Tân thế giới do phức hợp *L.mexicana* gây ra.

3. Bệnh do leishmania da và niêm mạc (espundia) đặc trưng bởi vết loét ban đầu trên da tiếp nối sau vài tháng tới vài năm bằng các tổn thương hủy hoại tổ chức vùng hầu họng, do các tác nhân nhóm leishmania (viannia) gây ra, chủ yếu là *L.(V) braziliensis*, đôi khi *L. (V).panamensis*.

4. Nhiễm leishmania da lan tỏa là một tình trạng thiếu hụt miễn dịch tế bào, khi các tổn thương da dạng phong lan tỏa, tiến triển mạnh và kháng lại điều trị. Các ký sinh gây bệnh là phức hợp *L.mexicana* ở Tân thế giới và *L.aethiopica* ở Cựu thế giới.

Ở các vùng nhiệt đới và ôn đới, ước tính có khoảng 12 triệu người bị nhiễm bệnh, và mỗi năm có khoảng 1- 2 triệu ca mắc mới và 5000 ca tử vong. Mức độ nặng của bệnh thay đổi từ biểu hiện lâm sàng không đầy đủ hay gây bệnh hạn chế (tự khỏi hoặc dễ điều trị) tới gây thương tật nặng, di căn, tàn phế, và tử vong.

Các leishmania có khả năng gây bệnh thể tiềm tàng và có thể trở thành tác nhân gây bệnh cơ hội ở những người suy giảm miễn dịch, hơn 1000 trường hợp đồng nhiễm leishmania nội tạng với HIV đã được thông báo từ 22 nước, nhưng vấn đề nặng nhất là ở miền Nam châu Âu. Ở những bệnh nhân này, chỉ có 50% các xét nghiệm huyết thanh học thường quy là dương tính; độ nhạy của xét nghiệm nuôi cấy dịch đệm là 53- 67%. Chỉ một vài trường hợp nhiễm leishmania da và HIV đã được thông báo.

Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định khi tìm thấy (1) amastigote không roi nội bào trong các lam in hoặc tổ chức sinh thiết cắt lát từ các tổn thương da hoặc niêm mạc hoặc từ tổ chức nội tạng (lách, gan, tủy xương), nhuộm giemsa, hoặc (2) giai đoạn promastigote có roi trong môi trường nuôi cấy các tổ chức này.

Gây nhiễm cho chuột đồng hoặc chuột Balb/c ở mũi, bàn chân hoặc gốc đuôi cũng có thể sử dụng (cần 2- 12 tuần). Nuôi cấy cần thời gian tới 28 ngày, sử dụng các môi trường đặc chủng giữ ở 22- 28°C. Các xét nghiệm khác có khả năng thúc đẩy chẩn đoán và tăng độ nhạy là xét nghiệm huyết thanh học (ELISA, ngưng kết trực tiếp), các test da (leishmanin chưa được chấp nhận cho sử dụng tại Hoa Kỳ), phản ứng nhân chuỗi men polymerase, và nhuộm các lam tổ chức bằng kháng thể đơn dòng. Các xét nghiệm huyết thanh học không phân biệt một cách tin cậy nhiễm bệnh hiện tại với nhiễm bệnh trong quá khứ. Sau khi phân lập bằng nuôi cấy, các ký sinh gây bệnh có thể được định loài, thường bằng phương pháp điện di đồng men hoặc phản ứng nhân chuỗi men polymerase. Các bệnh phẩm từ tổn thương da cần được lấy ở bờ nhô cao của vết loét với vùng da lành đã được khử trùng bằng cồn 70%. Để lấy bệnh phẩm nạo, cần ấn tổn thương bằng ngón tay (lấy dịch tổ chức, không lấy máu) và rạch một đường 3mm. Để hút bệnh phẩm dịch bằng kim, cần bơm dung dịch muối vô khuẩn không chứa chất bảo quản bằng kim tiêm cỡ 23 tới 27; bệnh phẩm dịch sau đó được ly tâm ở tốc độ 800g trong 5 phút.

Điều trị

Điều trị có khó khăn do các thuốc có độc tính, cần điều trị dài ngày và bệnh nhân thường phải nằm viện. Điều trị lựa chọn là stibogluconat natri; tuy nhiên, tần suất kháng thuốc đang tăng lên ở nhiều nước. Các thuốc thay thế cho một vài dạng bệnh- nhưng có độc tính cao hơn- là amphotericin B và pentamidin. Một dạng amphotericin B mới chứa lipid có thể cho phép điều trị ngắn ngày hơn. Xin xem các vấn đề cụ thể về độc tính và cách điều trị với các thuốc này ở các thông tin chuyên ngành.

A. Stibogluconat natri

Stibogluconat natri được cung cấp dưới dạng dung dịch chứa 100mg antimon (Sb) trong một millilit; chỉ nên sử dụng dung dịch mới bào chế. Điều trị được bắt đầu bằng liều thử nghiệm 200 mg Sb. tiếp nối bằng liều 20mg Sb/kg/ngày, nhưng không có giới hạn cho liều cao nhất trong ngày. Mặc dù thuốc có thể dùng được dưới dạng dung dịch 5% tiêm bắp (có thể đau tại chỗ), nhưng nên tiêm tĩnh mạch (ho có thể xuất hiện) khi thể tích tiêm truyền lớn, như trong trường hợp đối với số đông người lớn. Muối antimoniat meglumin (85 mg Sb/ml) có hiệu quả và độc tính tương tự khi sử dụng ở liều Sb ngang bằng. Thể tích thuốc phù hợp được pha với 50 ml dung dịch

dextrose 5% và truyền trong khoảng thời gian ít nhất là 10 phút. Thuốc được cho hàng ngày: 28 ngày đối với nhiễm leishmania nội tạng và nhiễm leishmania da- niêm mạc và 20 ngày cho nhiễm leishmania da. Ở một số vùng trên thế giới, do có sự kháng thuốc, liệu trình điều trị dài hơn được chỉ định. Mặc dù ít phản ứng phụ xuất hiện trong giai đoạn đầu, với liều tích tụ, các phản ứng này thường xuất hiện nhiều hơn. Các phản ứng thường gặp nhất là các triệu chứng đường tiêu hóa, sốt, đau cơ, đau khớp, viêm tĩnh mạch, và phát ban; thiếu máu tan huyết, tổn thương gan, thận , tim và viêm tụy ít gặp. Bệnh nhân phải được theo dõi hàng tuần, trong 3 tuần đầu và sau đó hai lần một tuần các thông số sinh hóa máu, công thức máu, và điện tâm đồ. Ngừng điều trị nếu xuất hiện các biến loạn sau: tăng men gan ba đến bốn lần mức bình thường hoặc loạn nhịp tim nghiêm trọng, QT kéo dài hơn 0,50 s hoặc chênh ST. Các đợt tái phát cần được điều trị với liều tương tự trong thời gian ít nhất gấp đôi đợt đầu. Ở Hoa Kỳ thuốc chỉ có ở Phòng thuốc ký sinh trùng, Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh tật, Atlanta, GA 30333 (404- 639- 3670).

B. Amphotericin B

Amphotericin B được pha trong 500 ml dextrose 5% và truyền chậm tĩnh mạch trong 6 giờ; tổng liều ở Ấn Độ là 7- 20 mg chia thành các liều 0,5- 1 mg/kg/ngày cách nhật. Phương pháp điều trị ngắn ngày hiện đang được nghiên cứu với amphotericin B chứa lipid (15- 20 mg/kg tổng liều chia 5 ngày hoặc hơn); dạng thuốc này có thể đạt nồng độ cao hơn trong gan và lách, và độc tính thấp hơn nhiều.

c. Isethionat pentamidin

Isethionat pentamidin, 2- 4 mg/kg tiêm bắp (thường dùng hơn) hoặc tĩnh mạch, cho hàng ngày hoặc cách nhật (mười lăm liều cho nhiễm leishmania da. Đối với một số dạng nhiễm heishmania nội tạng, và bốn liều cho nhiễm leishmania da). Đối với một số dạng nhiễm leishmania nội tạng, điều trị có thể cần được nhắc lại.

D. Paromomycin (aminosidin)

Điều trị chỉ có tác dụng giới hạn trong nhiễm leishmania da, khi thuốc được bôi tại chỗ (15% paromomycin, 12% chlorid methybenzethonium trong mỡ paraffin trắng) hai lần một ngày, trong 15 ngày. Thuốc tỏ ra hứa hẹn trong điều trị ngoài đường tiêu hóa (có độc tính cao) các thể nhiễm leishmania nội tạng kháng thuốc ở Ấn Độ và nhiễm leishmania da ở Trung Mỹ.

Phòng ngừa và kiểm soát

Người bị nhiễm bệnh khi đi vào những nơi ruồi cát phát triển- nơi ẩm và ấm, bao gồm hang của động vật gặm nhấm, bãi đá, hoặc hộc cây; đây thường là những vùng hoang vu gần rừng hoặc hệ sinh thái bán sa mạc. Ruồi cát thường tấn công vào lúc sẩm tối hoặc đêm, nhưng cũng có thể vào ban ngày ở những nơi có bóng râm. Các biện pháp cá nhân có thể không bảo vệ được hoàn toàn nhưng có tác dụng phần nào, như mặc quần áo dài che phủ những phần da hở, sử dụng kem DEET đuổi côn trùng (xem phần sốt rét), tránh các vùng dịch lưu hành (nhất là vào ban đêm), sử dụng hương muỗi, và sử dụng màn lỗ nhỏ chống ruồi cát khi ngủ (có thể rất nóng đối với vùng nhiệt đới). Mặc dù ruồi cát có thể chui qua lỗ màn chống muỗi bình thường, ngâm tẩm màn bằng hóa chất diệt côn trùng có thể ngăn chặn được việc này. Các biện pháp có tác dụng trong kiểm soát nhiễm leishmania là diệt trừ các động vật chứa bệnh, điều trị đại trà bệnh nhân ở vùng bệnh kala- azar, phun tồn lưu hóa chất diệt côn trùng và ở nơi có dân cư và vùng phụ cận, và giữ chó cùng các gia súc khác ở ngoài nhà, nhất là vào ban đêm.

1. NHIỄM LEISHMANIA NỘI TẠNG (Kala Azar)

Nhiễm leishmania nội tạng chủ yếu do phức hợp Leishmania donovani gây ra: (1) *L.d.donovani* (Đông Ấn Độ, Bangladesh, Đông Nam Á, Sudan, Ethiopia, Kenya, một số rải rác ở Châu Phi dưới Sahara, phần Trung Á của Nga, và Trung Quốc); *L.d.infantum* (vùng ven biển Địa Trung Hải, Trung Đông, Trung Quốc, Trung và Tây Nam Á, Ethiopia, Sudan, Afghanistan, Pakistan); và (3) *L.d.chagasi* (Nam Mỹ, Trung Mỹ, Mexico). Ở mỗi vùng, bệnh có các đặc điểm lâm sàng và dịch tễ riêng; các vụ dịch đã từng xảy ra ở Ấn Độ, Trung Quốc, và Đông Phi. Cả *L. tropica* ở Trung Đông, vùng ven biển Địa Trung Hải, Kenya, Ấn Độ, và Tây Á, và *L.mexicana amazonensis* ở lưu vực sông Amazon đều có khả năng gây nhiễm leishmania nội tạng ở một số bệnh nhân, nói chung ở dạng nhẹ hơn. Mặc dù người là ổ bệnh chủ yếu, các ổ bệnh động vật như chó, các động vật ăn thịt khác và loài gặm nhấm cũng có vai trò quan trọng. Giai đoạn ủ bệnh thường kéo dài 4- 6 tháng (dao động từ 10 ngày đến 24 tháng).

Tại chỗ vết đốt có thể xuất hiện một nốt sần không hóa loét trước khi có các triệu chứng toàn thân nhưng thường không có biểu hiện. Khởi phát bệnh có thể cấp tính (2 tuần sau khi nhiễm bệnh) hoặc từ từ. Sốt thường đạt

đỉnh điểm hai lần một ngày, cùng với rét run và vã mồ hôi, mệt mỏi, sút cân, ho, và ỉa chảy. Lách nhanh chóng trở nên to, chắc, và không đau. Gan to vừa phải, và sưng hạch lympho toàn thân thường gặp. Tăng sắc tố da, nhất là ở tay, chân, bụng và trán, biểu hiện rõ ở những bệnh nhân có màu da sáng. Ở bệnh nhân da đen, phát ban kiểu mụn cóc hoặc loét da có thể xuất hiện. Xuất huyết dạng chấm, chảy máu mũi và lợi, vàng da, phù, và tràn dịch màng bụng có thể xuất hiện. Gầy sút tiến triển nhanh chóng; tử vong thường do một bệnh nhiễm trùng đồng thời khác xuất hiện trong vòng vài tháng tới 1- 2 năm. Ở một số nơi, các biểu hiện ở miệng và hầu họng hoặc ngoài da xuất hiện đồng thời hoặc không đi kèm với tổn thương nội tạng.

Nhiễm leishmania da hậu Kala Azar có thể xuất hiện 1- 2 năm sau khi bệnh được điều trị khỏi (tới 10 năm ở Ấn Độ và Trung Quốc). Bệnh biểu hiện giông phong, khi nhiều vùng da giảm sắc tô hoặc các nốt sần xuất hiện tại chỗ các tổn thương trước kia. Các vết đỏ có thể xuất hiện trên mặt. Leishmania tìm thấy trong da. Cần thử điều trị bằng antimon nhưng thường không có tác dụng.

Ở những người nhiễm HIV- có hoặc không có AIDS - nhiễm leishmania nội tạng có thể là một bệnh nhiễm trùng cơ hội. Nhiều ca bệnh đã được thông báo từ vùng Địa Trung Hải và một số ca từ Nam Mỹ. Những bệnh nhân này có thể có giai đoạn triệu chứng ngắn hơn, không sốt và không có lách to, và đáp ứng kém với điều trị.

Chẩn đoán dựa trên việc xác định ký sinh gây bệnh ở dung dịch đệm trong xét nghiệm máu trực tiếp hoặc sau nuôi cấy; trên các lam nhuộm dịch tủy hút từ xương ức hoặc mào chậu, gan, hạch to, hoặc lách; dịch hầu họng; và bằng phương pháp nuôi cấy. Mặc dù chọc hút lách là xét nghiệm nhạy nhất, do tính nguy hại, xét nghiệm này cần để cuối và chỉ do nhân viên có kinh nghiệm thực hiện; chống chỉ định khi lách mềm trong giai đoạn cấp, thời gian prothrombin kéo dài, và tiểu cầu dưới 40000/μl. Các xét nghiệm huyết thanh học có độ nhạy cao (>90%), nhưng kết quả dương tính giả có thể xuất hiện. Xét nghiệm IgM ngưng kết trực tiếp và ELISA dương tính sớm; ở phần lớn số bệnh nhân xét nghiệm IgG miễn dịch huỳnh quang dương tính ở hiệu giá 1: 256 hoặc cao hơn. Thử nghiệm leishmanin da luôn âm tính trong thời gian bệnh tiến triển và trở nên dương tính nhiều tháng tới nhiều năm sau khi bệnh khỏi. Các biến đổi đặc hiệu khác là giảm bạch cầu tiến triển (ít khi trên 3000/μl sau 1- 2 tháng đầu), với tăng bạch cầu lympho và

mono, thiếu máu nhược sắc và giảm tiểu cầu. Protein toàn phần tăng đáng kể, lên tới 10 g/dl hoặc hơn, do tăng phần IgG; albumin huyết thanh ở mức 3g/dL hoặc thấp hơn. Xét nghiệm chức năng gan cho thấy có hủy hoại tế bào gan. Có thể có protein niệu.

Chẩn đoán phân biệt bao gồm ung thư máu, u lympho, lao, bệnh Brucella, sốt rét, thương hàn, bệnh sán máng, nhiễm trypanosomia Châu Phi, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, xơ gan, và các bệnh khác.

Stibogluconat natri (20 mg/kg/ngày, trong 30 ngày) là điều trị lựa chọn. Trong khi bệnh Kala Azar Địa Trung Hải đáp ứng với 10- 15 ngày điều trị, Kala Azar ở Kenya, Sudan và Ấn Độ cần được điều trị ít nhất 30 ngày. Trong trường hợp đáp ứng không hoàn toàn hoặc tái phát, điều trị cần được nhắc lại trong thời gian tới 60 ngày. Trong trường hợp điều trị thất bại, cần sử dụng pentamidin hoặc amphotericin B.

Các thuốc đang được nghiên cứu cho điều trị đơn độc hoặc điều trị kết hợp với antimon, pentamidin, amphotericin B, hoặc amphotericin B đóng vỏ liposom, là allopurinol, gamma interferon người, và paromomycin ngoài đường tiêu hóa (aminosidin).

Không điều trị, tỷ lệ tử vong có thể lên tới 90%. Chẩn đoán sớm và điều trị làm giảm tỷ lệ tử vong xuống 2- 5%. Tái phát (tới 10% ở Ấn Độ và 30% ở Kenya) thường xuất hiện trong vòng 6 tháng sau khi kết thúc điều trị.

2. NHIỄM LEISHMANIA DA

Phù ngoài da xuất hiện 2 tuần tới vài tháng sau khi ruồi cát đốt, có thể một nơi hoặc nhiều nơi. Tùy thuộc vào loài leishmania và đáp ứng miễn dịch của người, các tổn thương bắt đầu dưới dạng các nốt sần nhỏ và phát triển thành các mảng sần khô không loét hoặc các vết loét lớn đóng vẩy có bờ cứng và nổi gờ trên mặt da. Các tổn thương vệ tinh có thể xuất hiện. Các tổn thương da không đau, trừ khi bị bội nhiễm. Các hạch lympho tại chỗ có thể to. Các triệu chứng toàn thân ít gặp, có thể có sốt nhẹ và ngắn trong giai đoạn đầu của bệnh. Đối với hầu hết các loài, các tổn thương da tự liền sau vài tháng tới 1- 3 năm, bắt đầu từ tổ chức hạt xuất hiện ở trung tâm, lan dần ra ngoại vi. Các biến chứng mủ dẫn đến viêm bạch mạch hoặc viêm quầng. Sẹo nhúm có thể gây biến dạng hoặc dị tật, nhất là khi tổn thương ở trên mặt.

Nhiễm leishmania da lan tỏa do phức hợp L.mexicana và L.aethiopica gây nên. Các tổn thương không loét (giống phong thể u phong) xuất hiện trên toàn bộ cơ thể. Bệnh liên quan đến tình trạng mất phản ứng, khi test da âm tính nhưng amastigote thì rất nhiều. Mặc dù được điều trị nhiều đợt với antimon, pentamidin hoặc amphotericin, bệnh rất khó chữa khỏi.

Chẩn đoán xác định dựa trên việc nhận biết ký sinh gây bệnh (xem ở trên). Nếu có thể, việc xác định loài phải được thực hiện bằng các phương pháp phân tử. Xét nghiệm huyết thanh học và test leishmanin da trở nên dương tính sau 4- 6 tuần nhưng các xét nghiệm này không đáng tin cậy; Phần lớn các thăm dò không phân biệt được nhiễm leishmania với nhiễm Trypanosoma cruzi và có thể có phản ứng chéo ở hiệu giá thấp trong sốt rét, nhiễm toxoplasma và nhiễm amip.

Bệnh do leishmania da Cựu thế giới

Các căn nguyên của nhiễm leishmania da Cựu thế giới là:

(1). *L.tropica* gây nhiễm bệnh thành thị ở chó và người. Bệnh phân bổ ở Trung Đông, Đông Bắc Ấn Độ, Đông Phi, vùng Trung Á thuộc Liên Xô cũ, Afghanistan, Pakistan, Thổ Nhĩ Kỳ, Armenia, Hy Lạp, và phía Nam Pháp và Italia. Giai đoạn ủ bệnh kéo dài 2 tháng hoặc lâu hơn, bệnh khỏi hoàn toàn trong 1- 2 năm. Các tổn thương của nhiễm L.tropica thường đơn độc và khô, hóa loét chậm hoặc hoàn toàn không loét, và tồn tại một năm hoặc lâu hơn. **Nhiễm leishmania tái phát** là một dạng tái phát của nhiễm L.tropica, trong đó có sự lan truyền ngoại vi ở thời điểm tổn thương tiên phát gần như đã liền, tạo thành các sẹo lớn; bệnh liên quan tới tình trạng quá mẫn và test da dương tính mạnh nhưng amastigote thì rất ít. Xâm nhiễm L.tropica vào nội tạng ít khi được thông báo nhưng tương đối kháng với điều trị antimon.

(2) Nhiễm *L.major* phân bổ ở những vùng khô hạn hoặc hoang mạc và chủ yếu là bệnh của cac loài gặm nhấm sa mạc. Bệnh ở người xuất hiện ở Trung Đông, vùng Trung Á thuộc Liên Xô cũ, bán đảo Arập, Afghanistan, và Châu Phi (Bắc, Đông và phần Châu Phi dưới Sahara từ Senegal tới Sudan và Kenya). Các tổn thương được đặc trưng bằng nhiều vết loét ướt, tiến triển nhanh, có vẩy. Các vết loét thường khỏi hoàn toàn và tự nhiên sau 6- 12 tháng.

(3) Nhiễm *L.aethiopica* xuất hiện ở các cao nguyên Ethiopia và Kenya. Loét ít xảy ra, quá trình liền bệnh tự nhiên diễn ra chậm, sau vài năm. Một biến chứng ít gặp là nhiễm leishmania da lan tỏa.

(4) *L.donovani* đôi khi gây bệnh ngoài da cùng các biểu hiện nội tạng.

Nhiễm leishmania cựu thế giới, nhất là ở Trung Đông nói chung tự khỏi sau 6 tháng và không di bệnh vào niêm mạc. Vì vậy, có thể không cần điều trị ngay nếu các tổn thương có kích thước nhỏ, ở chỗ không gây tổn hại và có vẻ đang liền. Cần sử dụng antimon năm hóa trị (20 ngày) để điều trị những bệnh nhân có tổn thương lớn hoặc nhiều tổn thương, hoặc nếu tổn thương ở các vùng quan trọng về mặt thẩm mỹ hoặc chức năng (như cổ tay). Sự liền bệnh có thể không rõ ràng cho tới nhiều tuần sau khi điều trị kết thúc. Pentamidin hoặc amphotericin B được sử dụng trong những trường hợp thất bại. Các biện pháp điều trị khác cho những trường hợp bệnh ít trầm trọng hơn là các phương pháp vật lý (điều trị đông lạnh hoặc nhiệt tại chỗ, đốt điện, phẫu thuật cắt bỏ) và tiêm stibogluconat natri vào tổn thương. Bôi paromomycin cũng có thể có tác dụng. Các tổn thương cần được giữ sạch, và nếu bội nhiễm xuất hiện, phải sử dụng kháng sinh.

Bệnh do leishmania da Tân thế giới

Các căn nguyên sau đây gây nhiễm leishmania da Tân thế giới:

(1) Nhóm *L.mexicana: L.m.mexicana* (Texas, Mexico, Trung Mỹ); *L.m. amazonensis* (lưu vực sông Amazon, Venezuela, Panama, Trinidad); các loài khác (Venezuela và cộng hòa Dominicana)

(2) Nhóm leishmania (viannia): *L.(V) braziliensis* (trung và Nam Mỹ); *L.(V) panamensis* (Trung Mỹ và Đông bắc Nam Mỹ); và *L.(V) guyanensis* (Nam Mỹ).

Nhiễm *L.mexicana* và *L.braziliensis* nói chung liên quan đến các hoạt động trong rừng hoặc cư trú cạnh rừng. Các ổ *L.panamensis* tìm thấy cả ở rừng nhiệt đới và những nơi khô hạn hơn.

Phần lớn tổn thương da tân thế giới là những vết loét nhưng các tổn thương sùi, sần hoặc nốt cũng có thể xuất hiện. L.m.mexicana (loét "chiclero") ở Yucatan và Trung Mỹ gây các tổn thương phá hủy ở sụn tai. Gần 80% tổn thương da của L.b.braziliensis tiến triển tới nhiễm leishmania da niêm mạc (xem ở dưới); một số dòng trong phức hợp L. braziliensis gây sưng chuỗi hạch lympho, và một số dòng L.m.mexicana và Nam Mỹ có thể gây nhiễm leishmania da lan tỏa.

Trong nhiễm L.mexicana tân thế giới ở Mexico và Trung Mỹ, các nốt hoặc vết loét đơn lẻ ở những nơi kín thường tự liền, nhưng có thể điều trị thử bằng metronidazol 750 mg ba lần/ngày, trong 10 ngày. Các tổn thương trên

tai, mắt, hoặc tay cần được điều trị bằng gluconat antimon natri, thường chỉ cần một đợt 12- 14 ngày. Các thuốc điều trị khác đang được nghiên cứu là ketoconazol, intraconazol, các hợp chất đóng vỏ liposom, phối hợp stibogluconat natri và allopurinol, và paromomycin bôi tại chỗ. Các tổn thương da mắc phải ở những vùng có bệnh leishmania da và niêm mạc có thể do L.braziliensis hoặc L. panamensis gây ra và cần được điều trị bằng một liệu trình stibogluconat natri đầy đủ.

3. BỆNH DO LEISHMANIA Ở DA VÀ NIÊM MẠC

(Espundia)

Nhiễm leishmania da và niêm mạc xuất hiện ở những vùng rừng thấp và do nhóm leishmania (vianna) gây ra, thường là L.(V).braziliensis (Trung và Nam Mỹ), đôi khi L.(V)panamensis (Trung Mỹ và Đông Bắc Nam Mỹ, hoặc L.(V)peruviana (peru). Tổn thương ban đầu, đơn lẻ hoặc nhiều, xuất hiện ở vùng da hở; đầu tiên có dạng sẩn (có thể kèm ngứa hoặc đau), sau chuyển dạng nốt và về sau có thể loét hoặc chuyển thành kiểu mụn cơm hoặc sùi. Sau đó bệnh liền tại chỗ, có tạo sẹo trong vòng vài tháng tới một năm. Sự xâm nhiễm hốc mũi và miệng xảy ra sau đó ở phần nhỏ bệnh nhân do tiến triển trực tiếp, hoặc thường gặp hơn, do di bệnh tới niêm mạc. Xâm nhiễm niêm mạc có thể xuất hiện đồng thời với tổn thương ban đầu, một thời gian ngắn sau khi tổn thương ban đầu liền hoặc nhiều năm sau đó. Niêm mạc phía trước của vách ngăn mũi, nói chung là vùng đầu tiên bị xâm nhiễm. Các mô mềm và sụn ở mũi,hốc miệng và môi có thể bị phá hủy nặng sau đó, và sự phá hủy có thể lan sang thanh quản và hầu họng. Hậu quả có thể là sự biến dạng thô bạo bề ngoài và rối loạn đáng kể về chức năng. Nhiễm khuẩn thứ phát thường gặp. Viêm mạch bạch huyết tại chỗ, viêm hạch, sốt, gầy sút, viêm giác mạc và thiếu máu có thể gặp.

Chẩn đoán thông qua việc xác định các amastigote trong các bệnh phẩm nạo bề mặt tổn thương, lam in mảnh sinh thiết hoặc lát cắt tổ chức, hoặc dịch hút từ các mô. Ký sinh gây bệnh rất khó nuôi cấy trong môi trường hoặc qua gây nhiễm cho chuột đồng; nếu dương tính, cần cố gắng định loài. Test leishmanin da có giá trị khi kích thích một nốt sẩn phát triển đầy đủ trong vòng 2- 3 ngày và biến mất sau một tuần. Xét nghiệm ngưng kết trực tiếp tìm kháng thể IgM trở nên dương tính trong 4- 6 tuần. Kháng thể IgG phát hiện được trong hầu hết các ca bệnh và mất đi sau khi bệnh khỏi. Các chẩn đoán phân biệt chính bao gồm nhiễm nấm paracoccidioides tăng tế bào

lưới đa hình (polymorphic reticulosis), u hạt wegener, u lympho và ung thư hầu mũi; các bệnh này chỉ có thể phân biệt trên sinh thiết.

Điều trị bệnh rất khó khăn, tỷ lệ thất bại cao trong trường hợp bệnh nặng, ngay cả khi điều trị một đợt đầy đủ (28 ngày) stibogluconat natri (xem ở phần trên). Nếu điều trị antimon nhắc lại và kéo dài vẫn thất bại, cần sử dụng amphotericin B. Điều trị phối hợp antimon và gamma interferon đang được nghiên cứu. Có thể cần đến các corticosteroid để kiểm soát phản ứng viêm tại chỗ do các kháng nguyên được giải phóng ra. Các kháng sinh thường cần để điều trị nhiễm vi khuẩn hoặc nấm kèm theo.

SỐT RÉT

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử phơi nhiễm ở vùng dịch tễ sốt rét.
- Các cơn rét run, sốt và vã mồ hôi có chu kỳ.
- Đau đầu, đau cơ, lách to; thiếu máu, hạ bạch cầu.
- Các ký sinh trùng đặc trưng trong hồng cầu, xác định trong lam máu giọt đặc và giọt dàn.
- Các biến chứng của sốt rét falciparum: các biểu hiện não (rối loạn ý thức, các dấu thần kinh), ỉa chảy hoặc đi ngoài kiểu tả, nước tiểu sẫm màu, vô niệu.

Nhận định chung

Bốn loài trong giống plasmodium gây sốt rét ở người là *P.vivax*, *P. malariae*, *P.ovale*, và *P.falciparum*. Mặc dù sốt rét đã được thanh toán ở hầu hết các nước ôn đới, bệnh tiếp tục lưu hành ở nhiều vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, và các ca bệnh nhập khẩu xuất hiện ở Hoa Kỳ và các nước khác không có sự lây truyền. Sốt rét có mặt ở các vùng Mexico, Haiti, cộng hòa Dominic, Trung và Nam Mỹ, châu Phi, Trung Đông, tiểu lục địa Ấn Độ, Đông Nam Á, Trung Quốc, và châu Đại Dương. *P.vivax* và *P.falciparum* là các ký sinh trùng gây bệnh chủ yếu và có mặt ở tất cả các vùng có sốt rét. *P.malariae* cũng có phân bố rộng rãi nhưng ít gặp hơn *P.ovale*, mặc dù nói chung hiếm gặp, nhưng có xu hướng thay thế *P.vivax* ở Tây Phi. Nhiễm *P.vivax* ít gặp ở người da đen do hồng cầu của họ không có yếu tố kháng nguyên bề mặt Duffy. Hàng năm, trên toàn thế giới, sốt rét gây bệnh lâm

sàng cho 300- 500 triệu người và dẫn đến 1,5- 2,7 triệu trường hợp tử vong; ảnh hưởng lớn nhất đến trẻ nhỏ, nhất là phần Châu Phi dưới Sahara. Ở Hoa Kỳ trung bình mỗi năm có 1000 ca bệnh nhập khẩu với các chủng khác nhau, một vài ca nhiễm bệnh tại chỗ lây truyền qua muỗi từ ca bệnh nhập khẩu; và trung bình bốn ca tử vong do sốt rét falciparum. Đa số các bệnh nhập khẩu bị nhiễm bệnh ở vùng nhiệt đới Châu Phi.

Sốt rét truyền từ người sang người qua sự hút máu của *muỗi cái anopheles* nhiễm bệnh. Sốt rét tự nhiễm (induced malaria)- lây truyền bẩm sinh và lây qua truyền máu- cũng có thể gặp. Ngoài muỗi, không có ổ bệnh động vật nào khác cho sốt rét của người.

Muỗi trở nên nhiễm bệnh khi hút máu chứa các giao tử của ký sinh trùng (giao tử đực và giao tử cái). Sau một thời kỳ phát triển trong muỗi, các thoa trùng (sporozoit) trong tuyến nước bọt được chích vào cơ thể con người khi muỗi hút máu sau đó. Giai đoạn phát triển đầu tiên trong cơ thể người- giai đoạn ngoài hồng cầu- diễn ra trong gan. Trong cả bốn loại sốt rét, các thoa trùng xâm nhiễm các tế bào gan và trưởng thành nên các thể phân liệt (schizont) mô. Tuy nhiên, chỉ trong sốt rét *P.vivax* và *P.ovale* - nhưng không phải trong sốt rét tự nhiễm do các ký sinh trùng này - một số thoa trùng xâm nhập các tế bào gan để trở thành các thể ngủ không hoạt động, sự hoạt hóa của các thể ngủ sau 6- 8 tháng gây ra đợt bệnh tiên phát hoặc tái phát. Sau đó, khi các thể phân liệt mô giải phóng từ gan vào máu, chúng xâm nhập các tế bào hồng cầu, nhân lên, và sau 48 giờ (hoặc 72 giờ với P.malarie) làm vỡ hồng cầu, giải phóng ra một loạt ký sinh trùng mới kiểu thể hoa cúc (merozoit). Trong máu, chu kỳ xâm nhập, nhân lên, và vỡ hồng cầu này có thể lặp lại nhiều lần.

Trong sốt rét *P.falciparum* và *P.malarie* nhiễm ký sinh trùng ở gan khỏi tự phát sau chưa đầy 4 tuần; sau đó, sự nhân lên của ký sinh trùng chỉ diễn ra ở các tế bào hồng cầu. Như vậy, 4 tuần sau khi rời khỏi vùng dịch tễ, một chế độ điều trị nhằm loại trừ các ký sinh trùng này khỏi các hồng cầu sẽ chữa khỏi được bệnh. Việc chữa trị sốt rét *P.vivax* và *P.ovale*, tuy nhiên, đòi hỏi các thuốc loại trừ ký sinh trùng cả từ hồng cầu, cả từ các tế bào gan.

Giai đoạn ủ bệnh sau phơi nhiễm hoặc sau khi dừng hóa chất dự phòng, đối với *P.falciparum* là khoảng 12 ngày (dao động 9- 60 ngày); đối với *P.vivax* và *P.ovale* là 14 ngày (dao động :8- 27 ngày, đợt sốt đầu tiên đối với một vài chủng ôn đới có thể xuất hiện sau 8 tháng) và với *P. malariae* là 30 ngày (dao động 16- 60 ngày). Không được điều trị, sốt rét *P.falciparum* thường

khỏi tự phát sau 6- 8 tháng nhưng có thể tồn tại tới 1,5 năm; sốt rét *P.vivax* và *P.ovale* có thể tồn tại không điều trị tới 5 năm; và nhiễm *P.malariae* đã từng kéo dài tới 50 năm.

Biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Các cơn sốt rét đặc trưng diễn ra tuần tự trong vòng 4- 6 giờ từ rét run (giai đoạn lạnh); sốt (giai đoạn nóng) tới 41°C hoặc cao hơn; và vã mồ hôi mạnh (giai đoạn vã mồ hôi). Các triệu chứng đi kèm có thể bao gồm mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt, các triệu chứng tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn, ỉa chảy nhẹ, nôn, đau bụng), đau cơ, đau khớp, đau lưng, và ho khan.

Các triệu chứng này có lẽ chủ yếu bắt nguồn tự sự giải phóng yếu tố hoại tử mô và các cytokin khác trong quá trình sinh sản vô tính của ký sinh trùng.

Ngay từ khi khởi phát hoặc trong quá trình bệnh, các cơn sốt có thể biểu hiện tính chu kỳ cách nhật (tertian) trong sốt rét vivax, oval, hoặc falciparum, hay tính chu kỳ cách hai ngày trong sốt rét malariae.

Lách to thường xuất hiện khi các triệu chứng cấp tính tiếp diễn trong 4 ngày hoặc hơn; gan thường to vừa phải. Bệnh nhân có thể mệt mỏi giữa các đợt sốt nhưng nói chung vẫn khỏe. Sau đợt sốt đầu tiên này, các đợt tái phát thường xuất hiện, đợt này cách đợt kia một giai đoạn tiềm tàng.

Do hay có biến chứng và biến chứng nặng, sốt rét *P.falciparum* là bệnh nặng nhất, là nguyên nhân gây tử vong chủ yếu, đôi khi chỉ trong vòng 24 giờ. Trong sốt rét falciparum nặng, tỷ lệ hồng cầu nhiễm ký sinh trùng cao hơn 3- 5%. Bệnh nặng một phần là kết quả của sự cô đọng kết dính đáng kể các hồng cầu nhiễm ký sinh trùng trong các mao mạch và tĩnh mạch sau mao mạch. Các biến chứng bao gồm (1) sốt rét thể não với phù não (đau đầu, rối loạn ý thức, các dấu thần kinh, xuất huyết võng mạc, co giật, sảng, hôn mê); (2) sốt rất cao; (3) thiếu máu tán huyết; (4) phù phổi không do tim; (5) hoại tử ống thận cấp và suy thận, ít khi đi kèm với nước tiểu sẫm màu (sốt tiểu đen); (6) bệnh lý gan cấp, với hoại tử trung tâm thùy và vàng da nặng nhưng không suy gan; (7) hạ đường huyết; (8) hội chứng kiểu suy thượng thận; (9) loạn nhịp tim; (10) các hội chứng tiêu hóa (gồm ỉa chảy tăng tiết và hội chứng lỵ); (11) nhiễm toan lactic và hạ đường huyết; (12). viêm phổi kèm theo; và (13) rối loạn nước và điện giải.

Tiên lượng nặng khi có đồng thời nhiều biến chứng hoặc nếu hơn 20% các hồng cầu nhiễm chứa các ký sinh trùng trưởng thành hoặc hơn 5% bạch cầu đa nhân trung tính chứa sắc tố. Nhiễm khuẩn huyết Gram âm có thể góp phần gây tử vong.

Các rối loạn miễn dịch do nhiễm bệnh mạn tính là lách to vùng nhiệt đới và hội chứng thận hư (hội chứng thận hư chỉ do P.malariae gây ra).

Nhiễm sốt rét tỏ ra không đóng vai trò nhiễm trùng cơ hội ở bệnh nhân AIDS.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Lam máu giọt đặc và giọt đàn, đã phá hủy hemoglobin và nhuộm Giemsa, là cơ sở của chẩn đoán. Lam giọt đàn, ít nhạy cảm hơn, được sử dụng để phân biệt loại ký sinh trùng sau khi nhiễm ký sinh trùng được xác định qua lam giọt đặc. Do mức độ ký sinh trùng trong máu thay dổi từng giờ- nhất là trong sốt rét *P.falciparum*, khi ký sinh trùng rất khó thấy- cần xét nghiệm máu 8 giờ một lần trong 3 ngày, trong và giữa các đỉnh sốt. Phương pháp đếm phủ đệm mới được mô tả để phát hiện ký sinh trùng trong máu nhạy cảm hơn giọt đặc chút ít nhưng đắt tiền hơn và đòi hỏi có kính hiển vi huỳnh quang.

Số hồng cầu nhiễm ít khi vượt quá 2% tổng số hồng cầu. Trong cơn sốt, có thể có tăng bạch cầu thoáng qua; giảm bạch cầu xuất hiện sau đó, với tăng tương đối các tế bào đơn nhân lớn. Trong sốt rét falciparum nặng, tỷ lệ hồng cầu nhiễm ký sinh trùng có thể lên tới 30% hoặc hơn; các thể tư dưỡng trưởng thành biến mất (cô đọng trong vi tuần hoàn), các xét nghiệm chức năng gan thường trở nên bất thường, và hoàng đảm tán huyết, giảm tiểu cầu, và thiếu máu nặng có hồng cầu lưới, có thể xuất hiện.

Các xét nghiệm huyết thanh học thường ít được sử dụng trong chẩn đoán các đợt sốt cấp, nhưng một xét nghiệm ELISA cho sốt rét *P. falciparum* hiện đã có trên thị trường. Kháng thể tồn tại trong 10 năm hoặc lâu hơn; xét nghiệm không phân biệt được nhiễm bệnh hiện tại với quá khứ. Một xét nghiệm que nhúng bắt kháng nguyên nhanh và dễ thực hiện tỏ ra có triển vọng trong chẩn đoán thực địa, với độ đặc hiệu và độ nhạy đạt 90% và cao hơn cho *P.falciparum*, nhưng độ nhạy giảm khi tỷ lệ ký sinh trùng trong máu thấp.

Chẩn đoán phân biệt

Sốt rét không biến chứng cần được phân biệt với một loạt các bệnh sốt, lách to, thiếu máu hoặc gan to. Các bệnh thường được xem xét là cúm, nhiễm trùng đường niệu, thương hàn, viêm gan virus, Dengue, Kala Azar, áp xe gan do amip, bệnh do leptospira, và sốt hồi quy. Biến chứng sốt rét có thể giống nhiều bệnh

Phòng bệnh

Phòng bệnh được dựa trên việc đánh giá nguy cơ phơi nhiễm với bệnh, ngừa muỗi đốt, và hóa dự phòng. Cần đưa ra chỉ dẫn về chế độ điều trị nếu các triệu chứng kiểu sốt rét xuất hiện trong khi du lịch. Tất cả những người sẽ bị phơi nhiễm cần được điều trị hóa dự phòng; tuy nhiên, do có các tác dụng phụ tuy hiếm nhưng có thể nghiêm trọng, hóa dự phòng không nên áp dụng khi không có nguy cơ sốt rét. Những người đi du lịch cần được thông báo rằng, dù áp dụng tất cả các biện pháp ngăn ngừa, không biện pháp nào có tác dụng bảo vệ tuyệt đối. Sốt hoặc các triệu chứng khác có thể xuất hiện trong sốt rét rất sớm, khoảng 8 ngày (dao động: 8- 60 ngày) sau phơi nhiễm hoặc ngừng hóa dự phòng; đối với nhiễm *P.vivax* ở các vùng ôn đới, bệnh có thể xuất hiện muộn, sau 8- 12 tháng.

A. Các cơ quan tư vấn về nguy cơ hóa dự phòng và điều trị

Tư vấn với trung tâm chuyên về sốt rét có thể cần thiết để có được những thông tin cập nhật về nguy cơ sốt rét và dự phòng (theo từng nước) và điều trị. Nguồn thông tin và hướng dẫn tại Hoa Kỳ là chi nhánh sốt rét, Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh tật (CDC), Atlanta, Georgia. Đối với các thông tin dự phòng đã được ghi chép: thông báo fax, 888- 232- 3299; internet, http://www. cdc.gov (chọn travelers health category). Về điều trị các cơn sốt rét cấp tính, gọi theo số 770- 488- 7788. Xem thêm các tài liệu của CDC và TCYTTG ở dưới.

B. Nguy cơ phơi nhiễm

Nguy cơ phơi nhiễm với muỗi có thể khó đánh giá do nguy cơ này thay đổi theo khi hậu, mùa mưa, độ cao, mức độ kiểm soát muỗi ở thành thị so với các vùng nông thôn, và liên quan tới việc phơi nhiễm có xảy ra vào thời gian muỗi sốt rét đốt hay không (chủ yếu giữa chiều tối và sáng sớm). Du lịch tới các khu vực thành thị Trung và Nam Mỹ và Đông Nam Á có nguy cơ thấp.

C. Ngừa muỗi đốt

Khi ra ngoài trời trong khoảng thời gian từ sẩm tối tới mờ sáng (thời gian hút máu chủ yếu của muỗi Anopheles), cần áp dụng các biện pháp bảo vệ: quần áo phải che phủ gần kín cơ thể, và xoa thuốc xua muỗi deet (N,N-diethyl- 3- methylbenzamid) vào các phần da hở 3- 4 giờ một lần. Để giảm thiểu nguy cơ nhiễm độc thần kinh không cao do deet, cần bôi cách quãng và chỉ bôi vào vùng da hở và quần áo bên ngoài; tránh dùng thuốc có nồng độ cao (trên 30%); tránh hít phải thuốc và bôi vào mắt, miệng, vết thương hoặc vùng da nhạy cảm; và rửa sạch vùng da bôi thuốc sau khi về nhà. Dạng bào chế Ultrathon có nồng độ deet thấp (33%) với tác dụng bảo vệ kéo dài (12 giờ). Các khu nhà ở tốt nhất cần được trang bị máy điều hoà nhiệt độ hoặc được che chắn bằng lưới chông muỗi: nếu không có lưới chống muỗi cần sử dụng màn vào ban đêm, tốt nhất là màn tẩm permethrin (0,2g/m^2) (permonone) 6 tháng một lần. Để diệt muỗi ở các khu nhà ở, cần sử dụng biện pháp phun loại có chứa pyrethrum chống muỗi hoặc dùng bột diệt côn trùng bay hơi dưới dạng viên pyrethroid hay đốt hương pyrethroid chống muỗi.

Quần áo cũng có thể tẩm permethrin (xịt hoặc ngâm), có tác dụng xua muỗi trong vòng vài tuần.

D. Hướng dẫn điều trị nếu các triệu chứng giống sốt rét xuất hiện trong khi du lịch

Cần ngay lập tức đến khám ở cơ sơ y tế. Người du lịch cần yêu cầu được xét nghiệm lam máu, và nếu lam máu âm tính, cần xét nghiệm lại nhiều lần. Nếu nghi ngờ sốt rét nhưng xét nghiệm lam máu không làm được, cần điều trị sốt rét ngay.

Tự điều trị cấp cứu (điều trị chuẩn bị sẵn): những người có thể bị phơi nhiễm với sốt rét nhưng không thể đến được cơ sơ y tế ngay cần được hướng dẫn mang sẵn thuốc để tự điều trị trong trường hợp sốt hoặc có các triệu chứng kiểu cảm cúm. Tuy nhiên, nhất thiết phải đi khám và theo dõi ở các cơ sở y tế ngay sau đó. Cần cho bệnh nhân các chỉ dẫn điều trị dưới dạng viết. Các thuốc được lựa chọn dựa trên khả năng tiếp xúc với loại *P.falciparum* kháng thuốc (xem phần các vùng kháng thuốc ở trên và liều lượng ở Bảng 35- 3) : (1) ở những vùng còn nhạy cảm với chloroquin, đối với những người chưa điều trị dự phòng, đùng chloroquin (trong 2 ngày); (2) ở những vùng đã kháng chloroquin nhưng chưa kháng fansindar, dùng fansidar (ba viên, chỉ

một lần); ở những vùng đã kháng fansidar, dùng quinin trong 3- 7 ngày cộng với tetracyclin trong 7 ngày (7 ngày quinin gây độc ở một số bệnh nhân). Mefloquin và halofantrin không nên sử dụng do có khả năng gây độc nặng.

Các thuốc sử dụng trong dự phòng và điều trị (bảng 18-2 và 18-3)

A. Phân loại thuốc

Theo nhóm hóa học, một số thuốc chống sốt rét chính gồm *nhóm 4- aminoquinolin*: chloroquin, hydroxychloroquin, amodiaqnin; * *nhóm diaminopyrimidin*: pyrimethamin, trimethoprim; *nhóm biguanid*: proguanil* (chlorguanid, * chlorproguanil*); *nhóm 8- amino quinolin*: primaquin; nhóm *alkaloid cinchona*: quinin, quinidin; *nhóm sulfonamid*: sulfadoxin, sulfadiazin, sulfamethoxazol; *nhóm sulfon*: dapson; *nhóm 4- quinolin- carbinolamin*: mefloquin; và *nhóm kháng sinh*: tetracyclin, doxycyclin, clindamycin; và *các thuốc khác*: halofantrin*, và artemisinin (quinghaosu)* và các dẫn xuất artemisinin.

Pyrimethamin và proquanil được biết đến như các *chất kháng folat*, do các hợp chất này ức chế men dihydrofolat reductase của ký sinh trùng. Các phối hợp thuốc dùng để điều trị sốt rét P.falciparum kháng chloroquin bao gồm fansidar (pyrimethamin cộng với sulfadoxin) và maloprim (pyrimethamin cộng với dapson).

Các thuốc sốt rét có hiệu quả khác nhau đối với các loại ký sinh trùng khác nhau và các giai đoạn khác nhau trong vòng đời của ký sinh trùng. Các thuốc tác dụng trong gan lên các thể phân liệt phát triển ngoài hồng cầu hoặc các thể ngủ tiềm ẩn được gọi là *các thuốc diệt thể phân liệt trong mô* (primaquin). Các thuốc tác dụng lên các thể phân liệt trong máu là *các thuốc diệt thể phân liệt trong máu* hoặc *các thuốc ức chế* (như chloroquin, amodiaquin, proguanil, pyrimethamin, mefloquin, quinin, quinidin, halofantrin, và quinghaosu cùng các dẫn xuất). *Các thuốc diệt giao bào* là các thuốc ngăn nhiễm bệnh ở muỗi bằng cách phá hủy các giao bào trong máu (như primaquin đối với P. falciparum và chloroquin đối với P.vivax, P.malariae, và P.ovale). *Các thuốc diệt bào tử* là các thuốc làm cho các giao bào mất khả năng gây nhiễm cho muỗi (như pyrimethamin, proguanil).

---

* Không có ở mọi nơi, * một số nước

Không có thuốc nào ngăn chặn được bệnh (tức là không phải *thuốc phòng ngừa căn nguyên thực sự*). Tuy nhiên, proguanil và chlorproguanil- và các kháng sinh và primaquin ở mức độ nhất định- ngăn ngừa quá trình trưởng thành của P.falciparum và P.vivax trong giai đoạn phát triển sớm trong gan. Các thuốc diệt schizont trong máu phá huỷ các ký sinh trùng tuần hoàn và vì vậy, ngăn ngừa các cơn sốt (*dự phòng ức chế*) và được sử dụng hàng tuần trong 4 tuần sau khi ra khỏi vùng dịch tễ, dẫn đến việc loại trư nhiễm P.fralciparumvà P. malariae. Chỉ có primaquin phá hủy các thể ngủ của P.vivax và P.ovale và khi dùng cùng với một thuốc diệt schizont trong máu, có tác dụng ngăn ngừa tái phát do nhiễm các ký sinh trùng này và như vậy dẫn đến *khỏi hoàn toàn (dự phòng cuối cùng).*

B. Sự kháng thuốc của ký sinh trùng

1. Tính kháng thuốc của P.falciparum

a. Các chủng P.falciparum kháng chloroquin đã được xác định hoặc có thể có mặt ở tất cả các vùng sốt rét, trừ Haiti, cộng hòa Dominic, các vùng hẻo lánh của Mexico, Trung Mỹ, Bắc và Tây kênh đào Panama, Bắc Phi, và phần lớn Trung Đông (tuy nhiên có kháng ở Oman, Yemen và Iran). Ở những vùng kháng thuốc, một vài chủng P.falciparum chỉ kháng một phần với thuốc, biểu hiện bằng sự giảm tạm thời các triệu chứng, giảm hoặc mất hẳn trong một thời gian ngắn các ký sinh trùng thể tự dưỡng trong máu, nối tiếp bằng sự xuất hiện trở lại của cả triệu chứng và ký sinh trùng máu sau vài ngày tới vài tuần.

b. Tính kháng với pyrimethamin- sulfadoxin (Fansidar) hiện diện ở mức độ cao tại Ấn Độ, tiểu lục địa Ấn Độ, và một số vung thuộc lưu vực sông Amazon. Tính kháng cũng có ở một số nơi thuộc Châu Phi dưới Sahara, Bangladesh, và Châu Đại Dương khiến việc sử dụng Fansidar trở nên đáng bàn cãi. Không có sự kháng chéo giữa Fansidar và các thuốc chống sốt rét khác.

Bảng 18- 2. Dự phòng sốt rét ở người du lịch[1]

DỰ PHÒNG CÁC ĐỢT SỐT CỦA TẤT CẢ CÁC LOẠI SỐT RÉT VÀ LOẠI TRỪ NHIỄM P. FALCIPARUM VÀ P.MALARIAE[2,3,4,5]

CÁC VÙNG SỐT RÉT P.FALCIPARUM CÒN NHẠY CẢM VỚI CHLOROQUIN: Trung Mỹ, Bắc và Tây kênh đào Panama, Haiti, cộng hòa Dominic, một số vùng hoang vu ở Mexico, và phần lớn Trung Đông, trừ Oman, Yemen, và Iran

Chloroquin

Liều lượng: chloroquin phosphat, 500 mg muối (300 mg gốc base). Cho một liều chloroquin mỗi tuần, bắt đầu 1- 2 tuần trước khi vào vùng dịch tễ, khi ở vùng dịch tễ và 4 tuần sau khi ra khỏi vùng dịch tễ.

CÁC VÙNG SỐT RÉT P.FALCIPARUM KHÁNG CHLOROQUIN: tất cả các vùng còn lại của thế giới: tần suất và mức độ kháng thay đổi theo vùng

Mefloquin (biện pháp ưu tiên)[6]

Liều lượng: một viên 250 mg muối (228 mg gốc base). Cho một liều mefloquin mỗi tuần, bắt đầu 1- 2 tuần trước khi vào vùng dịch tễ, khi ở vùng dịch tễ và 4 tuần sau khi ra khỏi vùng dịch tễ.

Doxycyclin (biện pháp thay thế)[7]

Liều lượng: 100 mg một ngày. Dùng liều hàng ngày, 2 ngày trước khi vào vùng dịch tễ, khi ở vùng dịch tễ, và 4 tuần sau khi ra khỏi vùng dịch tễ.

Chloroquin kết hợp với proguanil [8] (biện pháp thay thế thứ hai).

Liều lượng

Chloroquin, hàng tuần, như phác đồ trên proguanil, 200 mg mỗi ngày khi ở trong vùng dịch tễ và 4 tuần sau khi ra khỏi vùng dịch tễ.

LOẠI TRỪ NHIỄM P.VIVAX VÀ P.OVALE [2]

Primaquin [9]

Primaquin được chỉ định cho những người có khả năng lớn đã phơi nhiễm với P vivax hoặc P ovale (xem trong bài). Chỉ bắt đầu primaquin sau khi đã về nhà, trong 2 tuần cuối của điều trị dự phòng. Liều lượng: 26.3 mg muối (15 mg gốc base) mỗi ngày trong 14 ngày

[1] Xem các thông tin thêm trong bài về các điểm thận trọng khi dùng thuốc, chống chỉ định, và các tác dụng phụ. Các thông tin thêm về điều trị dự phòng cho cụ thể từng nước xin xem các tài liệu tham khảo hoặc gọi cho Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh tật, Atlanta, GA (số trả lời fax: 888- 232- 3299). Thông tin còn có trên internet, trang http://www,cdc.gov (chọn traveler›s health category).

[2] Các thuốc diệt schizont trong máu (chloroquin, mefloquin, và doxycyclin), được dùng 4 tuần sau khi ra khỏi vùng dịch tễ, có tác dụng điều trị khỏi nhiễm P.falciparum và P.malariae còn nhạy cảm; tuy nhiên, cần cho primaquin để loại trừ các giai đoạn tồn tại kéo dài trong gan của P.vivax và P.ovale. Cho uống thuốc sau khi ăn.

[3] Cho thử các liều chloroquin và doxycyclin (một hoặc hai liều) và mefloquin (một liều mỗi tuần,trong 3 tuần); thay đổi sang thuốc thay thế khi có các tác dụng phụ nghiêm trọng.

[4] Xem trong bài về các thuốc chuẩn bị sẵn để tự điều trị cấp cứu khi nghi ngờ sốt rét, các thuốc này chỉ được sử dụng khi không tìm ngay ra bác sĩ. Tuy nhiên, nhất thiết phải tìm sự theo dõi y tế ngay sau đó.

[5] Chloroquin và proquanil có thể sử dụng trong thời kỳ mang thai; ở những vùng kháng chloroquin, mefloquin cũng có thể được sử dụng nhưng tốt nhất sau ba tháng đầu thai kỳ.

[6] Dạng bào chế mefloquin ở Hoa Kỳ chứa 228 mg (gốc base) so với 250 mg (gốc base) ở các nước khác. Do tần suất kháng thuốc cao, mefloquin không nên sử dụng ở Thái Lan hoặc các nước lân cận, mefloquin hiện tại là thuốc ưu tiên cho Châu Phi dưới Sahara.

[7] Doxycyclin được sử dụng ở Thái Lan và các nước lân cận; có thể sử dụng ở các vùng khác cho những người không dùng được mefloquin. Chống chỉ định ở phụ nữ có thai. Uống trong bữa ăn tối. Xem các tác dụng phụ trong bài.

[8] Phối hợp này có thể được sử dụng ở các nước có tần suất sốt rét falciparum kháng chloroquin thấp như Nam Á (trừ Bangladesh) và một số vùng Trung Đông. Proquanil không có ở Hoa Kỳ nhưng có thể mua ở các nước khác.

[9] Trước khi dùng primaquin, bệnh nhân cần được sàng lọc để phát hiện thiếu men glucose-6- phosphat dehydrogenase. Primaquin có chống chỉ định trong thời kỳ mang thai. Thuốc thay thế ở những vùng chloroquin còn có tác dụng trong dự phòng là chloroquin phosphat, 500 mg (muối), cộng primaquin phosphat, 78,9 mg (muối) mỗi tuần,trong 8 tuần.

Bảng 18- 3. Điều trị sốt rét ở người lớn chưa có miễn dịch

Điều trị [1] tất cả các loại sốt rét (trừ p.falciparum kháng chloroquin)	**Điều trị [1] sốt rét P.falciparum kháng chloroquin**
Điều trị sốt rét P.falciparum [2] hoặc P.malariae đường uống Chloroquin phosphat, 1g (muối) [3,4] liều đầu tiên, sau đó 0,5 g sau 6,24 và 48 giờ. ***Điều trị sốt rét P.vivax hoặc P.ovale đường uống.*** Chloroquin như trên, tiếp tục 0,5 g ở ngày 10 và 17, cộng primaquin phosphat, 26,3 mg (muối) [5] hàng ngày trong 14 ngày, bắt đầu khoảng từ ngày thứ 4. ***Điều trị các đợt sốt rét nặng bằng đường tiêm truyền.*** Quinin dihydrochlorid [6,8] hoặc quinidin gluconat [7,8]. Chuyển điều trị chloroquin uống ngay khi có thể; tiếp tục với primaquin nếu bệnh do P.vivax hoặc P.ovale gây ra **hoặc** Chloroquin hydrochlorid TM 14, nhắc lại sau mỗi 6 giờ. Chuyển điều trị uống ngay khi có thể; tiếp tục với primaquin nếu bệnh do P.vivax hoặc P.ovale gây ra **hoặc** Các dẫn xuất artemisinin.	**Điều trị đường uống** Quinin sulfat, 10 mg/kg (muối) ba lần/ngày trong 3- 7 ngày [9], cộng một trong các thuốc sau (1) doxycyclin[10], 100 mg hai lần/ngày trong 7 ngày, hoặc clindamycin[10], 900 mg ba lần/ngàytrong ba ngày; (2) chỉ một lần, pyrimethamin, 75 mg, và sulfadoxin, 1500 mg (= 3 viên fansidar[11]); (3) pyrimethamin, 25 mg hai lần/ngày trong 3 ngày, và sulfatdiazin, 500 mg bốn lần/ngày trong 5 ngày; (4) tetracyclin[10], 250- 500 mg bốn lần/ngày trong 7 ngày **hoặc** Mefloquin[12], 1250 mg (muối) một lần hoặc 750 mg, nối tiếp bằng 500 mg sau 6- 8 giờ **hoặc** Halofantrin[13] **hoặc** Các dẫn xuất artemisinin[15] ***Điều trị các đợt sốt rét nặng bằng đường tiêm truyền*** Quinin dihydrochlorid [6,8] hoặc quinidin gluconat[7,8] cộng doxycyclin hoặc clindamycin tĩnh mạch. Chuyển điều trị uống với quinin sulfat cộng một thuốc thứ hai (như trên) ngay khi có thể để hoàn thành 7 ngày điều trị.

[1] Xem trong bài về các điểm cần thận trọng, chống chỉ định, và các tác dụng phụ của mỗi loại thuốc. Khi cần hướng dẫn về điều trị, gọi Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh tật, Atlanta, GA (770- 488- 7788).

[2] Trong sốt rét falciparum, nếu bệnh nhân không có đáp ứng lâm sàng với chloroquin (48- 72 giờ đối với bệnh nhẹ, 24 giờ đối với bệnh nặng), cần nghĩ đến tình kháng chloroquin của ký sinh trùng. Cần ngừng chloroquin và bắt đầu điều trị bằng quinin uống cộng doxycyclin hoặc một thuốc thay thế hoặc phối hợp thuốc.

[3] 500 mg choroquin phosphat= 300 mg gốc base

[4] Chloroquin đơn độc chữa được sốt rét do các chủng P.falciparum và P.malariae còn nhạy cảm gây ra, nhưng primaquin cần để loại trừ các giai đoạn tồn tại trong gan của P.vivax và P.ovale. Bắt đầu primaquin sau khi bệnh nhân khỏi sốt rét cơn; tiếp tục chloroquin hàng tuần trong khi điều trị primaquin. Bệnh nhân cần được sàng lọc tìm bệnh thiếu men glucose -6- phosphat dehydrogenase trước khi sử dụng primaquin. Một cách điều trị primaquin khác là kết hợp primaquin, 78,9 mg (muối) và chloroquin, 0,5g (muối), tuần một lần trong 8 tuần.

[5] 26,3 mg primaquin phosphat = 15 mg primaquin gốc base.

[6] Quinin dihydrochlorid (gốc base bằng 83% muối). Liều tấn công - cho 20 mg/kg (muối) pha trong glucose 5% (5- 10 ml/kg) truyền TM chậm trong 4 giờ : sau đó cho 10 mg/kg (muối) trong 4 giờ, 8 giờ một lần cho tới khi có thể điều trị đường uống. Ở Hoa Kỳ, quinidin dihydrochlorid không có nữa.

[7] Quinidin gluconat (gốc base bằng 62% muối). Khi không có quinin tiêm truyền, có thể sử dụng quinidin gluconat. Liều tấn công 10 mg/kg (muối) được pha trong glucose 5% truyền TM (5- 10 mg/kg) liên tục trong 1- 2 giờ, sau đó tiếp tục với tốc độ 0,02 mg/kg/phút (muối) cho tới khi có thể điều trị bằng đường uống. Một số cơ sở sử dụng quinidin liều cao hơn (xem "Điều trị sốt rét"; White NJ. Tạp chí New England journal of medicine 1996; 335: 800)

[8] Nếu cần điều trị quinin hoặc quinidin tiêm truyền trên 48 giờ, giảm liều từ một phần ba tới một nửa. Cần theo dõi huyết áp và điện tâm đồ liên tục để phát hiện hạ huyết áp hoặc loạn nhịp. Cần giảm tốc độ truyền nếu khoảng QRS giãn rộng hoặc QT kéo dài (hơn 25% trị giá ban đầu). Cần theo dõi chặt chẽ đường máu (hạ đường máu nặng có thể xảy ra) và tình trạng cân bằng dịch. Cần thận trọng khi điều trị quinin hoặc quinidin- kể cả giảm hoặc bỏ liều tấn công- ở những bệnh nhân đã điều trị dự phòng bằng mefloquin (thời gian bán hủy của mefloquin là 13- 26 ngày).

[9] Mặc dù quinin sulfat thường được cho trong 3 ngày cần tiếp tục 7 ngày ở những bệnh nhân nhiễm sốt rét ở Đông Nam Á và Nam Mỹ, những nơi có sự giảm nhạy cảm với quinin.

[10] Chống chỉ định ở phụ nữ có thai.

[11] Không sử dụng Fansidar trong những trường hợp nhiễm sốt rét ở Đông Nam Á, tiểu lục địa Ấn Độ, hoặc một số vùng lưu vực sông Amazon.

[12] Ít có tác dụng phụ nghiêm trọng. Xem các điểm cần thận trọng và chống chỉ định ở trong bài.

[13] Liều dùng là 500 mg (muối), 6 giờ một lần cho ba liều, và nhắc lại sau 1 tuần. Xem trong bài về các điểm cần thận trọng và chống chỉ định. Mặc dù halofantrin được phép sử dụng ở Hoa Kỳ, nhưng thuốc chưa có trên thị trường.

[14] Để tránh nhiễm độc nghiêm trọng, cho chloroquin tiêm truyền bằng cách tiêm bắp liều thấp (nhiều nhất 3,5 mg/kg (gốc base) 6 giờ một lần).

[15] Artemisinin và các chiết xuất không có ở Hoa Kỳ nhưng có ở một số nước. Về liều lượng, xem Điều trị sốt rét, White NJ. Tạp chí New England journal of medicine 1996; 335:800).

c. Kháng pyrimethanin hoặc proguanil khi sử dụng đơn độc phổ biến ở hầu hết các vùng dịch tễ, nhưng mức độ và phân bố còn chưa được biết chính xác.

d. Mefloquin- kháng mefloquin lẻ tẻ hoặc ở mức độ thấp đã được thông báo từ Đông Nam Á và Nam Á, một số vùng thuộc Châu Phi, Nam Mỹ, Trung Đông, và Châu Đại Dương. Dọc biên giới Thái- Myanmar và Thái-Campuchia, tuy vậy, tỷ lệ kháng có thể lên tới 30- 60%.

e. Quinin và quinidin- mặc dù hiếm, các mức độ giảm đáp ứng khác nhau đã được thông báo ở Đông Nam Á và Châu Đại Dương, nhiều hơn ở Châu Phi dưới Sahara và Brazil.

f. Halofantrin- mức độ kháng cao đã được thông báo ở Đông Thái Lan. Các chủng kháng halofantrin thường kháng đồng thời với mefloquin.

2. Tính kháng của P.vivax

a. Các thuốc kháng folat- tính kháng của các thể schizont trong máu của P.vivax với pyrimethamin và proguanil, bao gồm các thuốc chứa pyrimethamin như fansidar và maloprim, đã được thông báo ở nhiều vùng trên thế giới, đặc biệt là Đông Nam Á.

b. Primaquin-kháng một phần của các schizont trong gan của một số chủng P.vivax ở một số vùng Đông Nam Á (tỷ lệ thất bại 17% ở Thái Lan), Papua New Guinea (30%), lưu vực sông Amazon, Trung Mỹ và Somalia (43% trong quân nhân Mỹ) có thể đòi hỏi liều cao hơn để điều trị khỏi (30 mg gốc base mỗi ngày trong 14 ngày).

c. Chloroquin-các thông báo gần đây từ Indonesia (Irian Jaya, Sumatra) và Papua New Guinea cho thấy mức độ đề kháng cao với chloroquin của các schizont P.vivax.

Sự giảm nhạy cảm có thể cũng xuất hiện ở các đảo Solomon, Myanmar, Ấn Độ, Brazil, và Columbia. Meloquin tỏ ra có hiệu quả trong dự phòng và điều trị P.vivax ở những vùng này. Quinin cộng doxycyclin cũng có thể được sử dụng trong điều trị.

3. P.ovale và P.malariae

Các loại ký sinh trùng này chưa chứng tỏ tính kháng thuốc.

c. Một số thuốc chọn lọc: chỉ định, hạn chế và các tác dụng phụ:

1. Chloroquin phosphat- chloroquin

Là thuốc lựa chọn trong hóa dự phòng và điều trị cho tất cả các các loại sốt rét, trừ sốt rét do các chủng P.falciparum kháng thuốc gây nên (xem phần trên). Tuy nhiên, trong sốt rét P.vivax và P.ovale, cần dùng primaquin để loại trừ các giai đoạn tồn tại trong gan và như vậy phòng tái phát.

Chloroquin uống thường không gây tác dụng phụ khi được sử dụng trong dự phòng hoặc điều trị sốt rét và an toàn khi sử dụng cho phụ nữ có thai. Các triệu chứng tiêu hóa, đau đầu nhẹ, ngứa (nhất là ở người da đen), chóng mặt, nhìn mờ, chán ăn, mệt mỏi, và phát ban, có thể xuất hiện; uống thuốc sau bữa ăn hoặc chia làm 2 liều một tuần có thể làm giảm các tác dụng phụ này.

Trong điều trị tiêm truyền cho những bệnh nhân nặng, quinin hoặc quinidin là thuốc ưu tiên. Nếu không có các thuốc trên, có thể dùng chloroquin tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, chloroquin tiêm truyền có thể rất độc, trừ khi cho ở những liều nhỏ (3,5 mg (gốc base)/kg) tiêm bắp 6 giờ một lần hoặc truyền tĩnh mạch chậm.

Các phản ứng hiếm gặp khi dùng chloroquin đường uống gồm có giảm thính lực, loạn thần, co giật, rối loạn tạo máu, phản ứng ngoài da, và hạ huyết áp. Khi cho ở liều lớn trong thời gian dài như một thuốc chống viêm trong bệnh tự miễn, chloroquin gây tổn thương mắt. Theo lý thuyết, liều lũy tích 100 g (gốc base) có thể rất nguy hiểm, gây tổn hại mắt, tai và cơ. Tuy nhiên, cùng với điều trị chloroquin một tuần một lần kéo dài, tổn thương mắt nghiêm trọng chưa được xác định; vì vậy, kiểm tra mắt thường kỳ có thể không cần đến. Cần sử dụng chloroquin thận trọng ở những bệnh nhân có tiền sử bị bệnh gan, nghiện rượu, bệnh thần kinh hoặc bệnh máu. Thuốc có chống chỉ định ở bệnh nhân vẩy nến. Chloroquin ức chế đáp ứng miễn dịch với vaccin dại.

Một số thuốc kháng acid và chống ỉa chảy (kaolin, calci carbonat, và magnesi trisilicat) không được uống trong vòng 4 giờ trước hoặc sau khi uống chloroquin, do chúng ảnh hưởng đến sự hấp thu của chloroquin.

2. Mefloquin hydrochlorid- mefloquin

Là một dẫn xuất quinolin methanol, được dùng trong dự phòng và điều trị đường uống sốt rét P.falciparum kháng chloroquin và đa kháng. Trong điều trị, thuốc chỉ được dùng cho những bệnh nhân nhẹ cho đến vừa; những bệnh nhân nặng cần điều trị đường tiêm truyền (quinin hoặc quinidin). Mefloquin có tác dụng diệt schizont mạnh đối với P.falciparum (trừ các chủng

kháng thuốc) và P. vivax - và nói chung đối với P.ovale và P.malariae- nhưng không có tác dụng với các giao bào P.falciparum hoặc các giai đoạn trong gan của P.vivax và P.ovale, các giai đoạn cần điều trị bằng một đợt primaquin.

Với liều thấp sử dụng trong dự phòng, các phản ứng phụ nhẹ và thoảng qua (không nhiều hơn phản ứng phụ của chloroquin) bao gồm buồn nôn, nôn, đau thượng vị, ỉa chảy, đau đầu, chóng mặt, ngất, và ngoại tâm thu. Các triệu chứng thần kinh- tâm thần nghiêm trọng thường hiếm (khoảng 0,64: 1000). (Xem tài liệu tham khảo của Lobel và Kozarsky bàn luận về độc tính của mefloquin). Nếu dự phòng kéo dài hơn một năm, cần xét nghiệm chức năng gan và khám mắt thường kỳ. Với các liều điều trị- cụ thể, trên 1000 mg - các triệu chứng tiêu hóa và mệt mỏi có nhiều khả năng xuất hiện, và tần suất các triệu chứng thần kinh- tâm thần (chóng mặt, đau đầu, rối loạn thị giác, nôn nao, đắng miệng, mất ngủ, bồn chồn, lo âu, trầm uất, lú lẫn, rối loạn định vị, loạn thần cấp, hoặc co giật) có thể từ 1: 1200 đến 1: 200. Ở động vật nghiên cứu, mefloquin ảnh hưởng tới khả năng sinh sản và sự phát triển của bào thai; mefloquin cũng gây thoái hoá mào tinh ở chuột, thoái hóa thủy tinh thể và võng mạc ở một số loài. Tuy nhiên, ở nam giới chưa tìm thấy ảnh hưởng có hại lên quá trình tạo tinh trùng, và chưa thấy ảnh hưởng lên võng mạc hoặc thủy tinh thể của người.

Mefloquin có chống chỉ định khi có rối loạn dẫn truyền tim, rối loạn chức năng gan, hoặc tiền sử mắc bệnh tâm thần hoặc thần kinh, có lẽ cả động kinh. Sử dụng cùng một lúc mefloquin với quinin, quinidin hoặc halofantrin cũng là chống chỉ định. Nếu các thuốc này được sử dụng trước mefloquin, cần nghỉ 12 giờ trước khi bắt đầu mefloquin; tuy nhiên do mefloquin có thời gian bán thải kéo dài (13- 26 ngày), cần rất thận trọng về rối loạn nhịp tim nếu một trong các loại thuốc này được sử dụng để điều trị sốt rét sau khi đã dùng mefloquin. Sử dụng đồng thời với các tetracyclin hoặc ampicillin dẫn đến tăng nồng độ mefloquin trong máu.

Sự xuất hiện của các triệu chứng thần kinh và tâm thần trong quá trình điều trị dự phòng là chỉ định để dừng thuốc. Bệnh nhân điều trị các thuốc chống co giật (nhất là acid valproic và divalproex natri) có thể có các cơn giật toàn thân. Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật mới đây khuyến cáo rằng mefloquin có thể sử dụng trong suốt thời gian mang thai; mặc dù vậy, sử dụng thuốc trong tam kỳ đầu cần dựa trên việc đánh giá nguy cơ- ích lợi. Phụ nữ có khả năng mang thai dùng mefloquin để dự phòng sốt rét tốt nhất nên tránh thụ thai trong thời gian dùng mefloquin và2 tháng sau liều cuối cùng.

Chú ý: dạng viên ở Hoa Kỳ chứa 250 mg muối (= 228 mg gốc base). Tuy nhiên, ở Canada và nhiều nước khác, viên thuốc chứa 274 mg muối (= 250mg gốc base). Không uống mefloquin khi đói, và phải uống thuốc với 250ml nước.

3. Primaquin phosphat

Primaquin được sử dụng để phòng tái phát do thuốc có tác dụng tiêu diệt các thể tồn tại trong gan của P.vivax hoặc P.ovale ở những bệnh nhân sốt rét cấp và cho những người mới ở vùng dịch tễ về và có khả năng đã phơi nhiễm với sốt rét. Tuy nhiên, với những người có khả năng phơi nhiễm thấp, tốt nhất không cho dùng thuốc để tránh độc tính của primaquin.

Thay vào đó, nên khuyên bệnh nhân tìm sự giúp đỡ y tế khi có các triệu chứng kiểu sốt rét, thường xuất hiện trong vòng 2 năm sau khi bị lây nhiễm nhưng cũng có thể xuất hiện 4 năm sau đó. Primaquin đôi khi được cho ở dạng liều duy nhất 45 mg (gốc) để tiêu diệt các giao bào của P.falciparum.

Primaquin nói chung ít gây tác dụng phụ. Các tác dụng phụ của thuốc đôi khi xuất hiện là rối loạn tiêu hóa, đau đầu, chóng mặt, hoặc hạ bạch cầu. Không sử dụng primaquin cho phụ nữ có thai (nguy cơ tan máu cho bào thai), người mắc bệnh tự miễn, hoặc cùng một lúc với quinin.

Mọi bệnh nhân phải được xét nghiệm loại trừ thiếu men glucose -6-phosphat dehydrogenase (G_6PD) trước khi bắt đầu điều trị và theo dõi cẩn thận trong quá trình điều trị; lý do là primaquin có thể gây tán huyết từ nhẹ, tự khỏi đến tán huyết nặng (da xanh, mệt, đau bụng, nước tiểu sẫm màu) hoặc methemoglobin huyết. Thiếu men G_6PD là rối loạn thường gặp nhất ở những người vùng Địa Trung Hải, Châu Phi, hoặc một số tộc người Đông Á. Bệnh nhân thiết G_6PD nặng (< 10% hoạt dư men) không được dùng primaquin. Đối với những người có hoạt dư men 10- 60% điều trị phối hợp nói chung an toàn với primaquin phosphat 78,9 mg (45 mg gốc) và chloroquin phosphat 0,5 g (0,3 g gốc) mỗi tuần, trong 8 tuần. Tuy nhiên, đối với những người nghi có thiếu men G_6PD thể Địa Trung Hải hay thể Đông Á, có thể tốt hơn nếu không cho primaquin mà điều trị các đợt sốt rét bằng chloroquin khi chúng xuất hiện.

4. Quinin

Quinin sulfat dạng uống cùng với một thuốc khác (xem bảng 18-3) được sử dụng để điều trị sốt rét P.falciparum đa kháng; tuy nhiên sự tuân thủ với phác đồ điều trị 7 ngày không cao do các tác dụng phụ của quinin.

Do quinin là một chất kích thích niêm mạc dạ dày, cần uống thuốc sau khi ăn. Độc tính nhẹ tới vừa của quinin (cinchonism) biểu hiện bằng đau đầu, buồn nôn, rối loạn thị giác nhẹ, chóng mặt, và ù tai nhẹ. Các triệu chứng này có thể giảm khi điều trị tiếp tục và thường không đòi hỏi phải ngừng điều trị. Nếu có thể, nên theo dõi nồng độ quinin trong máu; nồng độ trong huyết tương tốt nhất là 5- 10 µg/ml. Biểu hiện cinchonism nặng đòi hỏi phải ngừng điều trị tạm thời hoặc ngừng hẳn là rất hiếm và bắt đầu xuất hiện khi nồng độ trong huyết tương cao hơn 7µg/ml; các biểu hiện bao gồm sốt, phát ban ngoài da, điếc, rối loạn thị giác nặng (hoa mắt, nhìn đôi, thị trường co nhỏ, co mạch võng mạc, teo thần kinh thị giác, mù), các biểu hiện thần kinh trung ương khác (chóng mặt, buồn ngủ, lú lẫn, co giật), rối loạn nhịp tim và rối loạn dẫn truyền, tan huyết nội mạch nặng kèm suy thận (sốt nước tiểu đen), mất bạch cầu hạt, và giảm tiểu cầu.

Quinin dihydrochlorid dạng tiêm truyền được sử dụng trong điều trị sốt rét nặng do các dòng P.falciparum còn nhạy cảm hoặc đã kháng với chloroquin gây nên. Thuốc được truyền tĩnh mạch với tốc độ chậm (bảng 18- 3); truyền tĩnh mạch nhanh có thể gây độc nặng. Thuốc phải được sử dụng một cách rất thận trọng và chỉ khi bệnh nhân không dùng được thuốc uống; điều trị thích hợp đường uống phải được bắt đầu càng sớm càng tốt. Tiêm truyền có thể gây viêm tắc tĩnh mạch. Ở Hoa Kỳ không còn quinin dạng tiêm truyền và quinidin gluconat được sử dụng thay thế.

Xin xem tài liệu tham khảo và hướng dẫn của nhà sản xuất về tương tác của thuốc (bao gồm các thuốc kháng acid có chứa nhôm, digoxin, các thuốc chống đông, và cimetidin). Quinin an toàn cho sử dụng trong thời kỳ mang thai. Sự đào thải quinin giảm theo mức độ nặng của bệnh.

5. Quinidin gluconat

Quinidin là đồng phân mạch vòng quay sang phải của quinin. Cả hai thuốc có hiệu quả như nhau trong điều trị sốt rét nặng đường tiêm truyền (bảng 18- 3). Hai thuốc còn giống nhau về độc tính và về tương tác với các thuốc, nhưng quinidin có tác dụng ức chế tim lớn hơn. Tác dụng phụ quan trọng nhất của quinin và quinidin trong sốt rét nặng là hạ đường huyết, thường xuất hiện 24 giờ sau điều trị; đây là một vấn đề đặc biệt cần chú ý ở phụ nữ có thai.

6. Halofantrin

Halofantrin là thuốc diệt schizont cho cả bốn loại sốt rét, kể cả P.falciparum đa kháng. Thuốc chỉ có ở dạng uống với liều 500 mg (muối) cho ba lần cách

nhau 6 giờ và nhắc lại sau 1 tuần. Các tác dụng phụ ít gặp tới rất hiếm, và nhẹ là đau bụng, ỉa chảy, ho, phát ban, và ngứa. Không uống thuốc trong khoảng 1 giờ trước khi ăn đến 3 giờ sau khi ăn, do thức ăn béo tăng cường sự hấp thu thuốc dẫn đến sự hấp thu không đều. Halofantrin không dùng để điều trị dự phòng hay điều trị tức thời do tính sinh khả dụng không ổn định này; do liều điều trị chuẩn kéo dài khoảng Q Tc; và do đã có một vài thông báo rối loạn nhịp thất, đôi khi dẫn tới tử vong. Không được sử dụng thuốc khi đã có các rối loạn dẫn truyền của tim, khoảng QT kéo dài, đang hoặc mới điều trị mefloquin (trong vòng 4 tuần), hoặc điều trị một thuốc khác có tác dụng kéo dài khoảng QT (như quinin, quinidin, chloroquin, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, thuốc an thần kinh, terfenadin, astemizol). Do halofantrin có độc tính với phôi thai ở động vật, không dùng thuốc cho phụ nữ có thai. Halofantrin có rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới; tuy nhiên ở Hoa Kỳ mặc dù đã được Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm (FDA) cho phép, thuốc chưa được bán trên thị trường.

7. Pyrimethamin- sulfadoxin (fansidar)

Fansidar được cung cấp dưới dạng viên chứa pyrimethamin (25 mg) và sulfadoxin (500 mg). Hạn chế của fansidar là ở chỗ thuốc chỉ có tác dụng với các dòng P.falciparum nhạy cảm (xem ở trên); thuốc tác dụng kém với P.vivax, P.ovale hoặc P. malariae và tác dụng của thuốc diễn ra chậm. Fansidar không còn được sử dụng cho dự phòng hàng tuần do có một số thông báo về phản ứng độc nặng đối với da và tử vong. Tuy nhiên, trong điều trị liều duy nhất, fansidar nói chung an toàn. Các phản ứng da gặp nhiều hơn ở người nhiễm HIV.

Các chỉ định hiện nay cho fansidar là (1) liều duy nhất (tác dụng chậm) kết hợp với quinin (tác dụng nhanh) trong điều trị sốt rét cấp do falciparum kháng chloroquin nhưng còn nhạy cảm với các thuốc này, và (2) trong tự điều trị sốt rét.

Fansidar có chống chỉ định cho những người đã bị dị ứng với sulfonamid và những phụ nữ ở tháng cuối của thai kỳ (thành phần sulfadoxin, với thời gian bán thải kéo dài, có thể gây hoàng đảm nhân ở trẻ sơ sinh). Thuốc phải được sử dụng một cách thận trọng ở bệnh nhân rối loạn chức năng thận hoặc chức năng gan, bệnh nhân thiếu men G_6DP (tán huyết xảy ra ở một số người), và những người có bệnh dị ứng nặng hoặc hen phế quản. Nếu cần điều trị acid folic, nên uống thuốc này chậm hơn 1 tuần để tránh làm giảm tác dụng chống sốt rét của fansidar.

8. Doxycyclin

Doxycyclin có tác dụng với các chủng P.falciparum nhạy cảm với chloroquin và kháng với chloroquin; P.vivax và (có thể) với P.ovale và P.malariae thuốc được sử dụng trong dự phòng sốt rét falciparum kháng chloroquin và mefloquin ở Thái Lan và các nước lân cận và một số nơi khác cho những bệnh nhân không dùng được mefloquin (bảng 18- 2). Doxycyclin còn được sử dụng như một thuốc phối hợp với quinin trong điều trị sốt rét falciparum kháng thuốc (bảng 18- 3). Các tác dụng phụ bao gồm: một số hiếm gặp các triệu chứng tiêu hóa (uống thuốc trong bữa ăn cùng với một lượng lớn nước để tránh kích thích thực quản; tránh dùng sữa vì sữa làm giảm hấp thu); viêm âm đạo do nấm candida (khuyên bệnh nhân có sẵn các thuốc chống nấm để tự điều trị dưới dạng viên đặt âm đạo hoặc kem bôi); và tăng nhạy cảm ánh sáng rất hiếm gặp (có thể dự phòng bằng cách sử dụng kem chống nắng có khả năng hấp thụ tia cực tím và tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời). Thuốc có chống chỉ định trong thời kỳ mang thai, phụ nữ cho con bú, trẻ em dưới 8 tuổi và những người có rối loạn chức năng gan. Hiện chưa có các số liệu về sử dụng thuốc lâu dài.

9. Các dẫn xuất artemisinin (qinghaosu)

Artemisinin và các dẫn xuất có ở một số nước nhưng không có ở Hoa Kỳ. Đây là các thuốc diệt schizont nhanh, có tác dụng với tất cả các loại ký sinh trùng sốt rét, kể cả falciparum kháng chloroquin, mefloquin, và quinin. Các đợt tái phát thường gặp. Artemisinin và các dẫn xuất không có tác dụng diệt các giai đoạn ký sinh trùng phát triển trong gan, và do có thời gian bán thải ngắn, không thể sử dụng trong điều trị dự phòng. Các phản ứng phụ, bao gồm các triệu chứng tiêu hóa, ngứa và sốt, thường nhẹ. Các nghiên cứu trên súc vật cho thấy các thuốc này có khả năng gây độc cho phôi và hệ thần kinh trung ương; tuy nhiên, độc tính với hệ thần kinh trung ương chưa thấy được báo cáo trong hơn 2 triệu người sử dụng.

10. Proguanil

Proguanil (chlorguanid, paludrin, không có ở Hoa Kỳ), 200 mg/ngày, là thuốc diệt schizont, có tác dụng với ba loại ký sinh trùng sốt rét (chưa rõ mức độ tác dụng với P.malariae) và tác dụng dự phòng nhất định. Thuốc được sử dụng phối hợp với chloroquin (0,5g/tuần) cho dự phòng ở những vùng có P.falciparum còn nhạy cảm với chloroquin hoặc kháng ở mức độ thấp. Thuốc không được sử dụng cho điều trị, dù đơn độc hay ở dạng phối

hợp. Các tác dụng phụ ít gặp là buồn nôn, nôn, rụng tóc, và loét miệng. Thuốc an toàn cho sử dụng trong thời kỳ mang thai; không nên dùng cho người có rối loạn chức năng gan hoặc thận. Các thử nghiệm lâm sàng dùng proguanil (400 mg) kết hợp với atovaquon (1000 mg) hoặc doxycyclin (100 mg hai lần/ngày), trong 3 ngày cho thấy tỷ lệ chữa khỏi cao trong sốt rét P. falciparum đa kháng, và cho thấy phối hợp thuốc này ít gây tác dụng phụ.

Hóa dự phòng cho những người chưa có miễn dịch

(xem phương pháp và liều dùng ở bảng 18- 2).

Một số thuốc phải được uống với nước vào bữa ăn. Nên dùng thử thuốc trước khi đi vào vùng sốt rét- tuần một lần trong 1- 2 tuần đối với chloroquin, hàng ngày, trong 3 ngày đối với doxycyclin, tuần một lần, trong 2- 3 tuần đối với mefloquin- để đánh giá các tác dụng phụ và có thời gian để chọn thuốc thay thế nếu cần. Sau đó, để đạt được nồng độ cần thiết trong máu, chloroquin hoặc mefloquin phải bắt đầu 1 tuần trước khi bắt đầu phơi nhiễm, hoặc trong trường hợp doxycyclin, 2 ngày trước khi phơi nhiễm. Từ thời điểm đó, điều trị dự phòng được thực hiện hàng tuần (hàng ngày với doxycyclin) trong khi ở vùng dịch tễ và 4 tuần sau khi ra khỏi vùng dịch. Khi trở về, primaquin được cho để loại trừ các giai đoạn tồn tại kéo dài trong gan của P.vivax và P.ovale nếu sự phơi nhiễm với các ký sinh này là đáng kể (xem mục primaquin ở trên). Xem các thông tin chi tiết về các thuốc ở bảng 35- 2 và phần dành cho từng loại thuốc (ở trên).

A. Điều trị dự phòng ở những vùng P.falciparum còn nhạy cảm với chloroquin

1. Thuốc lựa chọn

Chloroquin ngăn ngừa các đợt sốt của tất cả các loại sốt rét và loại trừ hoàn toàn P.falciparum và P. malariae khi sử dụng 4 tuần sau khi ra khỏi vùng dịch tễ.

2. Các thuốc thay thế

Những người không thể uống chloroquin có thể thử hydroxychloroquin sulfat (400 mg(gốc)).

Các thuốc diệt schizont không dùng cho điều trị dự phòng là halofantrin (hấp thu không đều và sinh khả dụng không ổn định), fansidar (các phản ứng quá mẫn, đôi khi dẫn tới tử vong), amodiaquin (mất bạch cầu hạt và viêm gan nhiễm độc), pyrimethamin (sự kháng rộng rãi của P.falciparum và

P.vivax), artemisinin và các dẫn xuất (thời gian tác dụng ngắn), proguanil (trừ khi phối hợp với chloroquin), và quinin nói chung (độc tính).

B. Điều trị dự phòng ở những vùng P.falciparum kháng chloroquin

1. Thuốc lựa chọn

Mefloquin là thuốc lựa chọn. Lưu ý những điểm cần thận trọng và các chống chỉ định (xem ở trên)

2. Thuốc thay thế hàng đầu

Các tác dụng phụ của doxycyclin có thể là trở ngại cho một số người (xem ở trên).

3. Các thuốc thay thế khác

Khi proguanil (200 mg) ngày một lần được phối hợp với chloroquin hàng tuần (0,5g), khả năng dự phòng đạt được tốt hơn so với sử dụng chloroquin đơn độc. Phối hợp này được một số tác giả khuyến cáo cho một số nước kháng chloroquin ít gặp như tiểu lục địa Ấn Độ và Philipin; phối hợp này còn có thể sử dụng ở phần Châu Phi dưới Sahara, nhưng mefloquin tỏ ra đáng tin cậy hơn. Không nên sử dụng phối hợp này ở Thái Lan hoặc Papua New Guinea. Các chuyên gia trong mục Thông tin y tế (xem tài liệu tham khảo) đã đưa primaquin 0,5 mg/kg/ngày thêm vào danh sách thuốc điều trị dự phòng thay thế. Trong một số trường hợp nhất định, nên cho sẵn thuốc để tự điều trị các cơn sốt rét bùng phát (xem ở trên).

C. Điều trị dự phòng ở Đông Nam Á

P.falciparum đa kháng phân bố rộng rãi ở Đông Nam Á. Chloroquin không thể sử dụng ở trong vùng. Fansidar không có hiệu quả ở Thái Lan,Campuchia, Myanmar và có lẽ cả ở các nước khác. Thêm vào đó, do tần suất kháng mefloquin ngày một tăng, doxycyclin (100 mg mỗi ngày) được sử dụng thay thế ở Thái Lan, Campuchia, Myanmar và Papua New Guinea.

D. Dự phòng cho phụ nữ mang thai

Phụ nữ mang thai phải được dự phòng; nhiễm sốt rét trong thời gian mang thai có thể diễn ra rất nặng. Các thuốc có chống chỉ định trong thời gian mang thai là doxycyclin và primaquin. Vì vậy, liệu pháp tốt nhất là chloroquin (hoặc hydroxychloroquin) hàng tuần, đơn độc hoặc cùng với proguanil. Ở những vùng sốt rét kháng chloroquin, mefloquin có thể sử dụng, trừ tam kỳ thứ nhất.

Điều trị các cơn sốt rét cấp

(Xem liều dùng ở phần từng loại thuốc và bảng 18- 3).

A. Nhận định chung

Nhất thiết phải xác định xem bệnh nhân đã được điều trị các thuốc sốt rét trong 1- 2 ngày trước đó hay chưa (3 tuần đối với mefloquin do thuốc có thời gian thải kéo dài) để tránh nguy cơ quá liều hoặc các tương tác thuốc có hại. Trong trường hợp đã dự phòng hay điều trị bằng mefloquin thất bại, dùng quinin, quinidin hoặc halofantrin rất có hại, mặc dù điều đó có thể là cần thiết (bảng 18- 3) trong trường hợp này, thuốc an toàn nhất cho sử dụng có lẽ là artemisinin hoặc một trong số dẫn xuất, có mặt ở một số nước.

Trong sốt rét falciparum, chỉ định điều trị ngoài đường tiêu hóa là (1). nôn ra thuốc sau khi uống, (2) sốt rét thể não, (3) nhiều biến chứng cùng một lúc, và (4) tỷ lệ hồng cầu nhiễm ký sinh trùng thể vô tính trong máu ngoại vi trên 5% (25000/μl). Bệnh nhân sốt rét falciparum phải được điều trị nội trú trong bệnh viện để theo dõi đáp ứng. Các thông số sau đây phải được theo dõi càng thường xuyên càng tốt: các dấu sinh tồn, thang điểm hôn mê, đường huyết, nồng độ lactat, pH máu động mạch. khí máu, lượng nước tiểu, và urê máu. Cần xác định mật độ ký sinh trùng trên lam máu (để đánh giá mức độ nặng của bệnh) và xét nghiệm lại ít nhất hai lần một ngày. Trong vòng 48- 72 giờ sau khi bắt đầu điều trị, bệnh nhân thường hết sốt và khá lên về mặt lâm sàng; trong vòng 48 giờ, mật độ ký sinh trùng trong máu thường giảm khoảng 75% (mặc dù có thể tăng lên trong 6- 12 giờ đầu). Nếu không thấy tình trạng được cải thiện trong vòng 48- 72 giờ đối với sốt rét nhẹ hoặc 24 giờ đối với sốt rét nặng hoặc nếu mật độ ký sinh trùng thể vô tính trong máu tăng lên sau 1- 2 ngày (khi thuốc được uống đủ và không nôn ra), nên coi như ký sinh trùng đã kháng thuốc và thay đổi điều trị.

B. Điều trị tất cả các loại sốt rét trừ P.falciparum kháng chloroquin

1. Tiêu diệt các ký sinh trùng vô tính trong hồng cầu. Sốt rét do cả bốn loại ký sinh trùng nói chung được điều trị bằng chloroquin uống (bảng 18- 3). Các thuốc uống thay thế trong trường hợp không dùng được chloroquin là mefloquin, quinin sulfat, halofantrin (được thông qua nhưng chưa có ở Hoa Kỳ), và artemisinin và các dẫn xuất.

Nếu bệnh nhân bị bệnh nặng, điều trị bằng quinin dihydrochlorid đường tĩnh mạch (không có ở Hoa Kỳ) hoặc quinidin gluconat (bảng 18- 3). Các thuốc

thay thế khác là chloroquin hydrochlorid (tiêm bắp) hoặc các dẫn xuất artemisinin. Đổi điều trị chloroquin viên ngay khi bệnh nhân có thể uống được.

2. Điều trị triệt căn trong sốt rét P.vivax hoặc P.ovale thực hiện bằng một liều primaquin chuẩn (bảng 18- 3).

3. Tiêu diệt các giao bào tồn tại kéo dài trong máu. Các giao bào của P.vivax, P.ovale và P.malariae có thể tiêu diệt bằng chloroquin. Các giao bào của P.falciparum có thể loại trừ bằng một liều duy nhất 26,3 mg muối primaquin.

4. Điều trị những người có miễn dịch bán phần. Điều trị các đợt sốt rét ở những bệnh nhân có miễn dịch bán phần nói chung cần liệu trình thuốc ngắn hơn.

C. Điều trị sốt rét P. falciparum kháng chloroquin

Bắt đầu bằng quinin sulfat uống và một thuốc kết hợp (bảng 18- 3) (nhưng không dùng fansidar nếu bị nhiễm sốt rét ở những vùng có kháng fansidar). Các thuốc thay thế là mefloquin, halofantrin (được thông qua nhưng chưa có ở Hoa Kỳ), và artemisinin hoặc các dẫn xuất artemisinin. Ở Đông Nam Á, nơi ký sinh trùng kháng nhiều thuốc, kể cả fansidar, mefloquin và halofantrin, phối hợp artemisinin và mefloquin có thể có hiệu quả.

Nếu bệnh nhân bị bệnh nặng, điều trị bằng quinin hoặc quinidin tĩnh mạch (bảng 18- 3). Một thuốc thứ hai (doxycyclin hoặc clindamycin) cũng phải được cho đường tĩnh mạch. Chuyển điều trị quinin cùng kháng sinh đường uống ngay khi bệnh nhân có thể uống được.

D. Các biện pháp điều trị tích cực trong sốt rét P.falciparum nặng

Sốt rét falciparum nặng và có biến chứng là một cấp cứu nội khoa cần điều trị nội trú, chăm sóc tích cực và điều trị thuốc sốt rét bắt đầu đường tĩnh mạch càng sớm càng tốt. Ở những bệnh nhân cần điều trị đường tĩnh mạch kéo dài hơn 48 giờ, giảm liều quinin hoặc quinidin từ một phần ba tới một nửa. Điều trị truyền dịch cho bệnh nhân cần được tiến hành một cách thật thận trọng, nhất là trong 24 giờ đầu, do truyền quá nhiều dịch có thể dẫn đến phù phổi không do tim. Cần theo dõi cân bằng dịch, điện giải, và cân bằng kiềm- toan. Nhìn chung, trong ngày đầu cần 2- 3 lít dịch, sau đó là 10- 20 ml/kg/ngày; lượng dịch vào và lượng dịch ra cần được ghi chép đầy đủ. Sau khi bù dịch, áp lực tĩnh mạch trung tâm cần được duy trì ở khoảng 5cm nước (áp lực đóng động mạch phổi < 15 mmHg). Lọc máu sớm có thể là

cần thiết trong suy thận và sau đó duy trì trong 4- 7 ngày hoặc lâu hơn. Nồng độ đường trong máu phải được theo dõi 6 giờ một lần trong giai đoạn cấp và giai đoạn đầu của thời kỳ hồi phục, vì đường huyết có thể hạ đáng kể do bệnh sốt rét hoặc do quini hoặc quinidin; điều trị bằng dextrose 50% (1- 2 ml/kg) nối tiếp bằng truyền duy trì dextrose 5- 10%. Bệnh nhân có biểu hiện đông máu nội quản rải rác nặng trên lâm sàng phải được điều trị bằng máu tươi toàn phần. Cần truyền máu khi hematocrit dưới 20%. Các thuốc chống co giật (như phenobarbital, diazepam) được sử dụng khi co giật; duy trì nhiệt độ dưới 38,5°C. Nhiễm vi khuẩn thường xảy ra (như viêm phổi, viêm bàng quang, nhiễm salmonella); có thể sử dụng acetaminophen làm thuốc hạ nhiệt. Truyền máu thay thế (5- 10 lít cho người lớn) được sử dụng khi trên 15% số hồng cầu bị nhiễm ký sinh trùng (5% nếu có rối loạn nặng chức năng các cơ quan khác). Các thuốc corticosteroid, heparin, và aspirin tỏ ra có hại trong sốt rét thể não và không nên sử dụng.

Theo dõi sau điều trị trong sốt rét P.falciparum

Cần xét nghiệm lam máu hàng ngày cho đến khi hết ký sinh trùng trong máu; sau đó xét nghiệm hàng tuần trong 4 tuần để phát hiện sốt rét tái phát.

Tiên lượng

Sốt rét P.vivax, P.ovale, hoặc P.falciparum tiên phát không có biến chứng và không được điều trị thường kéo dài 2- 4 tuần; sốt rét P. malariae dài hơn khoảng hai lần. Các cơn sốt rét của tất cả các loại ký sinh trùng sau đó có thể tái xuất hiện (một hoặc nhiều lần) trước khi bệnh tự khỏi. Cùng với điều trị sốt rét kịp thời, tiên lượng nói chung tốt, nhưng trong sốt rét P.falciparum khi có các biến chứng nặng như sốt rét thể não, tiên lượng xấu ngay cả khi điều trị. Ngày nay người ta đã thấy là sau sốt rét thể não, các di chứng thần kinh có thể xuất hiện.

BỆNH DO TOXOPLASMA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

Nhiễm trùng tiên phát cấp tính:

- Sốt, mệt mỏi, đau đầu, sưng hạch (đặc biệt các hạch cổ), đau cơ, đau khớp, cổ cứng, đau họng; đôi khi phát ban, gan, lách to, viêm võng mạc- màng mạch, rối loạn ý thức; phối hợp các triệu chứng khác nhau.

- Xét nghiệm huyết thanh học dương tính với IgG và IgM cao và tăng dần.
- Phân lập được *Toxoplasma gondii* từ máu hoặc các dịch cơ thể; thấy thể tốc dưỡng trong các lam sinh thiết tổ chức hoặc xét nghiệm tế bào các dịch cơ thể.

Nhiễm trùng tiên phát cấp tính hoặc tái phát ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch:

- Các tổn thương choán chỗ hệ thần kinh trung ương; viêm võng mạc-màng mạch, viêm phổi kẽ, viêm cơ tim ít gặp hơn; đôi khi có các biểu hiện khác như mô tả ở trên.
- IgG dương tính hiệu giá cao vừa phải; kháng thể IgM thường không có. Chẩn đoán mô giống như trên.

Nhận định chung

T.gondii, một loại ký sinh đơn bào chỉ sống nội bào, có mặt trên toàn thế giới, ký sinh ở người, nhiều loài súc vật và chim. T.gondii là một lại coccidian của mèo- vật chủ cuối cùng của loại ký sinh đơn bào này, và tồn tại ở ba thể: thể tư dưỡng (tốc dưỡng) (3x7μm) là thể phân chia nhanh gặp trong mô và dịch cơ thể trong giai đoạn cấp. Các thể tư dưỡng có thể xâm nhập và nhân lên ở hầu hết các tế bào có nhân của động vật có vú. Các **bào nang** (bradyzoite) chứa các thể tư dưỡng còn khả năng sống là thể tiềm ẩn, có thể tồn tại kéo dài dưới dạng nhiễm trùng mạn tính, và gặp chủ yếu ở tổ chức cơ và thần kinh. **Bào tử** là thể chỉ thải theo phân của động vật họ mèo. Chu kỳ giới tính diễn ra trong niêm mạc ruột của mèo, tiếp theo là sự giải phóng ra các bào tử trong vòng 3- 14 ngày; tuy nhiên, mèo có thể tái nhiễm và thải ra bào tử nhiều lần. Người nhiễm bệnh khi ăn phải các bào nang trong thịt sống hoặc chưa nấu chín; do ăn phải các bào tử trên rau hoặc các thức ăn khác bị nhiễm bẩn do phân mèo không được xử lý cẩn thận, hoặc do trẻ em ăn đất bẩn: do lây truyền qua nhau thai; hoặc hiếm hơn, do lây truyền trực tiếp thể tư dưỡng chẳng hạn như trong truyền máu. Chó, côn trùng, và hệ thống cung cấp nước công cộng có thể đóng vai tròng lây truyền cơ giới. Tỷ lệ phát hiện kháng thể thay đổi từ dưới 5% ở một số vùng thế giới (không có mèo, ăn ít thịt) đến khoảng 55% ở Hoa Kỳ và trên 80% ở Pháp.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Trên 80% nhiễm trùng tiên phát không có triệu chứng. Thời kỳ ủ bệnh ở những người có triệu chứng là 1- 2 tuần.

Nói chung, khi khỏi cả nhiễm trùng không triệu chứng và có triệu chứng đều tồn tại dưới dạng nhiễm trùng tiềm ẩn (bào nang). Sự tái hoạt hầu như chỉ xuất hiện ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng.

Các biểu hiện lâm sàng của nhiễm toxoplasma có thể sắp xếp thành bốn hội chứng:

1. Nhiễm trùng tiên phát ở người miễn dịch bình thường

Phần lớn nhiễm toxoplasma diễn ra dưới dạng bệnh sốt cấp tính đa cơ quan, không nặng, giống như bệnh tăng bạch cầu đa nhân nhiễm trùng. Sưng hạch lympho, thường không chắc, nhất là ở đầu và cổ, là biểu hiện thường gặp nhất. Các biểu hiện khác, ở các mức độ khác nhau là mệt mỏi, đau cơ, đau khớp, đau đầu, đau họng, và phát ban dạng dát sẩn hoặc nốt sần. Gan lách to có thể xuất hiện. Đôi khi, các trường hợp nặng có các biến chứng như viêm phổi kẽ, viêm não- màng não, viêm gan, viêm cơ tim, và viêm võng mạc- màng mạch. Các triệu chứng có thể dao động, nhưng phần lớn bệnh nhân tự khỏi sau vài tháng.

2. Nhiễm trùng bẩm sinh

Lây truyền bẩm sinh chỉ xuất hiện khi có nhiễm trùng (thường không triệu chứng) ở phụ nữ chưa có miễn dịch trong thời kỳ mang thai. Nhiễm toxoplasma đã được phát hiện ở gần 1% phụ nữ có thai; 15- 60% nhiễm trùng đó, tùy vào tam kỳ, lây truyền cho bào thai, nhưng chỉ một tỷ lệ nhỏ dẫn đến sẩy thai hoặc thai lưu hoặc bệnh hoạt động ở trẻ sinh sớm hoặc sinh đúng kỳ còn sống. Mặc dù nhiễm trùng bào thai có thể xuất hiện ở bất kỳ tam kỳ nào, bệnh nặng hơn khi lây truyền xảy ra trong thời kỳ thai sớm. Điều trị cho mẹ làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng bẩm sinh xuống khoảng 60%. Xem các tài liệu chuyên sâu về các biểu hiện lâm sàng và tiếp cận chẩn đoán.

3. Viêm võng mạc- màng mạch

Biểu hiện này phát triển từ từ vài tuần đến vài năm sau nhiễm toxoplasma bẩm sinh (triệu chứng quan trọng nhất, thường ở cả hai mắt), hoặc

hiếm hơn, sau nhiễm trùng mắc phải ở giai đoạn trẻ bé (thường một bên mắt). Nhiễm trùng mắc ở giai đoạn trẻ lớn và trưởng thành ít khi diễn biến đến viêm võng mạc- màng mạch. Quá trình viêm kéo dài: vài tuần đến vài tháng dưới dạng các ổ tổn thương hoại tử võng mạc có bờ mờ. Tổn thương thị giác bao gồm nhìn nhòa, mất thị trường trung tâm, và mất các vùng thị giác. Hiếm hơn, bệnh có thể tiến triển đến glocom và mù. Khi lành bệnh có thể hình thành các vết sẹo trắng hoặc tăng sắc tố. Viêm toàn bộ màng mạch nho có thể đi kèm với viêm võng mạc- màng mạch.

4. Bệnh tái phát ở người suy giảm miễn dịch

Nhiễm toxoplasma tái phát xuất hiện ở bệnh nhân AIDS, ung thư, hoặc những bệnh nhân điều trị thuốc ức chế miễn dịch. Bệnh phát hiện ở các cơ quan đặc hiệu (não, phổi và mắt thường gặp nhất, nhưng cũng có thể ở tim, da, hệ tiêu hóa, và gan) hoặc dưới dạng nhiễm trùng toàn thể. Trong AIDS, sự sụt giảm các tế bào lympho TCD4 và rối loạn chức năng đại thực bào là tiền đề cho sự tái hoạt hóa của nhiễm toxoplasma tiềm ẩn. Khoảng 30- 50% bệnh nhân AIDS huyết thanh dương tính với nhiễm toxoplama trong quá khứ sẽ phát triển các tổn thương toxoplama ổ hoặc hiếm hơn lan tỏa trong não, đi kèm với các biểu hiện lâm sàng như sốt, đau đầu, rối loạn ý thức, co giật, và các dấu thần kinh khu trú (hoặc hiếm hơn, không khu trú) (xem thêm chương 14).

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán chủ yếu dựa trên các xét nghiệm huyết thanh học, những xét nghiệm này nói chung có độ nhạy và đáng tin cậy. Tuy nhiên, chẩn đoán đôi khi được thực hiện với bệnh phẩm tổ chức (máu, tủy, cặn dịch não tủy, đờm, và các mô hoặc dịch cơ thể khác hoặc nhau thai) bằng xét nghiệm tổ chức học (phát hiện các thể tư dưỡng hoặc biến đổi mô học đặc trưng), hoặc bằng xét nghiệm phân lập ký sinh gây bệnh trên chuột hoặc nuôi cấy mô.

1. Xét nghiệm mô học

Các bào nang hoặc các thể tư dưỡng có thể xác định trực tiếp qua nhuộm máu (bọc chất đệm từ máu có heparin đã ly tâm) hoặc các tổ chức hoặc các dịch cơ thể khác. Phát hiện các bào nang không khẳng định mối liên quan căn nguyên tới bệnh lâm sàng, do các bào nang có thể tìm thấy cả trong nhiễm trùng cấp tính và mạn tính. Tuy nhiên, phát hiện các thể tư dưỡng khẳng định nhiễm trùng đang hoạt động. Trong nhau thai, bào thai, hoặc trẻ sơ sinh, sự có mặt của các bào nang nói lên nhiễm trùng bẩm sinh.

2. Các xét nghiệm huyết thanh học

Xét nghiệm nhuộm Sabin- Feldman và ngưng kết hồng cầu gián tiếp, miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IFA), ELISA, và các xét nghiệm khác có thể thực hiện với máu, dịch não tủy, dịch tiền phòng và các dịch cơ thể khác. Xét nghiệm nhuộm- rất nhạy và đặc hiệu- là test chuẩn, nhưng ít khi được sử dụng do các yếu tố an toàn trong phòng xét nghiệm. Xét nghiệm ELISA, hấp phụ miễn dịch, và IFA, cho phép phân biệt kháng thể IgM và IgG. Trong xét nghiệm IFA xác định IgM, kháng thể xuất hiện 1- 2 tuần sau khi nhiễm trùng bắt đầu, đạt đỉnh cao ở thời điểm 6- 8 tuần, và sau đó giảm dần; các hiệu giá thấp có thể tồn tại lâu hơn 12 tháng. Kháng thể IgG tồn tại cả đời ở đa số bệnh nhân. Kết quả dương tính giả và âm tính giả có thể xuất hiện trong xét nghiệm IFA; xét nghiệm dương tính giả có thể loại trừ bằng cách sử dụng xét nghiệm gắn kết IgM. Các xét nghiệm khác có thể có ích cho những bệnh nhân sau 3 tháng vẫn còn hiệu giá IgM dương tính thấp, không thay đổi hoặc âm tính là IgA- ELISA và xác định IgE bằng xét nghiệm ELISA và ngưng kết hấp phụ miễn dịch. Xét nghiệm các dịch khác nhau của cơ thể, chẩn đoán bằng phản ứng nhân chuỗi men polymerase hoặc phát hiện kháng nguyên hoặc chuỗi acid nucleic đặc hiệu cho T.gondii rất hứa hẹn, đặc biệt trong chẩn đoán sớm, và để tránh các thủ thuật gây chảy máu.

Sau đây là biến đổi huyết thanh học và các biểu hiện chọn lọc khác trong một số hội chứng nhiễm toxoplasma:

a. Nhiễm trùng cấp tính ở người miễn dịch bình thường- chẩn đoán được xác định trên cơ sở chuyển huyết thanh từ âm tính sang dương tính, trên cơ sở tăng hiệu giá huyết thanh lên bốn lần bằng bất kỳ xét nghiệm nào, hoặc một hiệu giá đơn kháng thể IgM cao (1: 160). Chẩn đoán sơ bộ có thể dựa trên một hiệu giá đơn kháng thể IgM trên 1: 64 và hiệu giá IgG rất cao (>1:1000). Loại trừ chẩn đoán nhiễm toxoplasma cấp tính nếu xét nghiệm nhuộm và xét nghiệm IgM âm tính trong 3 tháng sau khi các triệu chứng xuất hiện.

b. Nhiễm trùng tái phát ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch- ở bệnh nhân AIDS, đôi khi có thể phân lập được toxoplasma từ máu. Vì vậy, chẩn đoán xác định chỉ có thể dựa trên việc tìm thấy toxoplasma trong dịch não tủy (nhuộm Wright- Giemsa) hoặc sinh thiết não. Để tránh sinh thiết não, điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm nói chung được bắt đầu sau khi có bằng chứng sơ bộ trên phim chụp cộng hưởng từ (thăm dò nhạy cảm nhất) hoặc chụp cắt lớp (đặc trưng: nhiều tổn thương choán chỗ đồng tỷ trọng

hoặc giảm tỷ trọng có viền tăng đậm). Không thể dựa trên hiệu giá kháng thể, do phần lớn bệnh nhân có hiệu giá IgG là bằng chứng của nhiễm trùng trong quá khứ, ít khi tăng lên cao, và kháng thể IgM ít gặp. Tuy nhiên, kháng thể IgG âm tính là bằng chứng đáng kể loại trừ chẩn đoán nhiễm toxoplasma hệ thần kinh trung ương. Dịch não tủy có thể có tăng nhẹ tế bào (chủ yếu bạch cầu lympho và mono), tăng protein, và đường bình thường; hiệu giá kháng thể ít khi tăng.

c. Viêm võng mạc- màng mạch do toxoplasma- thể bệnh này thường đi kèm với các hiệu giá IgG thấp và ổn định, và không có kháng thể IgM. Nếu kháng thể IgG trong dịch tiền phòng cao hơn trong máu, chẩn đoán được củng cố.

3. Các dấu hiệu cận lâm sàng khác

Số lượng bạch cầu bình thường hoặc giảm, thường đi kèm với tăng bạch cầu lympho và bạch cầu mono với một số tế bào không điển hình, nhưng không có kháng thể khác dòng.

X quang phổi có thể cho thấy viêm phổi kẽ. Trên các thăm dò hình ảnh não ở bệnh nhân AIDS, nhiễm toxoplasma có biểu hiện đặc trưng là tổn thương đa ổ có xu hướng tập trung ở các nhân đáy não.

Chẩn đoán phân biệt

Bệnh cấp tính có sốt cần được chẩn đoán phân biệt với nhiễm cytomegalovirus, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm trùng, và các nguyên nhân khác gây viêm phổi kẽ, viêm cơ tim, viêm cơ, viêm gan và lách to. Các căn nguyên gây sưng hạch cần được phân biệt là bệnh sarcoid, lao, bệnh tularemia, u lympho, bệnh mèo cào và ung thư di căn. Khi có các tổn thương trong não ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch cần cân nhắc các khả năng nhiễm virus herpes, simplex, nhiễm cytomegalovirus, các viêm não virus khác, bệnh lý não chất trắng đa ổ, viêm não do nấm, chứng đột quỵ, lao, tâm thần và đặc biệt là u lympho hệ thần kinh trung ương.

Điều trị

A. Tiếp cận điều trị

Ở bệnh nhân miễn dịch bình thường, nhiễm toxoplasma không triệu chứng không cần điều trị trừ trẻ em dưới 5 tuổi. Bệnh nhân có triệu chứng cần được điều trị cho đến khi các biểu hiện bệnh giảm và có bằng chứng huyết thanh học chứng tỏ cơ thể đã có miễn dịch.

Do phần lớn các đợt viêm võng mạc- màng mạch có thể tự khỏi, có nhiều ý kiến khác nhau về chỉ định và liệu pháp điều trị (xem các bài chuyên đề).

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch có nhiễm trùng hoạt động (cấp tính hoặc tái phát) phải được chữa trị. Điều trị phải tiếp tục 4- 6 tuần sau khi các triệu chứng đã mất- có thể cần tới liệu trình điều trị kéo dài đến sáu tháng và tiếp tục bằng điều trị dự phòng một khi sự suy giảm miễn dịch còn tồn tại. Ở người nhiễm HIV, nhiễm toxoplasma cấp tính cần được điều trị và tiếp tục bằng dự phòng; những bệnh nhân có IgG toxoplasma huyết thanh dương tính nhưng không có triệu chứng bệnh cũng nên được điều trị dự phòng nhiễm toxoplasma.

Trong thời gian mang thai, do điều trị sớm làm giảm (nhưng không loại trừ) tỷ lệ nhiễm bệnh của bào thai, phần lớn các bác sỹ cho rằng có lý do để điều trị. Trẻ sơ sinh nhiễm bệnh bẩm sinh cần được điều trị. Xem chi tiết điều trị nhiễm trùng bẩm sinh và nhiễm trùng ở phụ nữ có thai ở các bài chuyên biệt.

B. Lựa chọn thuốc

Điều trị lựa chọn ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch và pyrimethamin, 25- 150 mg/ngày, cộng với nhóm trisulfapyrimidin (4 - 6g/ngày chia bốn lần) hoặc sulfadiazin (100 mg/kg/ngày, cao nhất 6g/ngày ,chia bốn lần); điều trị kéo dài trong 3- 4 tuần. Chú ý rằng liều tấn công trong điều trị ban đầu là pyrimethamin (100 mg hai lần/ngày,trong ngày đầu) cộng với sulfonamidđã lựa chọn (75mg/kg, cao nhất 4g). Bệnh nhân cần được thăm dò về tiền sử dị ứng với sulfonamid (phát ban ngoài da, các triệu chứng tiêu hóa, nhiễm độc gan); để đề phòng tác dụng độc với thận do sự tạo tinh thể, cần duy trì lượng nước tiểu cao (có thể sử dụng phương pháp kiềm hóa bằng bicarbonat natri). Các tác dụng phụ của pyrimethamin bao gồm đau đầu và các triệu chứng tiêu hóa; acid folinic (leucovorin calci), 10mg/ngày chia hai đến bốn lần, được sử dụng để tránh các rối loạn tạo máu do thiếu folat do pyrimethamin gây nên. Đếm số lượng tiểu cầu và bạch cầu ít nhất hai lần một tuần. Clindamycin (600 mg bốn lần/ngày) có thể là một thuốc thay thế; do thuốc này tập trung trong màng mạch, có thể sử dụng để điều trị bệnh ở mắt. Các macrolid khác, atovaquon (750 mg ba đến bốn lần/ngày) và điều trị miễn dịch đang được đánh giá.

Trong nhiễm toxoplasmosis, ở phụ nữ có thai, spiramycin được cho ở liều 3- 4g chia bốn lần; thuốc này không có tác dụng ở các thể bệnh khác. Ở Hoa Kỳ thuốc do các nhà sản xuất cung cấp.

Phòng bệnh

Làm lạnh thịt tới -20°C trong 2 ngày hoặc đun ở 60°C trong 4 phút có tác dụng diệt bào nang trong tổ chức. Ở các điều kiện môi trường thích hợp, các bào tử thải ra theo phân mèo có thể duy trì khả năng gây bệnh tới một năm hoặc lâu hơn. Vì vậy, chỗ chơi của trẻ em, kể cả các sân cát, cần được bảo vệ tránh phân mèo (và chó); cần rửa tay sau khi tiếp xúc với đất có khả năng nhiễm phân súc vật. Mèo nuôi trong nhà chỉ nên cho ăn thịt khô, đóng hộp hoặc đã nấu. Phân mèo cần được thu dọn hàng ngày, do các bào tử mới thải ra không có khả năng gây bệnh trong vòng 48 giờ.

Phụ nữ có thai cần được xét nghiệm huyết thanh tìm kháng thể với toxoplasma. Nếu test IgM âm tính nhưng hiệu giá IgG dương tính thấp hơn 1: 1000, không cần xem xét thêm. Những người có xét nghiệm âm tính cần thực hiện các biện pháp phòng bệnh- tốt nhất bằng cách không tiếp xúc với mèo, ăn thịt nấu chín kỹ, và rửa tay sau khi tiếp xúc với thịt sống và trước khi ăn hay sờ tay lên mặt. Đối với những phụ nữ huyết thanh âm tính tiếp tục có phơi nhiễm cao với môi trường, cần tiến hành thăm dò huyết thanh vài lần trong thời kỳ mang thai.

Tiên lượng

Tiên lượng cho nhiễm toxoplasma cấp tính ở người lớn tốt khi bệnh nhân còn có miễn dịch bình thường. Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bệnh thường gây tử vong nếu không được điều trị; kết quả sẽ tốt hơn nếu điều trị được bắt đầu sớm. Nhưng bệnh rất hay tái phát. Nhiễm trùng mạn không triệu chứng, biểu hiện bằng hiệu giá kháng thể kéo dài, thường là lành tính.

II. BỆNH GIUN SÁN

BỆNH SÁN LÁ

BỆNH SÁN MÁNG (NHIỄM SCHISTOSOMA)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Giai đoạn cấp: khởi phát đột ngột (2- 6 tuần sau phơi nhiễm) với đau bụng, gầy sút, đau đầu, mệt mỏi, rét run, sốt, đau cơ, ỉa chảy (đôi khi lẫn máu), ho khan, gan to và tăng bạch cầu ái toan

- Giai đoạn mạn: hoặc (1) ỉa chảy, đau bụng, máu trong phân, gan to hoặc gan lách to và chảy máu từ các tĩnh mạch thực quản giãn (nhiễm *Schistosoma mansoni* hoặc *Schistosoma japonicum*) hoặc (2) đái máu cuối bãi, đái rắt, và đau niệu đạo, đau bàng quang (nhiễm *Schistosoma haematobium*).
- Tuỳ thuộc vào loại, các trứng đặc trưng trong phân, nước tiểu, hoặc chất nạo hay sinh thiết từ niêm mạc trực tràng hoặc bàng quang.

Nhận định chung

Bệnh sán máng, với hơn 200 triệu người mắc trên toàn thế giới, gây ra những hậu quả nặng nề cho 20 triệu người mỗi năm dẫn đến trên 200 nghìn trường hợp tử vong. Có ba loại sán lá chủ yếu gây bệnh: *S. mansoni*, gây chủ yếu sán máng đường ruột, phân bố rộng rãi ở châu Phi, bán đảo Ả Rập, Nam Mỹ (Brazil, Venezuela, Suriname) và vùng Caribean (bao gồm Puerto Rico nhưng không có ở Cu Ba). Bệnh sán máng bàng quang (tiết niệu), do *S.haematobium* gây ra có mặt rộng rãi ở Trung Đông và châu Phi. Bệnh sán máng đường ruột châu Á do *S.japonicum* gây ra là căn nguyên gây bệnh lớn ở Trung Quốc và Philippin và ổ bệnh nhỏ ở Sulawesi, Indonesia nhưng sự lây truyền ở Nhật Bản đã bị loại trừ. Một số loài sán máng của súc vật đôi khi gây bệnh cho người, bao gồm Schitosoma intercalatum ở Trung Phi và *Schistosoma mekongi* ở lưu vực sông Mekong ở Thái Lan, Campuchia và Lào. Ở Hoa Kỳ, khoảng 400 nghìn người dân nhập cư bị nhiễm bệnh nhưng sự lây truyền không xuất hiện.

Động vật có vú là ổ bệnh quan trọng của *S.japonicum*. Người là ổ bệnh chính của *S.mansoni* và *S.haematobium*; một vài loài động vật nhiễm *S.mansoni* không có ý nghĩa dịch tễ quan trọng.

Trong chu kỳ sống diễn ra ở người, các thể sán trưởng thành ký sinh ở các đoạn ruột cuối (S.mansoni, S.japonicum) hoặc bàng quang (S. haematobium). Khi trứng thải theo phân hoặc nước tiểu gặp nước ngọt, một dạng ấu trùng được giải phóng ra và tiếp đó xâm nhập vật chủ trung gian là ốc. Sau khi phát triển, các ấu trùng gây bệnh (vĩ ấu trùng cercariae) ra khỏi ốc, đi vào nước, và xâm nhập vào người qua da hoặc niêm mạc. Sau khi xâm nhập, các vĩ ấu trùng trở thành các ấu trùng Schistosomula đi vào tuần hoàn cửa trong gan, nơi chúng nhanh chóng trưởng thành. Sau vài tuần, sán trưởng thành cặp đôi giao phối, và di chuyển chủ yếu đến các tĩnh mạch cuối của các tĩnh mạch cửa, nơi sán cái đẻ trứng. Dưới tác dụng của

các men ly giải, một số trứng đi vào lòng ruột hoặc bàng quang và thải ra theo phân hoặc nước tiểu. Các trứng khác bị mắc lại trong thành ruột hoặc bàng quang, trong khi vẫn còn một số trứng theo tuần hoàn máu tới gan, phổi và (ít hơn) tới các tổ chức khác.

Ngoài phản ứng tăng mẫn cảm trong hội chứng cấp (xem ở dưới) bệnh chủ yếu do phản ứng quá mẫn chậm gây nên. Các kháng nguyên giải phóng từ trứng kích thích đáp ứng tạo u hạt của các tế bào phụ thuộc lympho T tại chỗ, tiếp theo là phản ứng tạo xơ mạnh. Sán sống không gây tổn thương và ít khi gây triệu chứng. Kiểu hoặc mức độ tổn thương tổ chức và các triệu chứng thay đổi cùng với mức độ nhiễm bệnh (lượng sán), các yếu tố di truyền của vật chủ, vị trí thải trứng, nhiễm trùng đồng hành (ví dụ như viêm gan B), và thời gian bị bệnh.

Sán *S.mansoni* trưởng thành di trú đến các tĩnh mạch mạc treo tràng dưới của ruột già và sán *S.japonicum* đến các tĩnh mạch mạc treo tràng trên và dưới ở ruột già và sán *S.Japonicum* đến tĩnh mạch mạc treo tràng trên và dưới ở ruột già và ruột non. Các ổ loét và sùi (chỉ hay gặp ở Aicập) hình thành từ u hạt và tổ chức xơ trong thành ruột. Sự tồn đọng trứng trong gan có thể dẫn đến xơ rìa tĩnh mạch cửa và tăng áp lực tĩnh mạch cửa loại trước xoang, nhưng chức năng gan thường không thay đổi ngay cả khi bệnh đã tiến triển. Tuần hoàn giao lưu cửa-chủ do tăng áp lực tĩnh mạch cửa có thể dẫn đến nghẽn mạch phổi do trứng, tới phổi gây ra viêm nội mạch, tăng áp lực mạch phổi, và bệnh tim phổi. Do *S.japonicum* sản sinh ra nhiều trứng, bệnh do loại sán này gây ra thường nặng.

Sán *S.haematobium* trưởng thành cư trú ở đám rối tĩnh mạch của bàng quang niệu quản, trực tràng, tiền liệt tuyến và tử cung. Các ổ loét và sùi từ u hạt và tổ chức xơ trong thành bàng quang và vỏ trứng tồn dư có thể vôi hóa. Sự co hẹp hay biến dạng của lỗ niệu quản hoặc đoạn cuối niệu quản có thể dẫn đến ứ nước niệu quản, ứ nước thận và nhiễm trùng ngược dòng. Tổn thương trong các cơ quan vùng chậu ít khi tiến triển đến xơ hoá và nhiễm trùng nặng. Trứng sán theo máu đến gan và phổi, nhưng những biến đổi nặng về mô học tại các cơ quan này ít xảy ra hơn so với nhiễm S.mansoni và S.japonicum.

S.mansoni trưởng thành có kích thước 6- 13 x 1 mm. Giai đoạn tiền sinh sản- từ khi vĩ âu trùng xâm nhập đến khi trứng xuất hiện trong phân- vào khoảng 50 ngày. Thời gian sống của sán dao động từ 5 đến 30 năm hoặc hơn.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Mặc dù số lớn người mắc có tình trạng bệnh nhẹ (< 100 trứng trong một gam phân) và không có triệu chứng, khoảng 50- 60% có biểu hiện lâm sàng, và 5- 10% có tổn thương nội tạng nặng. Ở trẻ em, nhiễm sán máng có thể là nguyên nhân gây suy dinh dưỡng và chậm lớn.

1. Viêm da do vĩ ấu trùng

Sau khi vĩ ấu trùng xâm nhập, các biểu hiện lâm sàng tiến triển từ nổi mẩn đỏ có ngứa hoặc ban xuất huyết tại chỗ tới ban dát và sẩn kéo dài tới 5 ngày. Phần lớn các ca bệnh xuất hiện ở vùng nước ngọt hoặc nước lợ (trên toàn thế giới) và do sự xâm nhập qua da của vĩ ấu trùng từ một loại sán máng của chim- loại sán không phát triển tới giai đoạn trưởng thành ở người và không gây các triệu chứng nội tạng. Hội chứng này không gặp trong nhiễm sán máng người.

2. Bệnh sán máng cấp tính (sốt Katayama)

Hội chứng này chủ yếu là phản ứng quá mẫn với sán máng đang phát triển, có thể xuất hiện với ba loài sán (hiếm gặp với S.haematobium) và thường không thấy ở người bản xứ. Thời kỳ ủ bệnh kéo dài 2- 7 tuần; mức độ nặng của bệnh dao động từ nhẹ cho đến rất nặng có thể gây tử vong (hiếm gặp). Ngoài sốt, mệt, mẩn đỏ, ỉa lỏng (đôi khi lẫn máu), đau cơ, ho khan, tăng bạch cầu, và tăng đáng kể bạch cầu ái toan, gan và lách có thể to trong một thời gian ngắn. Bệnh nhân lại trở nên không triệu chứng trong 2- 8 tuần. Trong giai đoạn sớm của bệnh, xét nghiệm phân có thể âm tính (cần xét nghiệm lại nhiều lần trong ít nhất 6 tháng) nhưng các xét nghiệm huyết thanh học dương tính. Hiện chưa có ý kiến thống nhất về tính an toàn và hiệu quả của điều trị praziquantel và corticosteroid trong giai đoạn bệnh cấp.

3. Bệnh sán máng mạn tính

Giai đoạn này bắt đầu từ 6 tháng đến vài năm sau khi nhiễm bệnh. Trong bệnh do S.mansoni và S.japonicum, các biểu hiện bao gồm ỉa chảy, đau bụng, đi ngoài thất thường, phân lẫn máu, gan to và chắc, và lách to. Cùng với sự tiến triển chậm chạp tiếp theo trong 5- 15 năm hoặc lâu hơn, các triệu chứng sau có thể xuất hiện: chán ăn, gầy sút, mệt mỏi, u ruột dạng polyp, và các dấu hiệu tăng áp lực tĩnh mạch cửa và mạch phổi. Viêm cầu thận do phức hợp miễn dịch cũng có thể xuất hiện.

Trong nhiễm S.haematobium các triệu chứng sớm của tổn thương hệ tiết niệu là đái rắt và đái buốt, tiếp theo là đái máu cuối bãi và protein niệu. Đái máu nhẹ có thể tái phát nhiều lần. Các hậu quả có thể bao gồm hình thành các polyp trong bàng quang, viêm bàng quang, nhiễm salmonella mạn tính, viêm đài thận, viêm đài- bể thận, sỏi thận, ứ nước thận do tắc niệu quản, suy thận, và tử vong. Tổn thương nặng ở gan, phổi, sinh dục hoặc thần kinh ít khi xảy ra.

Ung thư bàng quang có liên quan đến nhiễm sán máng bàng quang.

4. Các biến chứng khác

Tăng áp lực tĩnh mạch cửa có thể dẫn đến xơ gan, lách to. Giảm các dòng tế bào máu, giãn tĩnh mạch thực quản và chảy máu tĩnh mạch. Thay đổi chức năng gan, vàng da, cổ trướng, và hôn mê gan là các biểu hiện của giai đoạn cuối. Tăng áp lực mạch phổi với tâm phế mạn biểu hiện bằng lồi vàng cạnh ức và T_2 mạnh; giãn tĩnh mạch cổ và phù do suy tim phải có thể xảy ra. Các biến chứng khác của đại tràng bao gồm: hẹp đại tràng, các ổ sùi u hạt, và nhiễm salmonella kéo dài; polyp đại tràng biểu hiện bằng ỉa chảy phân lẫn máu, thiếu máu, giảm albumin máu, và tay dùi trống. Viêm tủy cắt ngang, động kinh, hoặc viêm thần kinh thị giác có thể xuất hiện do các trứng tuần hoàn hoặc sán lạc chỗ.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Sàng lọc được thực hiện bằng xét nghiệm tìm trứng và máu vi thể trong phân và nước tiểu (sự thải trứng có thể không liên tục và cần xét nghiệm nhắc lại), xét nghiệm protein và bạch cầu trong nước tiểu, và xét nghiệm huyết thanh học. Trứng sán cần được xét nghiệm tìm các cấu trúc bên trong hoặc test kích thích trứng nở để xác định các trứng còn khả năng sống và vì vậy có lý do để điều trị.

1. Trứng

Chẩn đoán được xác định khi tìm thấy các trứng đặc trưng còn khả năng sống trong các chất thải hoặc sinh thiết niêm mạc.

Trong bệnh do S.haematobium, trứng có thể tìm thấy trong nước tiểu hoặc hiếm hơn là trong phân. Trứng được tìm trong các bệnh phẩm nước tiểu, lấy trong khoảng thời gian từ 9 giờ sáng đến 2 giờ chiều hoặc trong nước tiểu 24 giờ. Nước tiểu được xử lý bằng cách soi cặn hoặc tốt nhất bằng cách lọc qua màng. Đôi khi, trứng được tìm trong bệnh phẩm sinh thiết niêm mạc bàng quang.

Trong nhiễm S.mansoni và S.japonicum, trứng sán có thể tìm thấy trong các bệnh phẩm phân bằng cách soi trực tiếp, nhưng nhiều khi phải sử dụng một số phương pháp cô đặc; phương pháp định lượng Kato- Katz được đánh giá cao hơn phương pháp đo đặc bằng formol- ether. Xét nghiệm phân một lần có thể đạt tới độ nhạy 70%, và 4 lần là 92%. Nếu kết quả âm tính, sinh thiết niêm mạc trực tràng tại các tổn thương nghi ngờ hoặc các mảnh sinh thiết bất kỳ ở hai hoặc ba nơi niêm mạc bình thường có thể phát hiện bệnh. Các bệnh phẩm sinh thiết phải được xét nghiệm theo cách nghiền nát giữa hai lam kính.

2. Các xét nghiệm huyết thanh học

ELISA, cố định miễn dịch (immunoblot) và các xét nghiệm khác được sử dụng trong sàng lọc và có thể phát hiện nhiễm sán máng không thải trứng hoặc lạc chỗ. Nhưng các xét nghiệm không phân biệt được nhiễm bệnh đang hoạt động với nhiễm bệnh trong quá khứ. Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh tật sử dụng một xét nghiệm ELISA nhanh cho sàng lọc (độ nhạy và độ đặc hiệu bằng 99%) và một xét nghiệm Western blot (độ đặc hiệu bằng 100%) cho việc khẳng định và phân loại. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy phát hiện kháng nguyên lưu hành trong máu giúp phân biệt với nhiễm sán máng cũ và mới, và sự mất đi của kháng nguyên lưu hành 5- 10 ngày sau điều trị là biểu hiện bệnh đã khỏi. Xét nghiệm da không cần thiết phải thực hiện.

3. Các xét nghiệm khác

Thiếu máu rất hay gặp. Tăng bạch cầu ái toan, phổ biến trong giai đoạn cấp, thường không còn trong giai đoạn mạn. Trong nhiễm S.mansoni và S.japonicum chụp thực quản có barium, soi thực quản, chụp đại tràng có thụt barit hoặc soi đại tràng, X quang phổi hoặc điện tim có thể được chỉ định. Siêu âm gan có thể tìm thấy tổn thương xơ hóa rìa tĩnh mạch cửa đặc trưng và thay thế cho chỉ định sinh thiết gan. Siêu âm gan có ích trong các trường hợp lâm sàng như (1) phát hiện sớm các tổn thương trong gan, (2) đánh giá tăng áp lực tĩnh mạch cửa (phân chia giai đoạn trên siêu âm tương ứng khá tốt với sự xuất hiện và mức độ giãn tĩnh mạch thực quản), (3) phân biệt nhiễm sán máng với xơ gan, và (4) chứng tỏ sự thoái triển của tổn thương sau điều trị.

Trong nhiễm S.haematobium đái máu vi thể thường được phát hiện qua soi hiển vi hoặc xét nghiệm băng giấy, nhất là khi nước tiểu đầu bãi được

xét nghiệm. Trong bệnh tiến triển, soi bàng quang có thể phát hiện "các dải cát", các ổ loét, và những vùng dị căn tế bào vẩy; chụp phim X quang bụng dưới thông thường có thể phát hiện vôi hóa thành bàng quang hoặc niệu quản. Siêu âm được coi là kỹ thuật thăm dò hình ảnh lựa chọn nhưng có thể không phát hiện được những chỗ vôi hóa. Chụp cắt lớp phát hiện những ổ vôi hóa đặc trưng dạng mu rùa, chụp đài thận cản quang tĩnh mạch, và chụp bàng quang và đài thận ngược dòng có thể có ích.

Chẩn đoán phân biệt

Nhiễm sán máng đường ruột giai đoạn đầu có thể nhầm với lỵ amip, lỵ trực khuẩn hoặc các căn nguyên gây ỉa chảy và lỵ khác. Trong giai đoạn muộn cần xem xét một số căn nguyên gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa và polyp ruột. Ở các vùng dịch tễ, nhiễm sán máng bàng quang cần được phân biệt với các căn nguyên gây triệu chứng tiết niệu như ung thư đường niệu, nhiễm trùng do vi khuẩn ở đường tiết niệu, sỏi thận, và các nguyên nhân khác.

Điều trị

A. Điều trị nội khoa

Điều trị chỉ được chỉ định khi xác định có trứng sán còn sống. Tính an toàn và hiệu quả của các thuốc hiện nay cho phép điều trị tất cả các thể bệnh hoạt động bằng đường uống, kể cả bệnh đã tiến triển mà không cần lo lắng về các tác dụng phụ nghiêm trọng. Praziquantel có thể sử dụng để điều trị tất cả các loại sán máng; thuốc điều trị thay thế là oxamniquin cho S.mansoni và metrifonat cho S.haematobium. Một vài trường hợp kháng oxamniquin và praziquantel đã được thông báo.

Sau điều trị, cần xét nghiệm định kỳ theo dõi xem bệnh nhân có tiếp tục thải trứng sán nữa hay không, bắt đầu từ thời điểm 3 tháng và tiếp tục cho tới 1 năm; nếu thấy trứng sán, cần xác định khả năng sống, do trứng chết có thể được thải ra tới vài tháng.

1. Praziquantel

Tỷ lệ chữa khỏi sau 6 tháng cho nhiễm *S.haematobium*, *S.mansoni* và *S.japonicum* là 87%, 80% và 84%, cùng giảm đáng kể số lượng trứng ở những người không khỏi bệnh.

Liều điều trị cho tất cả các thể sán máng là 20 mg/kg, ba lần/ngày cách 4 đến 6 giờ. Liều điều trị thấp hơn (20 mg/kg hai lần/ngày) được thông báo

có hiệu quả ở một số nơi trên thế giới cho S. haematobium và S.mansoni. Các viên thuốc được uống cùng nước sau bữa ăn, không nên nhai.

Các tác dụng phụ nhẹ, thoáng qua, kéo dài từ vài giờ đến 1 ngày, rất phổ biến, bao gồm mệt mỏi, đau đầu, chóng mặt và chán ăn. Các biểu hiện ít gặp hơn là khó chịu, buồn ngủ, buồn nôn, nôn, đau bụng, ỉa lỏng, ngứa, nổi mẩn ngoài da, đau khớp, đau cơ và sốt nhẹ. Tăng men gan nhẹ đôi khi được thông báo. Không nên sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai, và do thuốc có thể gây chóngmặt, bệnh nhân không nên lái xe và cần thận trọng nếu công việc của họ đòi hỏi sự phối hợp vận động hoặc sự tỉnh táo. Ở những nơi bệnh ấu trùng sán lợn có thể tồn tại cùng với nhiễm sán máng điều trị bằng praziquantel, tốt nhất nên điều trị bệnh nhân tại bệnh viện để theo dõi các biến chứng thần kinh có thể xảy ra khi các ấu trùng sán lợn bị chết.

2. Metrifonat

Metrifonat là loại thuốc thay thế có hiệu quả cao chỉ trong điều trị bệnh sán máng *S.haematobium*. Liều dùng là 7,5- 10 mg/kg (tối đa 600 mg) một lần và sau đó nhắc lại hai lần sau mỗi hai tuần. Tỷ lệ chữa khỏi dao động từ 44% đến 93%. Những người không khỏi lượng trứng cũng giảm đáng kể. Các tác dụng phụ không có hoặc nhẹ và thoảng qua như các triệu chứng tiêu hóa, đau đầu, co thắt phế quản, mệt, và chóng mặt. Metrifonat chưa có ở Hoa Kỳ.

3. Oxamniquin

Thuốc có hiệu quả cao chỉ trong nhiễm *S.mansoni*. Đối với các chủng ở Tây bán cầu và Tây Phi, liều 12- 15 mg/kg được cho một lần. Ở Châu Phi và bán đảo Ảrập, một số chuyên gia chỉ định liều 40- 60 mg/kg/ngày chia hai hoặc ba lần trong 2- 3 ngày. Thuốc được dùng cùng thức ăn; khi cần chia liều các liều phải cách nhau 6- 8 giờ. Tỷ lệ khỏi là 70- 95%, với sự giảm đáng kể số lượng trứng ở những người không khỏi. Các tác dụng phụ xuất hiện trong vòng vài giờ: chóng mặt thường gặp nhất; ít gặp hơn là buồn ngủ, buồn nôn và nôn, ỉa chảy, đau bụng, và đau đầu. Nước tiểu có thể chuyển màu cam hoặc màu đỏ. Phản ứng hiếm gặp là kích thích hệ thần kinh trung ương đi kèm với biến đổi tính cách, ảo giác, hoặc co giật; bệnh nhân cần được theo dõi trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc xem các triệu chứng này có xuất hiện không. Do thuốc có thể gây chóng mặt và buồn ngủ ở một số bệnh nhân, cần thận trọng khi sử dụng cho những bệnh nhân cần tỉnh táo

trong công việc. Tác động gây đột biến và diệt phôi của thuốc đã được thông báo nên cần chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.

B. Các biện pháp ngoại khoa

Trong một số trường hợp, điều trị ngoại khoa có thể được chỉ định để loại bỏ các polyp và sửa chữa đường niệu tắc nghẽn. Trong trường hợp chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản, điều trị nitơ lỏng là phương pháp lựa chọn. Tác dụng điều trị của propranolol trên bệnh nhân hiện đang được đánh giá. Biện pháp cuối cùng cho những bệnh nhân bị chảy máu nhiều lần là phẫu thuật nối cầu (phá hủy các mạch máu thực quản - dạ dày kết hợp với cắt lách hoặc nối cầu mạch lách với mạch thận dưới- không nối mạch thận trên), mặc dù tác dụng và ích lợi tương đối của các biện pháp này còn chưa rõ ràng. Giảm tất cả các dòng tế bào máu là chỉ định cho phẫu thuật cắt lách.

Tiên lượng

Tiên lượng rất tốt khi bệnh được điều trị ở giai đoạn sớm và nhẹ. Các tổn thương loét, u hạt và polyp ở ruột và bàng quang có thể co nhỏ hoặc biến mất, cũng như các tổn thương xơ hóa ở gan trên siêu âm. Khi bệnh đã tiến triển với các tổn thương nặng ở ruột, gan, bàng quang, hoặc các cơ quan khác, tiên lượng xấu, ngay cả khi được điều trị. Ở các vùng dịch tễ, điều trị đại trà cho trẻ em có tác dụng giảm nguy cơ phát triển các tổn thương nặng ở các cơ quan nội tạng, mặc dù sự tái nhiễm có thể xảy ra.

NHIỄM SÁN LÁ RUỘT (fasciolopsiasis)

Sán lá lớn đường ruột, *Fasciolopsis buski*, là một loài ký sinh thường gặp của người và lợn ở Trung và Nam Trung Hoa, Đài Loan, Đông Nam Á, Indonesia, Đông Ấn Độ và Bangladesh. Khi trứng sán thải theo phân gặp nước, trứng nở thành các ấu trùng bơi tự do rồi xâm nhập và phát triển trong cơ thể ốc. Các vĩ ấu trùng sau đó thoát ra khỏi ốc và đóng kén trên các cây rau cỏ mọc dưới nước. Người mắc bệnh khi ăn các cây rau này dưới dạng sống (thường là cây dẻ nước, măng tre, hoặc củ ấu nước). Sán lá trưởng thành (kích thước 2- 7,5 cm) phát triển trong khoảng 3 tháng, ký sinh trong ruột non, bám vào niêm mạc ruột hoặc lặn trong dịch nhầy. Số lượng sán dao động từ vài con đến vài ngàn con.

Sau giai đoạn ủ bệnh kéo dài 2- 3 tháng, các biểu hiện kích thích đường ruột xuất hiện ở tất cả các thể bệnh, trừ thể nhẹ. Các triệu chứng nhiễm sán nặng bao gồm buồn nôn, chán ăn, đau thượng vị, và ỉa chảy, đôi khi xen kẽ với táo bón. Cổ trướng và phù mặt cùng phù chân có thể xuất hiện ở giai đoạn muộn hơn; cơ chế sinh lý học của biểu hiện này còn chưa rõ. Tắc ruột, liệt ruột, gầy mòn và tình trạng suy kiệt đã được mô tả.

Chẩn đoán dựa trên việc xác định các trứng sán đặc trưng, hoặc đôi khi các sán trưởng thành trong phân. Tăng bạch cầu đi kèm với tăng vừa phải bạch cầu ái toan là dấu hiệu thường gặp. Hiện không có xét nghiệm huyết thanh học. Do sán trưởng thành chỉ sống được 6 tháng, chẩn đoán ít có khả năng khi đã đi ra khỏi vùng dịch tễ một thời gian dài.

Thuốc điều trị lựa chọn đầu tiên là praziquantel, liều 25 mg/kg, ba lần/ngày, 1 ngày duy nhất. Thuốc thay thế là nicloxamid, liều giống như điều trị sán dây nhưng uống cách nhật cho đủ ba liều.

Trong bệnh sán nhẹ- ngay cả khi không điều trị- tiên lượng rất tốt; nói chung, bệnh tự khỏi trong vòng 1 năm. Trong một vài trường hợp - nhất là ở trẻ em - nhiễm sán nặng cùng với nhiễm độc nghiêm trọng có thể dẫn đến tử vong do gầy mòn hoặc do nhiễm trùng gian phát.

NHIỄM SÁN LÁ GAN (fascioliasis)

Nhiễm *Fasciola hepatica*, loại sán lá gan của cừu, là kết quả của việc nuốt phải các ấu trùng nang (metacercariae) đóng kén trên rau cải xoong hoặc các loại rau mọc dưới nước khác, hoặc ở trong nước. Một loạt các động vật ăn cỏ là các vật chủ. Bệnh ở người có lẽ phân bố toàn thế giới nhưng gặp nhiều nhất ở các nước có chăn nuôi cừu, nhất là những nơi ăn rau tươi sống. Nhiễm sán fasciola được thông báo có ở Châu Âu, Hoa Kỳ lục địa, Hawai, Tây Ấn Độ, Trung Đông, Trung Quốc, Siberia, Bắc, Đông và Nam Phi. Trứng sán theo phân của vật chủ ra ngoài gặp nước, giải phóng ra các mao ấu trùng (miracidium), xâm nhập vào ốc; tiếp sau đó, ốc giải phóng ra các vĩ ấu trùng (cercariae), các vĩ ấu trùng này đóng kén trên cây cỏ, biến thành các ấu trùng nang (một số vĩ ấu trùng trở thành ấu trùng nang trực tiếp trong nước) và hoàn thành chu kỳ sống. Sán trưởng thành còn sống có hình lá, kích thước 3 x 1,5 cm.

Ở người, các ấu trùng nang ra khỏi kén, xâm nhập và di chuyển qua gan, và trưởng thành trong các ống mật. Ở gan chúng gây hoại tử nhu mô tại chỗ

và tạo áp xe. Mặc dù bệnh thường nhẹ, ba hội chứng lâm sàng có thể xuất hiện: cấp tính, mạn tính tiềm ẩn, và tắc nghẽn mạn tính. Bệnh cấp tính liên quan đến quá trình di trú của ấu trùng sán chưa trưởng thành qua gan, biểu hiện bằng gan to và đau, sốt cao, tăng bạch cầu, và tăng rõ rệt bạch cầu ái toan (đến 90%). Bệnh nhân có thể thấy đau ở thượng vị hoặc hạ sườn phải cùng các triệu chứng khác như đau đầu, chán ăn, nôn, đau cơ, nổi mẩn ngoài da và các phản ứng dị ứng khác. Hoàng đảm gầy mòn, và suy kiệt có thể xuất hiện ở bệnh nặng. Thiếu máu và tăng gamma globulin trong máu thường gặp; các xét nghiệm chức năng gan có thể biến đổi. Chẩn đoán sớm thường khó khăn trong giai đoạn bệnh cấp, do trứng sán không xuất hiện trong phân trước 3- 4 tháng. Giai đoạn mạn tiềm ẩn có thể diễn ra không triệu chứng hoặc biểu hiện bằng gan to và các dấu hiệu cấp khác. Giai đoạn tắc nghẽn mạn tính xuất hiện khi các ống mật ngoài gan bị chẹn, gây bệnh cảnh giống như viêm xơ đường mật, xơ gan do mật, hoặc sỏi ông mật chủ. Đôi khi sán trưởng thành di trú, gây tổn thương và triệu chứng ở các vị trí bên ngoài đường mật.

Chẩn đoán dựa trên việc phát hiện các trứng sán đặc trưng trong phân, có thể cần phải xét nghiệm nhiều lần. Đôi khi chẩn đoán chỉ có thể xác định bằng cách dẫn lưu dịch mật và xét nghiệm tìm trứng sán, và trong rất ít các trường hợp, sau khi sinh thiết gan hoặc phẫu thuật thăm dò. Thải trứng ngoại lai thoáng qua theo phân có thể xuất hiện do ăn phải gan bò hoặc cừu có chứa trứng sán. Tăng bạch cầu ái toan rất hay gặp. Thăm dò hình ảnh gan và chụp X quang đường mật có thể có ích. Các xét nghiệm huyết thanh học thường giúp ích trong chẩn đoán định hướng, đặc biệt trong giai đoạn cấp. Xét nghiệm ELISA có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc phát hiện cả kháng thể và kháng nguyên, nhưng phản ứng chéo có thể xảy ra với nhiễm sán máng. Điều trị có hiệu quả tỏ ra tương quan với giảm hiệu giá kháng thể. Xét nghiệm ELISA cho phân có nhiều hứa hẹn.

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy triclabendazol- một loại thuốc diệt fasciola cho gia súc- là thuốc điều trị lựa chọn. Hiện nay, thuốc chỉ được sử dụng cho người trong một số nghiên cứu; cần nhiều bằng chứng khẳng định hiệu quả của thuốc hơn nữa, cũng như liều dùng và tính an toàn. Trong một nghiên cứu gần đây, một liều 10 mg/kg duy nhất đạt tỷ lệ khỏi 80% mà không gây tác dụng phụ. Bithionol là thuốc điều trị thay thế; nhược điểm của thuốc này là liệu trình điều trị kéo dài (như trong sán lá phổi), tỷ lệ thất bại lên đến 50%, và hay có tác dụng phụ. Các thử nghiệm với albendazol đang được tiếp tục nhưng thuốc này cũng có tỷ lệ thất bại cao.

Các thông báo về praziquantel rất khác nhau; nói chung, thuốc không có tác dụng ngay cả khi sử dụng đến 7 ngày ở liều 25 mg/kg, ba lần /ngày cách 4- 6 giờ giữa các liều. Nếu triclabendazol, bithionol, hoặc praziquantel không có tác dụng, dehydroemetin hoặc emetin hydrochlorid với liều như trong điều trị áp xe gan có thể có tác dụng; cả hai thuốc đều có độc tính cao, nhưng dehydroemetin có thể ít độc hơn. Đối với bất kỳ thuốc nào trong nhóm này, sự phá hủy của sán đi cùng với việc giải phóng kháng nguyên có thể dẫn đến phản ứng ở những bệnh nhân tăng mẫn cảm.

Bithionol và dehydroemetin ở Hoa Kỳ chỉ do Phòng dược phẩm bệnh ký sinh trùng tại Trung tâm kiểm soát và phòng chống bệnh tật, Atlanta, Georgia (30333) cung cấp.

Ở những vùng dịch tễ, không nên ăn các loại rau mọc dưới nước ở dạng sống; rửa rau không phá hủy được các ấu trùng nang như nấu chín. Nước uống phải được đun sôi (1 phút) hoặc lọc.

NHIỄM SÁN LÁ GAN CLONORCHIS VÀ OPISTHORCHIS
(clonorchiasis và opisthorchiasis)

Nhiễm *Clonorchis sinensis*- sán lá gan Trung Quốc- lưu hành ở các vùng của Nhật Bản, Triều Tiên, Trung Quốc; Đài Loan, Đông Nam Á, và phần viễn đông của nước Nga. Trên 20 triệu người bị nhiễm bệnh. Nhiễm opisthorchis là do các loại sán thuộc giông opisthorchis gây nên, phần lớn là *O.felineus* (Trung, Đông, Nam Châu Âu; Đông Á; Đông Nam Á; Ấn Độ) hoặc *O.viverrini* (Thái Lan; Lào; Việt Nam). Về mặt lâm sàng và dịch tễ học, nhiễm opisthorchis và nhiễm clonorchis rất giống nhau.

Một số loài ốc bị nhiễm bệnh khi ăn phải trứng sán thải vào nước theo phân của người và súc vật. Các thể ấu trùng giải phóng khỏi ốc; xâm nhập vào cơ của hàng loạt các loài cá nước ngọt, và tạo thành kén như ấu trùng nang (metacecariae). Động vật hoang dại hoặc gia súc ăn cá- bao gồm cả chó, mèo và lợn- và người duy trì chu kỳ sống của sán. Người bị bệnh khi ăn các loại cá này ở dạng sống hoặc chưa nấu chín. Làm gỏi cá, hun khói hoặc phơi khô có thể không giết được các ấu trùng nang. Trong cơ thể người các cá thể sán ra khỏi kén trong tá tràng và di chuyển theo đường mật đến các nhánh đường mật cỡ vừa và nhỏ, nhưng cũng đi vào các đường mật lớn hơn và túi mật; phát triển và tồn tại ở đó cho đến hết đời (15- 25 năm), thải trứng theo mật. Về kích thước sán dài 7- 20 x 1,5- 3 mm. Trong giai đoạn bệnh mạn

xuất hiện dày đường mật tiến triển, xơ rìa đường mật, giãn đường mật; ứ mật và nhiễm trùng thứ phát. Xơ hóa nhẹ xuất hiện trong hệ thống tĩnh mạch cửa.

Phần lớn bệnh nhân chỉ có một vài con sán và không có triệu chứng. Trong số những bệnh nhân có triệu chứng, có 2 loại hội chứng cấp tính và mạn tính. Các triệu chứng cấp tính xuất hiện sau khi sán chưa trưởng thành đi vào đường mật và có thể kéo dài tới vài tuần. Các biểu hiện bao gồm mệt mỏi, sốt nhẹ, gan to, mềm, đau ở vùng gan hoặc thượng vị, nổi mẩn ngoài da, đau khớp, tăng bạch cầu, tăng bạch cầu ái toan, tăng alanin aminotransferase huyết thanh và hoàng đảm. Hội chứng cấp thường khó chẩn đoán, do trứng sán không xuất hiện trong phân trước 3- 4 tuần sau khi các triệu chứng khởi phát.

Trong giai đoạn mạn tính, các biểu hiện bao gồm mệt mỏi, chán ăn, đau thượng vị, ỉa chảy, sốt nhẹ kéo dài, đau hạ sườn phải thất thường, nhạy cảm đau vùng gan, và gan to tiến triển; các xét nghiệm chức năng gan bình thường trừ các ca bệnh nặng.

Các biến chứng bao gồm sỏi đường mật trong gan có khả năng dẫn đến viêm mủ đường mật tái phát, áp xe đường mật, hoặc viêm nội mạc các nhánh tĩnh mạch cửa. Mặc dù bắt đầu bằng các ổ tại chỗ, quá trình này dần dần có thể dẫn đến phá hủy nhu mô gan, xơ hóa, và xơ gan cùng hoàng đảm và cổ trướng ở một số bệnh nhân. Viêm túi mật mạn tính, sỏi mật, túi mật giãn và giảm chức năng có thể xuất hiện. Các con sán còn có thể di trú vào ống tụy, gây viêm tụy cấp hoặc sỏi tụy. Ung thư đường mật được thấy là có liên quan đến nhiễm sán clonorchis và opisthorchis kéo dài.

Chẩn đoán dựa trên việc tìm thấy các trứng sán đặc trưng trong phân (có thể cần xét nghiệm nhiều lần) hoặc dịch tá tràng (độ nhạy đạt gần 100%). Trong giai đoạn mạn, số lượng bạch cầu thay đổi theo tình trạng của bệnh; có thể có tăng bạch cầu ái toan. Trong bệnh nhiễm sán nặng, số lượng trứng trong một gram phân có thể không phản ánh số lượng sán thực nhiễm. Trong giai đoạn bệnh mạn tiến triển, (1) các xét nghiệm chức năng gan sẽ phản ánh tổn thương nhu mô; (2) CT và siêu âm có thể cho thấy tình trạng giãn lan toả các đường mật nhỏ trong gan trong khi các đường mật lớn trong và ngoài gan bình thường hoặc giãn rất nhẹ, và (3) chụp đường mật qua gan có thể cho thấy hệ thống đường mật bị chít hẹp và giãn xen kẽ, với hình ảnh sán là các bóng cản.

Trong số các xét nghiệm huyết thanh học đã được đánh giá, ELISA là phương pháp ưu tiên (độ nhạy 77%); tuy nhiên trừ khi sử dụng kháng thể đơn dòng đặc hiệu, phản ứng chéo thường gặp với nhiễm các loại sán lá và sán dây khác, lao và ung thư gan.

Thuốc điều trị lựa chọn là praziquantel. Với liều 25 mg/kg ba lần /ngày, trong 2 ngày (cách nhau 4- 6 giờ), tỷ lệ khỏi trên 95% có thể dự báo cho bệnh sán clonorchis. Điều trị một ngày có thể là đủ cho nhiễm sán opisthorchis. (Về các tác dụng phụ, xem Bệnh sán máng ở phần trên). Albendazol, ở liều 10 mg/kg hai lần/ngày trong 7 ngày,

tỏ ra ít hiệu quả hơn và cần điều trị kéo dài hơn mebendazol, ở liều 30 mg/kg trong 20- 30 ngày, đôi khi cũng có tác dụng.

Bệnh ít khi gây tử vong, nhưng bệnh nhân ở giai đoạn bệnh tiến triển và rối loạn chức năng gan dễ dàng mắc các bệnh khác. Tiên lượng tốt đối với bệnh nhẹ và vừa.

NHIỄM SÁN LÁ PHỔI (paragonimiasis)

Paragonimus westermani, loài sán lá phổi, thường gây bệnh cho người (khoảng 20 triệu) ở vùng Viễn Đông (tỷ lệ mắc ở Triều Tiên khoảng 4%); các ổ bệnh cũng được xác định ở Tây Phi, Nam và Đông Nam Á, các đảo Thái Bình Dương, Indonesia và New Guinea. Ngoài người, nhiều động vật ăn cỏ và động vật ăn tạp là các vật chủ (ổ bệnh cho sán trưởng thành kích thước 8- 16 x 4- 8 x 3- 5 mm). Khoảng hơn chục loài paragonimus khác cũng gây bệnh cho người ở Trung Quốc, Nhật Bản, Mexico, Trung và Nam Mỹ.

Trứng sán theo đờm hoặc phân ra môi trường gặp nước, nở sau 3- 6 tuần. Các mao ấu trùng (miracidia) giải phóng ra, xâm nhập và phát triển trong ốc. Các vĩ ấu trùng thoát ra khỏi ốc, xâm nhập và đóng kén thành ấu trùng nang trong các mô của các loài cua và tôm nước ngọt. Người nhiễm bệnh khi nuốt phải các ấu trùng nang khi ăn các loài giáp xác ở dạng sống, ăn gỏi, hoặc ở dạng tương, hoặc khi thức ăn, nước uống, dụng cụ đựng thức ăn hoặc tay bị nhiễm bẩn. Các ấu trùng nang ra khỏi kén trong ruột non và xâm nhập vào ổ bụng. Phần lớn ấu trùng sán di trú qua cơ hoành và xâm nhập vào nhu mô phổi ngoại vi; một vài ấu trùng di trú lạc vào não (khoảng 1% ca bệnh) hoặc một số vị trí khác.

Trong phổi, các cá thể sán bị bao bọc bởi tổ chức xơ và u hạt, tạo thành các kén đường kính tới 2cm. Tổn thương này, thường có lỗ mở vào phế quản,

có thể bị vỡ sau đó, dẫn đến việc ho ra trứng sán, máu và các tế bào viêm. Đôi khi, trứng sán còn có thể đi vào máu và gây các tổn thương lạc chỗ ở bất kỳ tổ chức nào. Giai đoạn tiền sinh sản trước khi trứng xuất hiện trong đờm là khoảng 6 tuần. P.szechuanensis ở Trung Quốc có khả năng di trú và tạo các nốt ở dưới da.

Trong nhiễm sán phổi, đa số người bệnh có số lượng sán ký sinh ít tới vừa và không có triệu chứng. Trong các trường hợp có triệu chứng, sốt nhẹ và ho khan xuất hiện ở thời kỳ đầu; tiếp đó, đau ngực là dấu hiệu thường gặp, và ho ra đờm đặc, đờm màu rỉ sắt, có dây máu hoặc ho ra máu nhẹ.

Sau giai đoạn tiến triển chậm, các biến chứng như viêm phế quản, giãn phế quản, viêm phế quản phổi; áp xe gan, xơ và dầy màng phổi hoặc tràn dịch màng phổi có thể xuất hiện.

Chỉ một số nhỏ bệnh nhân nhiễm sán trong não có biểu hiện bệnh cấp tính, thường là viêm màng não. Trong bệnh sán hệ thần kinh trung ương mạn tính, co giật, bệnh lý các dây thần kinh sọ não, viêm não màng não có thể xuất hiện; bệnh nhân có thể tử vong. Sán trong ổ bụng hoặc thành ruột có thể gây đau bụng, ỉa chảy hoặc ly, và một khối u có thể nắn được. Các nốt di trú dưới da (đường kính từ vài milimet đến vài centimet) xuất hiện trong khoảng 10% bệnh nhân nhiễm P.westermani và tới 60% số bệnh nhân nhiễm Paragonimus skrijabini.

Bệnh sán phổi được chẩn đoán trên cơ sở tìm thấy (1) các trứng đặc trưng trong đờm (đờm máu rỉ sắt hầu như là đặc hiệu), phân, nước rửa soi phế quản, bệnh phẩm sinh thiết hoặc dịch màng phổi; hoặc (2) các thể sán trưởng thành trong các nốt dưới da hoặc các bệnh phẩm phẫu thuật khác. Nếu không tìm thấy trứng sán sau nhiều xét nghiệm soi đờm trực tiếp, có thể phát hiện bằng xét nghiệm đờm 24 giờ xử lý bằng dung dịch natri hypochlorid kiềm đặc. Các xét nghiệm huyết thanh học máu và dịch não tủy (ELISA; độ nhạy 99%; độ đặc hiệu 97%; và immunoblot, độ nhạy 96% và độ đặc hiệu 99%), có thể thực hiện nhưng không phân biệt được nhiễm sán cấp tính hoặc trong quá khứ. Xét nghiệm phát hiện kháng nguyên tỏ ra có hứa hẹn. Tăng bạch cầu ái toan và tăng nhẹ số lượng bạch cầu thường gặp. Phim lồng ngực có thể cho thấy hình ảnh thâm nhiễm, xơ hóa, các nốt mờ, tổn thương hang, dầy màng phổi hoặc tràn dịch hoặc vôi hóa. Trên phim CT Scan các tổn thương tròn, tỷ trọng thấp (5- 15 mm) chứa dịch hoặc khí có thể thấy trong vùng phổi bị xẹp. Trong giai đoạn bệnh não cấp, phim CT Scan cho thấy tổn thương tăng tỷ trọng hình nhẫn đa ổ với vùng giảm tỷ trọng ở xung quanh.

Trong bệnh não mạn tính, chụp sọ đơn thuần thường cho thấy các tổn thương vôi hóa hình tròn hoặc ôvan, đôi khi có vùng giảm tỷ trọng bao quanh. Dịch não tủy có thể lờ đục hoặc lẫn máu, chứa nhiều bạch cầu ái toan. Điện não đồ hầu như luôn bất thường.

Nhiễm sán phổi cần được chẩn đoán phân biệt với lao mặc dù chỉ riêng hình ảnh X quang phổi không thể giúp cho phân biệt được. Do trứng sán phổi bị phá hủy khi nhuộm Ziehl- Neelsen để tìm vi khuẩn kháng toan (vi khuẩn lao) đầu tiên cần xét nghiệm đờm để tìm trứng. Sự có mặt của số lớn bạch cầu ái toan hoặc các tinh thể Charcot- Leyden trong đờm gợi ý sán phổi.

Trong sán phổi, paraziquantel là thuốc điều trị lựa chọn (25 mg/kg sau bữa ăn 3 lần/ ngày, trong 3 ngày, mỗi liều cách 4- 6 giờ) (Về các tác dụng phụ xin xem phần sán máng ở trên). Bithiotol là thuốc điều trị thay thế (30-50 mg/kg; cho cách này đủ 10- 15 liều (20- 30 ngày); liều hàng ngày phải chia làm 2 lần sáng và tối). Các tác dụng phụ hay gặp nhưng nói chung nhẹ và thoáng qua. Các triệu chứng tiêu hóa như ỉa chảy xuất hiện ở hầu hết bệnh nhân. Chức năng gan phải được xét nghiệm định kỳ. Ở Hoa Kỳ bithionol chỉ có ở Phòng dược phẩm ký sinh trùng, Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Atlanta GA 30333. Các kháng sinh có thể được chỉ định để điều trị nhiễm trùng phổi thứ phát. Tỷ lệ điều trị khỏi > 90% có thể dự đoán cho cả paraziquantel và bithionol. Tricalbendazol, một loại thuốc diệt sán fasciola dùng cho thú y, ở liều 5 mg/kg,một lần/ngày trong 3 ngày có thể sử dụng.

Trong giai đoạn cấp của nhiễm sán não, đặc biệt là viêm màng não, paraziquantel hoặc bithionol có tác dụng. Khi sán chết, phản ứng nặng tại chỗ có thể xuất hiện, vì vậy các corticosteroid cần được cho như trong nhiễm ấu trùng sán dây não. Trong giai đoạn mạn tính, cả phẫu thuật loại bỏ sán và điều trị thuốc đều có thể không hiệu quả trong việc giảm các triệu chứng thần kinh.

CÁC BỆNH NHIỄM SÁN DÂY

NHIỄM SÁN DÂY

(Xem thêm phần nhiễm ấu trùng sán lợn (cysticecus) và nhiễm ấu trùng sán echinococcus ở dưới)

Phân loại

Có sáu loại sán dây hay gây bệnh ở người. Các sán dây kích thước lớn là **Taenia saginata** (sán dây bò, dài tới 25 m), **Taenia solium** (sán dây lợn, 7m) và **Diphyllobothrium latum** (sán dây cá, 10m). Các sán dây kích thước nhỏ là **Hymenolepis nana** (loài sán tí hon, 25- 40 mm), **Hymenolepis diminuta** (sán dây của loài gặm nhấm, 20- 60 cm), và **Dipylidium canium** (sán dây chó, 10- 70 cm). Bốn trong sáu loài sán có mặt trên toàn thế giới; sán dây lợn và cá có phân bố hạn chế hơn. Người là vật chủ cuối cùng duy nhất của T.saginata và T.solium. Cấu tạo của sán dây trưởng thành bao gồm một đầu (scolex), cổ, và một chuỗi các đốt độc lập (proglottid) là nơi trứng hình thành trong các đốt trưởng thành. Đầu sán là bộ phận gắn kết của sán, thường nằm ở phần trên của ruột non.

Nhiễm nhiều sán là quy luật cho các sán nhỏ và có thể xuất hiện với D.latum; tuy nhiên, ít khi một người có trên 1 hoặc 2 con taeniae.

A. Sán dây bò

Nhiễm sán bò có mặt ở hầu hết các nước chăn nuôi bò nhưng lưu hành cao ở một số vùng viễn Đông, Trung và Đông Phi, và vùng Trung Á của Liên Xô cũ. Các đốt trưởng thành của *T.saginata* trong ruột người tự rời ra khỏi chuỗi và thải theo phân ra đất. Khi các đốt sán hoặc trứng bị động vật móng guốc ăn cỏ hoặc các loài bò nhà ăn phải, trứng nở và giải phóng ra phôi; đóng thành kén trong tổ chức cơ gọi là các ấu trùng sán (cysticerci). Người bị nhiễm bệnh khi ăn thịt bò sống hoặc nấu chưa chín chứa các ấu trùng sán còn sống - Cysticercus bovis. Trong ruột người, các ấu trùng sán phát triển thành sán trưởng thành.

B. Sán dây lợn

Loài sán này đặc biệt gặp nhiều ở Mexico, Châu Mỹ La Tinh, bán đảo Iberia, các nước Slavơ, Châu Phi, Đông Nam Á, Ấn Độ và Trung Quốc. Ở Hoa Kỳ và Canada, nhiễm sán lợn ở người ít gặp, thường chỉ ở những người nhiễm bệnh ở nước ngoài; nhiễm ấu trùng sán cysticercus ở lợn đực thường ít gặp. Bệnh không còn thấy ở Tây Bắc Châu Âu. Vòng đời của *T.solium* cũng giống như vòng đời của *T.saginata* ngoại trừ lợn ăn phân người có chứa các đốt sán và trứng, và trở thành vật chủ của giai đoạn ấu trùng. Người bị mắc bệnh khi ăn thịt lợn nấu chưa chín chứa *C.cellulosae* còn sống. Người còn là vật chủ trung gian khi bị nhiễm giai đoạn ấu trùng (xem nhiễm

cysticercus ở dưới) do tình cờ ăn phải trứng sán trong phân người; trứng có khả năng gây bệnh ngay. Lây nhiễm trứng có thể xuất hiện như tình trạng tự nhiễm (tay tới miệng), lây truyền trực tiếp từ người sang người, do ăn phải thức ăn và nước nhiễm trứng, hoặc (hiếm khi) trào ngược các đốt sán vào dạ dày.

C. Sán dây cá

Sán *D.latum* có mặt ở các vùng hồ ôn đới và cận cực ở nhiều nơi trên thế giới, bao gồm Bắc Âu, Canada, Alaska, ven biển Thái Bình Dương của Hoa Kỳ (bệnh có thể không còn tồn tại ở vùng Hồ Lớn), Nhật Bản, Đài Loan, Siberia, Manchuria, Australia, và Nam Nam Mỹ và Nam Châu Phi. Trứng sán theo phân người vào nước ngọt, đầu tiên bị các động vật giáp xác ăn, các động vật giáp xác này sau đó lại bị cá ăn; cả hai loài này đều là vật chủ trung gian. Người bị bệnh khi ăn cá nước lợ hoặc cá nước ngọt còn sống hoặc chưa nấu chín, kể cả cá hồi. Ngoài người, các vật chủ (ổ bệnh) còn bao gồm chó, gấu, và các súc vật ăn cá khác.

D. Sán dây tí hon

H.nana là loài sán đốt phổ biến nhất. Nhiễm *H.nana* có phân bố rộng, nhất là ở trẻ em, ở những vùng vệ sinh phân còn kém và các cơ sở tập trung khép kín trên toàn thế giới. Người là vật chủ cuối cùng của các dòng sán người; các dòng sán thích nghi với động vật gặm nhấm xuất hiện ở động vật gặm nhấm. Vòng đời của sán đặc biệt ở chỗ cả giai đoạn ấu trùng và giai đoạn trưởng thành đều có trong ruột người, quá trình tự nhiễm nội sinh có thể xuất hiện, và nói chung không có vật chủ trung gian. Sự lây truyền diễn ra khi nhiễm trứng trực tiếp từ người sang người (trứng sán có khả năng gây bệnh ngay) nhưng đôi khi liên quan đến các vật dụng, nước, hoặc thức ăn, hoặc do nuốt phải bọ chét hay bọ cánh cứng nhiễm ấu trùng sán. Nhiễm H.nana ở trẻ em thường tự khỏi khi trẻ lớn.

E. Sán dây của động vật gặm nhấm

Sán *H.diminuta* là loài ký sinh thường gặp của động vật gặm nhấm. Nhiều loài côn trùng (như bọ chét, chuột, bọ cánh cứng và gián) đóng vai trò vật chủ trung gian. Người- phần lớn là trẻ nhỏ - bị nhiễm bệnh do tình cờ nuốt phải các côn trùng nhiễm sán, thường là trong ngũ cốc hoặc các thực phẩm lưu trữ.

F. Sán dây chó

Nhiễm sán *D.caninum* thường xuất hiện ở trẻ nhỏ tiếp xúc gần với chó hoặc mèo nhiễm bệnh. Sự lây truyền xảy ra do nuốt phải các vật chủ trung gian nhiễm bệnh như bọ chét hoặc rận.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Các sán dây kích thước lớn

Nhiễm các sán dây lớn nói chung không triệu chứng. Đôi khi, các triệu chứng tiêu hóa không rõ ràng (như buồn nôn, ỉa chảy, đau bụng) và các triệu chứng toàn thân (như mệt mỏi, đói, chóng mặt) được cho là nhiễm sán. Nôn ra các đốt sán hoặc tắc ống mật, tắc ống tụy, hoặc viêm ruột thừa hiếm gặp.

Một số người (phần lớn là cư dân bán đảo Scandinavia) nhiễm sán dây cá có biểu hiện thiếu máu hồng cầu to đi kèm với giảm tiểu cầu và bạch cầu. Độ acid dịch vị bình thường. Thiếu máu là kết quả tranh giành B12 của sán với cơ thể vật chủ. Các dấu hiệu lâm sàng không khác biệt với thiếu máu ác tính và bao gồm viêm lưỡi, khó thở, tim đập nhanh, và các biểu hiện thần kinh (tê bì, rối loạn cảm giác, rối loạn thăng bằng, nghe kém và cảm giác không gian, sa sút trí tuệ).

2. Các sán dây kích thước nhỏ

Nhiễm sán nhẹ nói chung không có biểu hiện lâm sàng. Nhiễm sán nặng, nhất là H.nana, có thể gây ỉa chảy, đau bụng, chán ăn, nôn, gầy sút, và bứt rứt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Nhiễm sán dây bò hoặc lợn có thể được bệnh nhân tự phát hiện khi thấy có các đốt sán trong phân, quần áo hoặc chăn đệm. Để xác định loại sán, các đốt sán được ép phẳng giữa hai lam kính và soi hiển vi tìm các chi tiết cấu trúc hoặc phân biệt bằng phương pháp phân tích điện di men glucose phosphat isomerase. Trứng sán ít khi có trong phân, nhưng xét nghiệm bằng nilon hậu môn giống như trong chẩn đoán giun kim đôi khi có ích trong việc phát hiện trứng T.saginata. Tuy nhiên, trứng của các loài taenia trông giống nhau, không thể phân biệt được nếu không sử dụng các phương pháp đặc

chủng. Phát hiện các kháng nguyên đặc hiệu của taenia trong phân hiện đang được nghiên cứu có thể là phương pháp nhạy cảm nhất để xác định bệnh.

Sán dây cá được chẩn đoán khi tìm thấy các trứng sán có nắp đặc trưng trong phân; có thể cần xét nghiệm nhiều lần. Các đốt sán đôi khi thải ra ngoài, và cấu trúc bên trong của đốt cũng có giá trị chẩn đoán. Sự hiện diện của acid hydrochloric trong dịch vị giúp chẩn đoán phân biệt thiếu máu do sán với thiếu máu ác tính; trong cả hai trường hợp, test Schilling đều bất thường.

Nhiễm sán H.nana và H.diminuta được chẩn đoán khi tìm thấy các trứng đặc trưng trong phân; các đốt sán thường không tìm thấy. Nhiễm D. canium được chẩn đoán khi phát hiện các đốt sán (kích thước bằng hạt dưa hấu) trong phân hoặc sau khi chúng tự di chuyển ra ngoài hậu môn.

Hiện chưa có các xét nghiệm huyết thanh học cho các bệnh nhiễm sán dây; xét nghiệm ELISA phát hiện các kháng nguyên trong phân hiện đang được nghiên cứu.

Điều trị

A. Các biện pháp đặc hiệu

Mặc dù cả praziquantel và niclosamid là các thuốc điều trị lựa chọn cho phần lớn bệnh do sán dây, praziquantel có tác dụng hơn trong nhiễm sán H.nana, và một số tác giả cho rằng thuốc này có vẻ có hiệu quả hơn trong các bệnh sán taenia. Ở những vùng có bệnh cysticercus thần kinh, liều praziquantel 5 mg/kg hoặc cao hơn mang nguy cơ nhỏ gây hoạt hóa các tổn thương.

1. T.saginata và D.latum

Praziquantel liều duy nhất 10 mg/kg đạt tỷ lệ chữa khỏi khoảng 99%. Với liều này, các tác dụng phụ (xem phần sán máng ở trên) rất hiếm. Với liều duy nhất bốn viên (2g) niclosamid, tỷ lệ chữa khỏi trên 90% có thể dự đoán. Thuốc được uống vào buổi sáng, trước khi bệnh nhân ăn. Các viên thuốc phải được nhai kỹ và uống với nước. Có thể ăn sau đó 2 giờ. Niclosamid thường không gây tác dụng phụ.

Không dùng thuốc nhuận tràng trước và sau dùng thuốc với bất kỳ thuốc nào. Thiếu máu và các biểu hiện thần kinh trong nhiễm D.latum đáp ứng với vitamin B12 như trong điều trị thiếu máu ác tính.

2. T.solium

Lựa chọn thuốc và phương pháp điều trị như ở trên. Đối với cả hai loại thuốc, có thể cần cho nhuận tràng nhẹ 2- 3 giờ sau điều trị để nhanh chóng thải trừ các đốt sán ra khỏi ruột. Bệnh nhân cần được dặn dò về sự cần thiết của việc rửa tay và rửa vùng hậu môn kỹ lưỡng sau khi đi ngoài, và việc xử lý phân an toàn trong 4 ngày sau điều trị.

3. H.nana

Praziquantel, thuốc điều trị lựa chọn, có tỷ lệ chữa khỏi 95% với liều duy nhất 25 mg/kg. Niclosamid thuốc điều trị thay thế, có tỷ lệ chữa khỏi 75% khi cho liều như trên trong 5- 7 ngày; một số tác giả nhắc lại liệu trình trên sau 5 ngày.

4. H.diminuta và D.caninum

Điều trị bằng niclosamid hoặc praziquantel ở liều như đối với H.nana. Tỷ lệ chữa khỏi chưa được xác định.

B. Chăm sóc sau điều trị

Trong điều trị nhiễm các sán dây kích thước lớn, cá thể sán thường thải ra ngoài làm nhiều đoạn trong vòng 24- 48 giờ sau điều trị. Do các đốt sán thải ra nói chung không được thu nhặt và xác định đầu, điều trị coi như là khỏi nếu sau 3- 5 tháng không thấy có các đốt sán tái tạo xuất hiện lại. Nếu cần xác định khỏi bệnh ngay, cần tìm đầu sán trong phân sau điều trị; cần cho thuốc nhuận tràng 2 giờ sau điều trị, và thu thập phân trong 24 giờ. Để giúp cho việc xét nghiệm, giấy vệ sinh phải được loại riêng cẩn thận.

Phòng bệnh và tiên lượng

C.cellulosae bị diệt khi đun đến 65°C hoặc làm lạnh đến -20°C trong 12 giờ; C.bovis ở 56°C hoặc - 10° C trong 5 ngày. Trộn giấm hoặc chanh không đủ diệt ấu trùng sán. Do tiên lượng thường xấu trong bệnh nhiễm cysticercus não (xem ở dưới), nhiễm T.solium phải điều trị ngay lập tức.

BỆNH DO ẤU TRÙNG SÁN LỢN (cysticercus)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử phơi nhiễm với *Taenia solium* ở vùng dịch tễ; nhiễm sán ruột đồng thời hoặc trong quá khứ.

- Các cơn co giật hoặc các triệu chứng và dấu hiệu khác của tổn thương ổ choán chỗ trong hệ thần kinh trung ương.
- Các nốt dưới da hoặc trong cơ (5- 10 mm); các tổn thương vôi hóa trên phim X quang mô mềm.
- Các kén vôi hóa hoặc chưa vôi hóa trên phim chụp cắt lớp hoặc cộng hưởng từ; các xét nghiệm huyết thanh học dương tính.

Nhận định chung

Nhiễm ấu trùng sán lợn (cysticercus) ở người là bệnh nhiễm giai đoạn ấu trùng (cysticercus) của sán dây *T.solium* (xem ở trên). Tỷ lệ mắc tới 10% được phát hiện ở một số vùng dịch tễ.

Diễn biến tự nhiên của bệnh còn chưa được biết hết. Các ấu trùng sán hoàn thành sự phát triển trong vòng 2- 4 tháng sau khi ấu trùng xâm nhập và tồn tại nhiều tháng tới nhiều năm. Một số yếu tố kích thích các triệu chứng xuất hiện: đầu tiên, các ấu trùng sống trong các kén thành mỏng (kén nước) có tinh kháng nguyên thấp. Khi đáp ứng miễn dịch của vật chủ hoặc điều trị bằng thuốc dẫn đến việc kén chết dần, các kén có thể giãn rộng (kén keo) gây chèn ép cơ học, viêm và phù nề quanh kén, và (đôi khi) viêm mao mạch gây nhồi máu não nhỏ; tăng áp lực nội sọ và biến đổi dịch não tủy có thể xảy ra sau đó. Tiếp đó, khi kén thoái hóa trong thời gian 2- 7 năm, kén có thể tiêu đi hoặc thay thế bằng tổ chức hạt, vôi hóa, hoặc tổ chức xơ tồn dư. Các kén ở các giai đoạn phát triển khác nhau- hoạt động (còn sống), chuyển đổi, và không hoạt động (đã chết)- có thể cùng tồn tại trong một cơ quan. Mặc dù một số bệnh nhân có đáp ứng miễn dịch mạnh với ấu trùng sán, một số khác lại gần như không có phản ứng.

Vị trí của kén theo thứ tự thường gặp là hệ thần kinh trung ương, tổ chức dưới da và cơ vân, nhãn cầu, và hiếm hơn các tổ chức khác. Các kén đạt kích thước 5- 10 mm trong các mô mềm nhưng có thể lớn hơn (tới 5 cm) trong hệ thần kinh trung ương. Đầu sán sơ khai (protoscolex), với bốn giác hút và hàng móc, cuộn ở trong và gắn vào thành trong kén.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Nhiễm ấu trùng sán lợn ở hệ thần kinh

Nhiều bệnh nhân không có triệu chứng bệnh. Khi có biểu hiện, giai đoạn

ủ bệnh rất đa dạng (thường từ 1 đến 5 năm nhưng đôi khi ngắn hơn). Bệnh biểu hiện bằng các triệu chứng choán chỗ, phản ứng viêm hoặc tắc ống não và hệ thống não thất. Các dấu hiệu thần kinh rất thay đổi và không đặc hiệu, phần lớn phụ thuộc vào số lượng và vị trí của kén.

a. Giai đoạn xâm nhập cấp- đây là hiện tượng hiếm gặp, xuất hiện một thời gian ngắn sau khi nhiễm bệnh, do các ấu trùng sán xâm nhập đồng loạt cấp tính vào nhu mô não gây nên. Sốt, đau đầu, đau cơ, tăng đáng kể bạch cầu ái toan, và hôn mê có thể xuất hiện.

b. Kén nhu mô- các kén sán có thể tồn tại đơn lẻ hoặc nhiều, và có thể rải rác hoặc thành chùm. Các biểu hiện bao gồm động kinh (cục bộ hoặc toàn bộ), các dấu hiệu thần kinh khu trú, tăng áp lực nội sọ (đau đầu dữ dội, nôn, phù gai thị, mất thị giác), và rối loạn ý thức. Các cơn co giật thường không xuất hiện cho tới khi kén hoặc các kén bắt đầu bị chết.

c. Kén ở khoang dưới nhện và kén màng não- các kén kích thước từ nhỏ đến to thường nằm ở các rãnh vỏ não hoặc các khoang nền sọ. Màng nhện là màng nền sọ chủ yếu bị bệnh. Viêm dính màng nhện có thể dẫn đến não úng thủy do tắc, tăng áp lực nội sọ, tắc mạch não và thiếu máu cục bộ thoáng qua hoặc nhồi máu, và rối loạn chức năng thần kinh sọ não (thường là dây thần kinh thị giác).

d. Kén não thất có thể trôi tự do (thường đơn độc) trong các não thất hoặc ống thông của não hoặc có thể gắn vào thành não thất. Các kén này thường không có triệu chứng nhưng cũng có thể gây áp lực nội sọ do gây tắc từng lúc hoặc tắc toàn bộ.

e. Kén chùm là dạng bất thường hiếm gặp, có nhiều nhánh, không đóng kén, và không có đầu sán (scolex); chúng tạo thành từng đám không đồng đều kiểu chùm nho và có thể đạt tới đường kính trên 10 cm. Các kén chùm thường nằm trong các khoang não thất và khoang dưới màng nhện ở nền sọ, gây viêm dính màng nhện và não úng thủy do tắc.

f. Kén tủy sống có thể ở ngoài hoặc trong tủy, gây viêm màng nhện (viêm màng não, bệnh rễ thần kinh), hoặc các triệu chứng áp lực.

2. Nhiễm ấu trùng sán lợn ở mắt

Thường chỉ có một kén bơi tự do trong dịch kính hoặc dưới võng mạc. Các triệu chứng bao gồm đau quanh mắt, nhìn lóa, và nhìn mờ tiến triển. Các dấu hiệu lâm sàng có thể bao gồm xuất huyết và phù đĩa thị giác, bong võng mạc, viêm mống mắt- thể mi và viêm võng mạc- màng mạch. Chụp cộng

hưởng từ (không chụp cắt lớp) có thể giúp chẩn đoán; các xét nghiệm miễn dịch âm tính.

3. Nhiễm ấu trùng sán lợn ở dưới da và ở cơ vân

Dưới da và cơ vân- các kén dưới da biểu hiện như các nốt, có thể xuất hiện, xẹp đi và biến mất, và sau đó lại xuất hiện ở các chỗ khác ở những khoảng thời gian khác nhau. Các kén này thường không gây triệu chứng.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán nhiễm ấu trùng sán lợn (cysticercosis) thần kinh cần được xác định bằng việc tìm thấy ấu trùng sán trong lát cắt tổ chức bệnh phẩm sinh thiết da hoặc mô dưới da (không phải mô não). Bệnh nhân phải được thăm khám, sờ nắn kỹ tìm các nốt cỡ hạt đậu. Có thể chẩn đoán định hướng dựa trên các xét nghiệm sau đây.

1. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X quang cơ đơn thuần có thể phát hiện các tổn thương vôi hóa hình bầu dục hoặc thẳng (4- 10 x 2- 5 mm). Các tổn thương này thường rất nhiều, có khi lên tới vài trăm, và trục dài của kén hầu như bao giờ cũng nằm dọc theo chiều của các sợi cơ xung quanh. Phim sọ não đơn thuần có thể cho thấy một hoặc nhiều nốt vôi hóa trong não (thường 5- 10 mm; đôi khi 1- 2 mm nếu chỉ có đầu sán bị vôi hóa).

Các thăm dò sọ não có ích nhất là chẩn đoán hình ảnh chụp cắt lớp (CT Scan) và chụp cộng hưởng từ (MRI). Các hình ảnh kén nhu mô trên phim CT Scan bao gồm (1) các kén nước (các kén sống không chịu phản ứng miễn dịch của cơ thể chủ), là những vùng giảm tỷ trọng hình tròn không bắt chất cản quang hoặc bắt rất ít; (2) kén keo (các kén chết hoặc đang chết có phản ứng miễn dịch của cơ thể chủ), là những tổn thương giảm tỷ trọng hoặc đồng tỷ trọng có vùng phù nề bao quanh bắt chất cản quang hình nhẫn hoặc hình nốt; và (3) u hạt hoặc vôi hóa (các kén chết), thường có đường kính vài millimet nhưng kích thước rất đa dạng.

Có thể tìm thấy các dấu tăng áp lực nội sọ và phù não lan tỏa. Một loạt các hình ảnh hỗn hợp thường được tìm thấy do có nhiều giai đoạn phát triển khác nhau. So với CT Scan, MRI cho hình ảnh kén nước (đồng tỷ trọng, giống như dịch não tuỷ) và kén keo (tăng tỷ trọng) rõ nét hơn. Tuy nhiên CT Scan có ưu thế hơn trong phát hiện các tổn thương u hạt và vôi hóa, các biểu hiện thường gặp nhất của nhiễm kén sán cysticercus mà MRI có thể bỏ qua.

MRI đôi khi phát hiện các nốt đặc hiệu 2- 4 mm(protoscolex) trong dịch kén. Các kén trong não thất (đồng tỷ trọng) thường không thấy trên phim CT Scan thông thường mà cần có chất cản quang trong não thất. Nhiễm kén sán lợn cysticercosis tủy sống được phát hiện qua chụp CT Scan tuỷ hoặc MRI.

2. Các xét nghiệm miễn dịch

Xét nghiệm mới cố định điện di miễn dịch với huyết thanh có thể đạt độ đặc hiệu 100% và độ nhạy 95% (độ nhạy có xu hướng giảm nếu chỉ có một hoặc hai kén); trong khi ELISA có độ đặc hiệu 63% và độ nhạy 65%. Phản ứng chéo ELISA xảy ra với bệnh nang nước và nhiễm sán H.nana. Xét nghiệm dịch não tuỷ có độ nhạy 86% với phản ứng cố định miễn dịch và 62% với ELISA. Bệnh nhân chỉ có các tổn thương vôi hóa hoặc u hạt nói chung xét nghiệm huyết thanh học âm tính.

3. Các xét nghiệm khác

Dịch não tủy trong nhiễm kén sán lợn (cysticercosis) thần kinh phải được xét nghiệm tìm kháng thể IgM (bằng phương pháp ELISA) và IgG; dịch não tủy thường có protein tăng, glucose giảm, và phản ứng tế bào, chủ yếu bạch cầu lympho và bạch cầu ái toan; tăng bạch cầu ái toan trên 20% rất có giá trị cho chẩn đoán. Chọc dò tủy sống có chống chỉ định trong trường hợp tăng áp lực nội sọ. Điện não đồ có thể không bình thường. Mặc dù bệnh nhân thường không còn sán dây trong ruột, cần xem phân của cả bệnh nhân và người trong gia đình, mỗi người trong vài ngày, để tìm các đốt sán thải ra, và xét nghiệm tìm đốt và trứng sán.

Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt bao gồm u lao, u, bệnh nang nước, viêm mạch, các bệnh nhiễm nấm mạn tính, bệnh do toxoplasma, và các bệnh nhiễm ký sinh trùng khác, và giang mai thần kinh.

Điều trị

Điều trị nội khoa bằng albendazol (ưu tiên) hoặc praziquantel. Albendazol có hiệu quả hơn, và khi các corticosteroid được cho đồng thời, nồng độ albendazol trong máu tăng lên trong khi nồng độ praziquantel giảm xuống. Điều trị chống sán có hiệu quả nhất đối với các kén nhu mô; hiệu quả thấp hơn đối với các kén não thất, dưới màng nhện, hoặc kén chùm; và không có

hiệu quả và không cần thiết cho các kén u hạt hoặc vôi hóa. Một điều còn cần được xác định rõ ràng là điều trị thuốc chống sán có tốt hơn điều trị triệu chứng và chờ cho sán chết tự nhiên. Một số nhà lâm sàng chờ 3 tháng đối với một số bệnh nhân nhất định, xem các kén có tự mất đi khi không có điều trị không. Điều trị thuốc chống sán trong giai đoạn cấp của viêm não do ấu trùng cysticercus nếu có tăng áp lực nội sọ.

Điều trị phải được tiến hành trong bệnh viện. Trong vòng một tuần sau khi bắt đầu điều trị, các phản ứng viêm quanh các âu trùng bị chết có thể biểu hiện bằng hội chứng kích thích màng não, đau đầu (các thuốc giảm đau có thể có tác dụng với các triệu chứng nhẹ), nôn, sốt, rối loạn ý thức, và co giật; rối loạn nặng dẫn đến tử vong rất hiếm gặp. Hiện chưa có ý kiến thống nhất, nên điều trị steroid đồng thời để tránh hoặc làm giảm phản ứng này hay chỉ sử dụng thuốc khi các triệu chứng rõ rệt xuất hiện hoặc tăng lên. Ngay cả khi các steroid được cho trước, phản ứng viêm cũng có thể xuất hiện. Prednison 30 mg/ngày chia hai hoặc ba lần, cho 1- 2 ngày trước khi sử dụng thuốc chống sán và tiếp tục với liều giảm dần trong 14 ngày sau đó là một phương pháp điều trị. Phản ứng thường giảm trong 48- 72 giờ, nhưng tình trạng nặng tiếp diễn có thể đòi hỏi phải điều trị steroid liều cao hơn và mannitol. Cần cho thuốc chống co giật trong thời gian điều trị và có lẽ tiếp tục từ đó về sau.

Sau điều trị, đã có thông báo tỷ lệ khỏi là 50% (các kén biến mất, hết triệu chứng) cho cả albendazol và praziquantel. Trong số các bệnh nhân còn lại, nhiều người còn thấy các triệu chứng giảm, cả tăng áp lực nội sọ và co giật.

Cần thăm khám mắt cho bệnh nhân; nếu điều trị thuốc diệt sán khi có kén trong mắt hoặc tủy sống, các tổn thương vĩnh viễn có thể xuất hiện.

A. Điều trị bằng thuốc

1. Albendazol

Liều 15 mg/kg/ngày chia nhiều lần uống vào bữa ăn trong 8 ngày có hiệu quả như liệu trình 30 ngày trước đây. Nên uống albendazol vào bữa ăn có nhiều chất béo để tăng hấp thu.

2. Praziquantel

Cho 50 mg/kg/ngày chia ba lần, trong 15 ngày. Phenytoin, phenobarbital, và các thuốc corticosteroid khi điều trị đồng thời sẽ làm giảm nồng độ praziquantel trong máu; liều praziquantel cao hơn đã được thử nghiệm trong các trường hợp này.

B. Điều trị phẫu thuật

Điều trị phẫu thuật có hiệu quả trong việc loại bỏ các kén trong mắt, bể não và não thất, và nếu có thể các kén trong não, màng não, hoặc tủy sống. Khi có não úng thủy, cần phẫu thuật dẫn lưu, ngay cả khi các ấu trùng sán đã bị tiêu diệt.

Tiên lượng

Tỷ lệ tử vong trong nhiễm ấu trùng sán lợn ở hệ thần kinh không được điều trị vào khoảng 50%; thời gian sống tính từ khi khởi phát các triệu chứng dao động từ vài ngày đến nhiều năm. Điều trị thuốc làm giảm tỷ lệ tử vong xuống còn 5- 15%. Các biện pháp phẫu thuật nhằm giảm áp lực nội sọ cùng với việc sử dụng steroid nhằm giảm phù nề đã làm cho tiên lượng bệnh tốt hơn đối với những người điều trị thuốc không có hiệu quả.

BỆNH DO ẤU TRÙNG SÁN ECHINOCOCUS

(Bệnh nang sán)

Bệnh do ấu trùng sán echinococcus ở người là do sự ký sinh của giai đoạn ấu trùng của bốn loài echinococcus, trong đó quan trọng nhất là E.granulosus (bệnh nang túi) và *E.multilocularis* (bệnh nang chùm). Một số loài ít quan trọng gây đa nang là *E.vogeli* (bệnh đa nang) vá *E. oligarthrus*, cả hai đều phân bố ở Trung và Nam Mỹ. Nhiễm echinococcus là bệnh của súc vật, trong đó người là vật chủ trung gian cho giai đoạn ấu trùng của sán. Vật chủ cuối cùng là động vật ăn thịt (tất cả đều là họ Canidae, trừ sư tử) có sán dây trưởng thành trong ruột non; động vật ăn thịt nhiễm bệnh khi ăn phải thể ấu trùng trong mô của vật chủ trung gian. Các vật chủ trung gian, chủ yếu là động vật có vú ăn cỏ, cả người, bị nhiễm bệnh khi nuốt phải trứng sán thải theo phân của động vật ăn thịt. Giai đoạn ấu trùng được gọi là nang nước.

1. BỆNH NANG TÚI

(Bệnh nang đơn)

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử phơi nhiễm với chó liên quan đến đàn gia súc ở vùng có bệnh nang sán lưu hành.

- Khối u nang không có mạch máu trong gan, phổi hoặc hiếm hơn, trong xương, não, hoặc các cơ quan khác, phát hiện qua các thăm dò hình ảnh.
- Các triệu chứng và dấu hiệu của khối choán chỗ.
- Các xét nghiệm huyết thanh học dương tính.

Nhận định chung

Nhiễm E.granulosus ở người gặp nhiều ở phía Nam Nam Mỹ, ven biển Địa Trung Hải và Trung Đông, vùng Trung Á, và Đông Phi. Các ổ bệnh có ở Đông Âu, Nga, Australia, New Zealand, Ấn Độ, và Vương Quốc Anh; ở Bắc Mỹ, các ổ bệnh được thông báo từ miền Tây Hoa Kỳ, thung lũng Mississipi hạ, Alaska, và Tây Bắc Canada.

Dòng sán đồng cỏ- loại có độc tính cao đối với người- có chu kỳ lây truyền với chó là vật chủ cuối cùng, và cừu (thường xuyên nhất) cùng các động vật móng guốc và các vật nuôi khác là vật chủ trung gian. Tuy nhiên, dòng sán ở ngựa, lợn, và lạc đà có thể có khả năng gây bệnh rất thấp cho người hoặc hoàn toàn không có. Dòng sán hoang dại, hoặc sán phương Bắc, được duy trì ở sói và động vật móng guốc hoang dại (nai rừng, tuần lộc) ở Bắc Alaska, Canada, Scandinavia, và lục địa Âu- Á.

Người bị nhiễm bệnh khi tình cờ nuốt phải trứng sán thải theo phân chó. Các phôi sán giải phóng ra xâm nhập vào niêm mạc ruột, đi vào dòng tĩnh mạch cửa, và được mang đến gan, nơi chúng trở thành các nang sán (65% số nang). Một số ấu trùng đi tới phổi (25%) và phát triển thành nang sán ở phổi. Đôi khi, các nang hình thành trong não, xương, các cơ vận động, thận, lách, hoặc các tổ chức khác. Các nang sán dòng hoang dại có xu hướng khu trú ở phổi.

Vỏ nang có ba lớp: lớp mầm bên trong có các phần tử phôi sinh sản trong lòng nang, một lớp hỗ trợ ở giữa, và một lớp ngoài do tổ chức của vật chủ tạo thành. Trong gan, các nang có thể tăng kích thước lên 1- 30 mm theo đường kính mỗi năm và trở nên cực lớn, nhưng các triệu chứng nói chung không xuất hiện cho đến khi các nang đạt khoảng 10 cm.

Một số nang tự chết; một số khác có thể tồn tại không đổi trong nhiều năm. Một phần hoặc toàn bộ lớp bên trong của các nang trong gan và lách có thể bị vôi hóa nhưng không có nghĩa là nang đã chết.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nang sán trong gan có thể tồn tại không triệu chứng trong 10- 20 năm hoặc lâu hơn cho đến khi kích thước của nó đủ lớn để sờ nắn được hoặc trông thấy dưới dạng một khối sưng ở bụng, gây hiệu ứng chèn ép, hoặc (hiếm hơn), gây các triệu chứng liên quan tới thoát dịch hoặc vỡ nang sán. Các triệu chứng đau hạ sườn phải, buồn nôn, và nôn có thể xuất hiện. Hiệu ứng chèn ép có thể dẫn đến tắc mật, viêm đường mật bội nhiễm do vi khuẩn, xơ gan, và tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Nang sán vỡ đột ngột có thể dẫn đến sốc phản vệ và tử vong. Nếu dịch nang sán và các phần tử mầm sán thấm thoát từ từ, các biểu hiện dị ứng có thể xuất hiện, bao gồm cả tăng số bạch cầu ái toan. Nang sán có thể vỡ vào khoang ngực, ngoài tim hoặc vào tá tràng, đại tràng, hoặc các cơ quan tiết niệu vùng chậu. Các phần tử mầm sán tiếp đó có thể phát tán và phát triển thành vô số nang thứ phát. Sự rò rỉ dịch nang sán vào trong đường mật gây hội chứng lâm sàng đặc trưng với hoàng đảm, đau vùng gan, và nổi mẩn ngoài da.

Các nang trong phổi không gây triệu chứng cho đến khi bị rò rỉ dịch, đạt kích thước lớn làm tắc phế quản, gây xẹp thùy phổi; hoặc xâm lấn vào một phế quản và vỡ. Các nang trong não gây triệu chứng sớm hơn và có thể biểu hiện bằng co giật hoặc dấu hiệu tăng áp lực nội sọ. Các nang trong tủy xương hay mô xốp không có lớp vỏ từ tổ chức của vật chủ, hình dạng không đều, xâm lấn tổ chức xương, và có thể biểu hiện bằng cảm giác đau hoặc gẫy xương tự phát. Các xương hay bị nhiễm nang sán nhất là các đốt sống; nhiều bệnh nhân có tổ chức lồi ngoài màng cứng gây chèn ép tủy sống và liệt nửa người dưới. Do 20% số bệnh nhân có đồng thời nhiều nang, để chẩn đoán, mỗi bệnh nhân cần được thăm khám tìm nang sán trong gan, lách, thận, phổi, não, xương, da, lưỡi, dịch kính, và các tổ chức khác.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm và chụp cắt lớp điện toán là các xét nghiệm được dùng nhiều nhất để phát hiện khối nang trong gan. Sự hiện diện của các kén con trong lòng nang lớn hầu như có giá trị đặc hiệu; các kén con này, tuy nhiên, cần được phân biệt với các cục máu đông trong lòng các nang đơn thuần.

Khối nang còn có thể xác định bằng chụp cộng hưởng từ, chụp quét phóng xạ, hoặc chụp mạch (ít được sử dụng). Những điểm vôi hóa rải rác hoặc vỏ nang bị vôi hóa có thể tìm thấy trong gan hoặc lách. Phim X quang lồng

ngực, CT Scan và MRI có thể cho thấy các tổn thương trong phổi, nhưng hình ảnh vôi hóa vỏ nang ít gặp. Chụp cản quang hệ tiết niệu đường tĩnh mạch hoặc chụp cắt lớp phóng xạ xương có thể phát hiện nang sán ở các vị trí khác.

C. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm cố định miễn dịch, nếu có, là phương pháp lựa chọn (độ đặc hiệu 98% và độ nhạy 91%). Xét nghiệm vòng cung 5 cũng có giá trị chẩn đoán ngoại trừ các phản ứng chéo với nhiễm ấu trùng sán lợn T.solium. Một số xét nghiệm huyết thanh học khác (ELISA, ngưng kết hồng cầu gián tiếp và miễn dịch huỳnh quang) được sử dụng để sàng lọc, nhưng rất hay cho kết quả âm tính giả và dương tính giả. Những người đã được phẫu thuật lấy hết nang sán và những người mang nang sán đã chết có thể trở nên âm tính về mặt huyết thanh học. Test nội bì Casoni không còn được sử dụng do có độ đặc hiệu thấp.

Tăng bạch cầu ái toan ít gặp, trừ khi nang sán bị vỡ. Các xét nghiệm chức năng gan thường không biến đổi. Chẩn đoán chỉ có thể xác định bằng cách khám nghiệm bản chất của nang sau khi phẫu thuật cắt bỏ.

Hút dịch nang kén qua da với mục đích chẩn đoán và điều trị (bơm chất diệt mầm sán) cho đến thời gian gần đây vẫn bị chống chỉ định do có nguy cơ rò rỉ tại chỗ hút (các nang còn sống thường có áp lực cao), cùng với khả năng sốc phản vệ và phát tán bệnh. Một số tác giả gần đây thông báo tính an toàn và kết quả chọc hút qua da dưới siêu âm cùng với điều trị albendazol đường uống sau đó, nhưng số bệnh nhân điều trị theo phương pháp này còn ít và thời gian theo dõi còn ngắn.

Chẩn đoán phân biệt

Các nang sán trong gan không nhiễm khuẩn cần được phân biệt với các nang biểu mô đơn thuần; các nang nhiễm khuẩn phân biệt với áp xe do vi khuẩn và amip. Các nang sán ở vị trí bất kỳ có thể bị nhầm lẫn với một loạt u ác tính và lành tính và các nang khác. Trong phổi, nang sán có thể bị lẫn với lao hang. Các triệu chứng dị ứng xuất hiện khi nang bị rò rỉ có thể giống các triệu chứng trong các bệnh khác.

Điều trị và phòng ngừa

Điều trị triệt để bệnh nang sán vẫn còn dựa trên phẫu thuật cắt bỏ. Mặc dù vai trò điều trị của thuốc còn cần được xác định, thông tin về sự an toàn

và tác dụng lâu dài của albendazol ngày một nhiều. Quyết định lựa chọn giữa hai phương pháp điều trị phải dựa trên(1) tỷ lệ tử vong do phẫu thuật hiện nay (từ 2% trở xuống), các biến chứng sau phẫu thuật (10- 25%) và tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật (2- 25%); và(2) tỷ lệ khỏi sau điều trị albendazol 30-40%. Một cách tiếp cận là cho một liệu trình điều trị cho một số bệnh nhân không triệu chứng khi các nang sán còn nhỏ và không có nguy cơ vỡ. Nếu sau 6- 9 tháng, nang sán không mất đi hoặc chắc chắn đã chết, có thể phẫu thuật loại bỏ.

A. Điều trị phẫu thuật

Điều trị phẫu thuật các nang trong gan bao gồm một số vấn đề: loại bỏ hoàn toàn các thành phần lây nhiễm của nang, tránh chảy tràn các chất dịch của nang, lựa chọn chất diệt mầm sán để bơm vào nang, sửa chữa những chỗ thông giữa nang sán và đường mật (nếu có), điều chỉnh khoảng trống còn lại, và hạn chế các nguy cơ của phẫu thuật. Các biện pháp điều trị nang sán ở gan là cắt gan một phần, cắt bỏ quanh nang, và cắt bỏ nang. Điều trị phẫu thuật các nang phổi bao gồm bóc tách nang (kỹ thuật Barrett), cắt bỏ quanh nang, và cắt thùy phổi. Các dung dịch diệt mầm sán, bao gồm cetrimid (5%), muối ưu trương (20%), nitrat bạc (0,5%), cồn (70- 95%), và hypochlorit natri (3,75%), đã bị phê phán do có tính gây độc tiềm tàng trực tiếp hoặc gián tiếp (khoảng 20% số nang được cho là có ăn thông với đường mật). Để giảm nguy cơ tái phát do trào dịch nang, albendazol được sử dụng trước phẫu thuật (10 mg/kg/ngày chia hai lần) trong ít nhất 1 tháng, và trong 1 tháng sau phẫu thuật. Điều trị sau phẫu thuật bằng praziquantel hiện đang được đánh giá. Các nang trong xương được điều trị kết hợp nạo vét, rửa, bơm các chất diệt mầm sán, và điều trị thuốc.

B. Điều trị bằng thuốc

1. Albendazol

Albendazol được hấp thu tốt hơn mebendazol; điều đó cho phép sử dụng liều albendazol thấp hơn, nhưng chất chuyển hóa hoạt động sulfoxid của thuốc vẫn đạt tới nồng độ có tác dụng trong vỏ và dịch nang. Liệu trình điều trị hiện nay là bốn viên (800 mg), mỗi ngày chia làm nhiều lần cùng với thức ăn, trong 3 tháng và dài hơn nếu có bằng chứng đáp ứng. Bệnh nhân bị tái phát sau một liệu trình điều trị cần được nhắc lại một hoặc nhiều liệu trình. Trong số 253 bệnh nhân được điều trị trong nghiên cứu, kết quả đối với nang gan và nang phổi là: khỏi (33% và 40%), cải thiện (44% và 37%), không

thay đổi (21% và 22%) và xấu đi (2% và 1%). Trong một nghiên cứu khác, kết quả đối với 59 bệnh nhân có nang trong gan (<10 cm) theo dõi trong 3- 7 năm là: khỏi (41%), cải thiện (41%), không thay đổi (15%), xấu đi (không), và tái phát (hai trường hợp hoặc 3%). Các nang trong xương khó điều trị hơn, và có thể cần phải dùng thuốc tới một năm. Trong các liệu trình 3 tháng, các tác dụng phụ của thuốc bao gồm tăng men gan tạm thời ở mức độ thấp (17%), hạ bạch cầu tới 2900 µl (2%), một số ít các triệu chứng tiêu hóa (bao gồm cả đau ở vùng nang), chóng mặt hoặc đau đầu, rụng tóc, phát ban, và ngứa. Sốc phản vệ được thông báo một lần, và một vài trường hợp tăng bạch cầu ái toan, có lẽ liên quan đến rò rỉ dịch nang sán. Xét nghiệm chức năng gan và công thức máu cần được thực hiện hàng tuần. Albendazol có chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.

2. Mebendazol

Khi mebendazol được sử dụng ở liều cao trong vài tháng, ở một số bệnh nhân có hiện tượng nang sán thoái triển rõ rệt và có lẽ bị chết. Ở những bệnh nhân khác, các nang vẫn ổn định hoặc tiếp tục phát triển, và nếu được phẫu thuật, các nang này vẫn còn sống. Liều điều trị là 50 mg/kg/ngày chia ba lần trong 3 tháng; nhiều bệnh nhân cần điều trị nhắc lại. Thuốc được đưa vào cơ thể cùng với bữa ăn giầu chất béo. Nếu có thể, nên theo dõi nồng độ mebendazol; nồng độ trong máu trên 74 ng/ml, 1- 2 giờ sau khi uống thuốc có thể cần thiết để diệt mầm sán. Các tác dụng phụ đôi khi xuất hiện cùng với điều trị bao gồm ngứa, phát ban, rụng tóc, hạ bạch cầu tạm thời, kích thích dạ dày, đau cơ và xương, sốt, và đau cấp tính ở vùng nang; sáu trường hợp viêm cầu thận và ba trường hợp mất bạch cầu hạt (một tử vong) đã được thông báo.

3. Praziquantel

Praziquantel tiêu diệt các mầm sán trong lòng nang nhưng không ảnh hưởng đến lớp màng. Thuốc đang được đánh giá trong điều trị phối hợp với albendazol, cả trước và sau phẫu thuật để bảo vệ trong trường hợp chảy tràn dịch nang.

C. Phòng ngừa

Ở các vùng dịch tễ, phòng ngừa bằng điều trị dự phòng cho chó nuôi bằng praziquantel 5 mg/kg mỗi tháng một lần để loại trừ sán dây trưởng thành và bằng giáo dục sức khỏe để ngăn ngừa việc cho chó ăn nội tạng của các con vật.

Tiên lượng

Phần lớn các nang trong gan và phổi có thể loại bỏ bằng phẫu thuật mà không gặp khó khăn, nhưng ở những bệnh nhân có nang ở những vị trí khó tiếp cận, tiên lượng khó khăn hơn. Tiên lượng luôn nghiêm trọng nếu có sự thấm trào dịch nang và sự phát triển của các nang thứ phát. Khoảng 15% số bệnh nhân không được điều trị cuối cùng sẽ chết vì bệnh hoặc các biến chứng của bệnh.

2. BỆNH NANG CHÙM

(Bệnh nang đa ổ)

Bệnh nang chùm là bệnh nhiễm giai đoạn ấu trùng của sán *E.chinococcus multilocularis*, chỉ phân bố ở Bắc bán cầu. Vòng đời của sán bao gồm cáo là vật chủ cuối cùng và các động vật gặm nhấm kích thước nhỏ là vật chủ trung gian. Chó nhà và mèo nhà cũng có thể bị nhiễm sán trưởng thành khi ăn các động vật gặm nhấm hoang dại.

Người nhiễm bệnh khi vô tình nuốt phải trứng sán trong phân cáo hoặc chó. Bệnh nang chùm ở người được thông báo từ một số vùng Trung Âu, hầu hết các vùng Siberia, Bắc Nhật Bản, Tây Bắc Canada, và Tây Alaska.

Các thông báo gần đây cho thấy vùng phân bố bệnh ở cựu thế giới rộng hơn về phía Nam, tới Iran, Bắc Ấn Độ và Trung Quốc. Ngày càng có nhiều ca bệnh được thông báo từ vùng trung tâm của Bắc Mỹ (mười một bang của Hoa Kỳ và bốn tỉnh Canada). Vị trí tiên phát của các nang chùm là ở gan, nơi các nang phát triển tại chỗ hoặc di căn đến các tổ chức khác. Khối nang chứa ấu trùng có ranh giới không rõ rệt và tiến triển giống như ung thư; nang xâm lấn và tăng sinh không giới hạn bằng các chồi mọc ra bên ngoài từ màng mầm, tạo ra các nang nhỏ giống như các phế nang. Nhiễm bệnh ở phổi ít gặp, thường xuất hiện khi nang phát triển trực tiếp từ gan. Chụp X quang cho thấy gan to. có các vùng sáng đặc hiệu nằm rải rác có các vòng vôi hóa 2- 4 mm bao quanh. Các xét nghiệm huyết thanh học cũng giống như trong bệnh nang túi và không phân biệt được giữa các loài sán. Điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ cả khối ấu trùng nếu có thể thực hiện được, phối hợp với điều trị thuốc. 97% số bệnh nhân có khối nang không thể phẫu thuật được chết trong vòng 10 năm. Điều trị thuốc kéo dài (từ 5 năm tới suốt đời) bằng albendazol (ưu tiên) (800 mg/ngày chia nhiều lần) hoặc mebendazol (40 mg/

kg/ngày chia nhiều lần trong bữa ăn có nhiều chất béo); các thuốc này ức chế sự phát triển của mầm sán và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân, nhưng tổ chức ấu trùng sán không bị phá hủy hoàn toàn.

NHIỄM GIUN TRÒN

NHIỄM GIUN ANISAKIA

Nhiễm giun anisakia (Anisakiasis) là bệnh do các ấu trùng giun tròn anisakia xâm nhập vào thành dạ dày hoặc thành ruột gây nên. Trong thể cấp, bệnh có thể biểu hiện như bụng ngoại khoa; trong thể mạn tính, các triệu chứng nhẹ có thể kéo dài vài tuần cho tới vài năm.

Vật chủ cuối cùng của giun anisakia là các loại động vật có vú ở biển bao gồm cá voi, hải cẩu và cá heo. Trứng giun thải ra môi trường theo phân được các động vật giáp xác ăn vào; phát triển thành ấu trùng có khả năng gây bệnh cho mực, cá thu, cá mòi, cá tuyết, cá bơn cá đá, cá hồi, cá ngừ và các loại cá biển khác. Trong cơ thể cá, với tỷ lệ nhiễm bệnh có thể lên tới 80%, các ấu trùng giun đi vào các cơ và lây truyền từ cá sang cá theo dây chuyền thức ăn, cuối cùng gặp được động vật có vú ở biển và phát triển sang giai đoạn trưởng thành.

Người bị nhiễm bệnh khi nuốt phải các ấu trùng của giun trong cá biển hoặc mực khi ăn ở dạng sống, nấu chưa chín, muối, hoặc làm gỏi. Các ấu trùng giải phóng ra trong dạ dày, bám vào hoặc rúc một phần vào niêm mạc dạ dày hoặc ruột (thường ở ruột non, ít khi ở đại tràng), gây loét tại chỗ, phù nề, và hình thành các u hạt từ bạch cầu ưa acid; cuối cùng, các cá thể giun chết. Đôi khi ho và khạc giun ra ngoài hoặc giun xuyên thủng thành ruột, đi vào khoang bụng và di trú. Tuy nhiên, phần lớn ấu trùng có lẽ không trụ lại được trong đường tiêu hóa của người để gây bệnh và thải ra theo phân. Mặc dù các ấu trùng đôi khi phát triển đến giai đoạn trưởng thành, giun cái có khả năng sinh sản không thấy có ở người.

Nhiễm giun anisakia xuất hiện trên toàn thế giới, nhưng đại bộ phận các ca bệnh được thông báo từ Nhật Bản và Hà Lan, một vài ca ở Hoa Kỳ, Scandinavia, Chilê, và một số nước ăn cá khác. Các món ăn sống ở địa phương như sashimi ở Nhật Bản, gỏi cá mòi ở Hà Lan, và món seviche ở Châu Mỹ Latin là các cách truyền bệnh.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Đa số các trường hợp bệnh cấp là nhiễm anisakia dạ dày. Đôi khi, nhiễm bệnh cấp diễn biến thành mạn tính.

1. Nhiễm giun Anisakia ở dạ dày cấp

Trong vòng vài giờ kể từ khi nuốt phải ấu trùng giun, bệnh nhân có cảm giác buồn nôn, nôn và đau vùng thượng vị mỗi lúc một nặng. Các phản ứng dị ứng, bao gồm cả một vài trường hợp sốc phản vệ có thể xuất hiện, đau ngực và nôn ra máu hiếm gặp.

2. Nhiễm giun Anisakiasis ở ruột cấp tính

Trong vòng 1- 7 ngày, đau quặn xuất hiện ở phần bụng dưới, thường khu trú ở vùng hồi manh tràng, đi kèm với ỉa chảy, buồn nôn, nôn, trướng bụng lan tỏa, và sốt nhẹ.

3. Bệnh mạn tính

Trong vài tuần tới vài năm, các triệu chứng có thể tiếp diễn giống như loét dạ dày, viêm dạ dày, u dạ dày, tắc ruột, hoặc viêm ruột.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm phân có thể thấy máu vi thể nhưng không có trứng giun. Tăng nhẹ số lượng bạch cầu và bạch cầu ái toan có thể xuất hiện. Các xét nghiệm huyết thanh ELISA và RAST có thể có ích nhưng không tin cậy trong thể bệnh mạn.

C. Chẩn đoán hình ảnh và nội soi

Trong bệnh cấp tính, soi dạ dày được ưu tiên do đôi khi có thể nhìn thấy các ấu trùng và loại bỏ ra khỏi dạ dày. Chụp X quang dạ dày có thể thấy ổ loét khu trú có phù nề, thành dày nham nhở, giảm nhu động, và cứng nhắc. Kỹ thuật chụp cản quang đôi khi có thể cho hình ảnh ấu trùng dạng sợi dây. Chụp ruột non có thể thấy niêm mạc dầy và các đoạn co hẹp với khoảng giãn ở trên. Siêu âm các tổn thương dạ dày và ruột cũng có thể có ích.

Trong giai đoạn mạn tính, chụp X quang và soi dạ dày- nhưng không áp dụng cho ruột- có thể có ích. Chẩn đoán thường chỉ được xác định khi phẫu thuật ổ bụng và loại bỏ giun gây bệnh.

Phòng ngừa và điều trị

Phòng bệnh bằng cách tránh ăn mực hoặc cá biển còn sống hoặc chưa nấu chín, đặc biệt là cá hồi, cá đá, cá mòi và cá thu; nên loại bỏ sớm nội tạng cá. Các ấu trùng trong cá dưới dạng giun xoắn, hoặc cuộn chặt, không màu trong các ổ tròn 3 mm, hoặc các ấu trùng màu đỏ tía hoặc tăng sắc tố nằm tự do trong cơ hoặc nội tạng, rất khó nhìn. Các ấu trùng bị chết ở nhiệt độ khoảng 60°C hoặc làm lạnh đến -20°C trong 24 giờ (một số tác giả khuyên 7 ngày). Các biện pháp hun khói với nhiệt độ không lên đến 60°C ngâm trong giấm, và ướp muối, không tin cậy được.

Bệnh không có thuốc điều trị. Trừ khi các ấu trùng có thể loại bỏ bằng soi dạ dày hoặc đại tràng ống mềm, điều trị các tổn thương cấp tính và mạn tính chỉ giới hạn ở các biện pháp triệu chứng; các triệu chứng nói chung tiến triển trong 1- 2 tuần. Phẫu thuật lấy giun có thể cần thiết trong những trường hợp nặng.

NHIỄM GIUN ANGIOSTRONGYLUS

1. NHIỄM GIUN ANGIOSTRONGYLUS CANTONENSIS

(Viêm não- màng não tăng bạch cầu ái toan)

Angiostrongylus cantonensis, một loại giun tròn của chuột, là tác nhân gây viêm não- màng não tăng bạch cầu ái toan. Bệnh được thông báo từ Hawaii và các đảo Thái Bình Dương khác, Đông Nam Á, Nhật Bản, Trung Quốc, Đài Loan, Hồng Kông, Australia, Ai Cập, Madagascar, Nigeria, Bombay, CuBa, Puerto Rico, Bahamas, Brazil, và New Orleans.

Người bị nhiễm bệnh khi nuốt phải các ấu trùng gây bệnh trong các thức ăn chưa nấu- các loài ốc trung gian truyền bệnh (các loại sên) hoặc các vật chủ trung gian cơ giới đã ăn các loài ốc (cua, tôm, cá). Lá rau có nhiễm các loài ốc nhỏ hoặc nước nhớt thải của ốc cũng có thể là nguồn bệnh, kể cả ngón tay khi nhặt ốc và chuẩn bị ốc để nấu.Ốc nhiễm bệnh khi ăn phải các ấu trùng thải theo phân của chuột- vật chủ cuối cùng của giun.

Thời kỳ ủ bệnh của người kéo dài 1- 3 tuần. Ở các ấu trùng giun (0,5 x 0,025 mm) xâm nhập hệ thần kinh trung ương, và khi di trú gây ra các tổn thương nặng ở tổ chức não; khi giun chết phản ứng viêm tại chỗ xuất hiện.

Các biểu hiện lâm sàng thường gặp là các triệu chứng viêm não- màng não, bao gồm đau đầu dữ dội, sốt, cổ cứng, buồn nôn và nôn, và nhiều dấu hiệu thần kinh, đặc biệt là bệnh lý các dây thần kinh sọ não không đối xứng nhất thời. Các cá thể giun trong tủy sống có thể gây rối loạn cảm giác ở thân hoặc các chi, giun cũng được tìm thấy trong mắt.

Xét nghiệm dịch não tủy thường cho thấy tăng protein, tăng bạch cầu ái toan, đường bình thường. Đôi khi, có thể tìm thấy giun trong dịch não tủy. Tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi cùng với tăng nhẹ số lượng bạch cầu thường gặp. Trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh tật có một loại xét nghiệm huyết thanh học để chẩn đoán CT Scan và MRI có thể cho thấy tổn thương hệ thần kinh trung ương.

Chẩn đoán phân biệt bao gồm viêm màng não do lao, coccidioidium hoặc viêm màng não nước trong, giang mai; u lympho; giun gai, ấu trùng sán lợn, sán lá phổi, nhiễm echinococcus, và sán máng do Schistosoma japonicum.

Bệnh chưa có điều trị đặc hiệu; tuy nhiên, có thể điều trị thử bằng các thuốc levamisol, albendazol, thiabendazol (25 mg/kg, ba lần /ngày,trong 3 ngày); mebendazol (100 mg hai lần một ngày, trong 5 ngày), hoặc ivermectin. Theo lý thuyết, ấu trùng chết có thể làm các phản ứng viêm của hệ thần kinh trung ương nặng thêm. Điều trị triệu chứng bằng thuốc giảm đau và corticosteroid có thể cần thiết. Bệnh thường kéo dài vài tuần tới vài tháng, ấu trùng giun chết, và bệnh nhân khỏi tự phát, thường không có di chứng. Tuy nhiên, một số trường hợp tử vong đã được ghi nhận.

Phòng ngừa bệnh bằng kiểm soát đàn chuột; nấu ốc, tôm, cá và cua trong 3- 5 phút hoặc làm đông lạnh (- 15°C trong 24 giờ); và xem kỹ loại bỏ ốc bám trên rau trước khi ăn. Rửa rau không loại trừ hết được các ấu trùng trong nhớt ốc bám trên lá

2. NHIỄM GIUN ANGIOSTRONGYLUS COSTARIENSIS

Angiostrongylus costariensis gây viêm ruột non và đại tràng tăng bạch cầu ái toan ở người được tìm thấy ở Mexico, Trung Mỹ, Venezuela, Brazil, và Hoa Kỳ (Texas). Phân bố địa lý của loài giun này ở chuột (vật chủ cuối cùng) trải rộng từ phần Bắc Nam Mỹ tới Texas. Nhiễm bệnh xảy ra khi ăn phải các ấu trùng trong vật chủ trung gian (các loài sên) hoặc ăn phải thức ăn nhiễm nhớt ốc có chứa ấu trùng. Trong cơ thể người, các ấu trùng phát triển trong các mạch máu mạc treo, gây tắc mạch và hoại tử ruột. Trứng giun tắc trong

các mao mạch kích thích sự hình thành các u hạt ưa acid, gặp nhiều nhất ở ruột thừa nhưng cũng có thể ở đoạn cuối ruột non, manh tràng, phần đầu của đại tràng lên, và các hạch lympho tại chỗ. Các dấu hiệu lâm sàng bao gồm sốt, đau và nắn thấy một khối ở hố chậu phải, tăng số lượng bạch cầu và tăng bạch cầu ái toan. Các biến chứng ở ruột bao gồm tắc ruột bán phần hoặc tắc ruột toàn bộ, hoại tử ruột. Không có xét nghiệm huyết thanh cho bệnh; trứng và ấu trùng giun không thải ra theo phân. Bệnh thường biểu hiện như viêm ruột thừa cấp, và ruột thừa có thể thật sự bị viêm do giun. Khối trong ổ bụng có thể nhầm với khối u. Không có điều trị đặc hiệu cho bệnh; có thể điều trị thử bằng albendazol, thiabendazol, hoặc mebendazol. Điều trị phẫu thuật rất hay phải cần đến.

BỆNH GIUN ĐŨA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Giai đoạn bệnh phổi: ho thoảng qua, khó thở, thở rít, nổi mẩn ngoài da, tăng bạch cầu ái toan và thâm nhiễm phổi thoảng qua.
- Giai đoạn bệnh ở ruột: cảm giác khó chịu không rõ ràng ở thượng vị; đôi khi nôn, trướng bụng.
- Trứng giun trong phân, giun chui ra hậu môn, mũi, hoặc miệng.

Nhận định chung

Ascaris lumbricoides là loại ký sinh trùng đường ruột phổ biến nhất; ước tính trên thế giới có khoảng 1 tỷ người nhiễm giun đũa. Bệnh phân bố toàn cầu, với tần suất nhiễm cao ở những nơi điều kiện vệ sinh còn kém (bao gồm cả một số địa phương Đông Nam Hoa Kỳ) hoặc ở những nơi phân người được sử dụng để bón cho cây trồng. Nhiễm giun đũa chỉ xảy ra ở người, xuất hiện ở tất cả các nhóm tuổi. Tuy nhiên, nhiễm giun nặng thường chỉ thấy ở trẻ em, có thể làm giảm hấp thu chất đạm, chất béo, và D.xylose và giảm hoạt tính của lactat niêm mạc, dẫn đến chậm lớn.

Giun trưởng thành sống ở đoạn trên của ruột. Sau khi thụ tinh, giun cái sản sinh ra một lượng trứng lớn thải ra theo phân. Sự lây truyền không xảy ra trực tiếp từ người sang người, do trứng phải lưu lại trong đất trong 2- 3 tuần mới có khả năng gây bệnh. Sau đó, trứng có thể tồn tại nhiều năm. Sự lây nhiễm xảy ra khi nuốt phải các trứng đã phát triển trong thức ăn và

nước uống nhiễm phân. Trứng nở trong ruột non, giải phóng ra các ấu trùng chuyển động, xâm nhập thành ruột non và di chuyển tới tim phải qua các tiểu tĩnh mạch mạc treo và mạch bạch huyết mạc treo.

Từ tim, các ấu trùng đi vào phổi, chui qua thành phế nang, và di trú ngược theo hệ thống phế quản lên họng, xuống thực quản và vào lại ruột non. Trứng bắt đầu được sản sinh sau 60- 75 ngày kể từ khi ăn phải trứng gây bệnh. Giun trưởng thành (20- 40 cm x 3- 6 mm) sống được 1 năm hoặc lâu hơn.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Do có sự di trú và khả năng kích thích dị ứng, các ấu trùng trong phổi gây tổn thương mao mạch và phế nang, dẫn đến các biểu hiện sốt nhẹ, ho khan, đờm lẫn máu, thở khò khè, khó thở, và đau sau xương ức. Nổi mẩn ngoài da và ran trong phổi có thể xuất hiện. Đôi khi, ấu trùng di trú lạc vào não, thận, mắt, tủy sống, ... và có thể gây các triệu chứng liên quan đến các cơ quan này.

Số lượng nhỏ giun trưởng thành trong ruột thường không gây triệu chứng. Khi nhiễm giun nặng, các triệu chứng kiểu loét dạ dày- tá tràng hoặc cảm giác khó chịu ở bụng trước hoặc sau bữa ăn có thể xuất hiện. Giun trưởng thành cũng có thể di trú khi nhiễm bệnh nặng; có thể được khạc ra, nôn ra, hoặc chui ra từ mũi hay hậu môn. Giun còn có thể chui vào ống mật chủ, ống tụy, ruột thừa, túi thừa của ruột và các chỗ khác, gây viêm đường mật, viêm túi mật, áp xe gan do vi khuẩn, viêm tụy, hoặc hoàng đảm tắc mật. Trong các trường hợp nhiễm giun rất nặng, các búi giun có thể gây tắc ruột, xoắn ruột, lồng ruột, hoặc tử vong. Trong thương hàn, giun có thể xuyên thủng thành ruột bị mỏng. Một số ít các trường hợp áp xe phổi hoặc tắc thanh quản gây nghẹt thở đã được thông báo. Nhiễm số giun vừa phải đến rất lớn gây ra hiện tượng chậm lớn ở trẻ em. Điều trị trẻ em định kỳ bằng albendazol chữa các bệnh nhiễm giun đường ruột có tác dụng cải thiện dinh dưỡng cho trẻ.

B. Chẩn đoán hình ảnh

Trong thời kỳ di trú của ấu trùng, chụp X quang lồng ngực có thể thấy các tổn thương xâm nhiễm lan tỏa, không đối xứng, không rõ nét (hội chứng Löffler). Nhiễm giun ở ruột đôi khi được xác định tình cờ, khi chụp X quang

bụng (có hoặc không có barium) thấy có giun. Chẩn đoán giun trong đường mật có thể thực hiện qua chụp đường mật và tụy nội soi ngược dòng - một phương pháp có khả năng đẩy giun ra khỏi đường mật, và qua siêu âm. Trong tắc ruột, chụp bụng không chuẩn bị cho thấy các mức hơi và những hình của giun trong các quai ruột giãn; siêu âm cũng có thể cho thấy hình ảnh ruột giãn và khối giun.

C. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Trong giai đoạn nhiễm giun ở phổi, số bạch cầu ái toan có thể lên đến 30- 50% và duy trì ở mức cao trong khoảng một tháng; ấu trùng giun đôi khi tìm thấy trong đờm. Trong giai đoạn nhiễm giun ở ruột, chẩn đoán thường dựa trên việc tìm thấy các trứng đặc trưng trong phân. Đôi khi, giun trưởng thành tự chui ra ngoài qua trực tràng hoặc miệng, chỉ điểm cho tình trạng nhiễm giun tiềm tàng. Các xét nghiệm huyết thanh học không có tác dụng, bạch cầu ái toan trong máu không tăng.

Chẩn đoán phân biệt

Nhiễm giun đũa ở phổi có tăng bạch cầu ái toan cần được phân biệt với các căn nguyên ngoài giun sán (hen, hội chứng Löffler, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan, nhiễm nấm aspergillus phế quản- phổi dị ứng) và do giun sán (bệnh phổi tăng bạch cầu ái toan nhiệt đới, nhiễm giun toxocara , giun lươn, giun móc, sán lá phổi). Viêm tụy, viêm ruột thừa, viêm túi thừa do giun đũa cần được phân biệt với viêm các bộ phận này do các căn nguyên khác. Tình trạng đầy bụng sau khi ăn cần được phân biệt với loét tá tràng, thoát vị dạ dày, bệnh túi mật hoặc tụy.

Điều trị

Albendazol và pyrantel pamoat là các thuốc điều trị lựa chọn. Không một thuốc nào trong các thuốc dưới đây cần phải tẩy ruột trước và sau điều trị. Cần xét nghiệm lại phân sau hai tuần và điều trị lại bệnh nhân cho đến khi hết giun. Nhiễm giun đũa, giun móc, và giun tóc, thường đi kèm với nhau, có thể điều trị đồng thời bằng albendazol, mebendazol, hoặc oxantel-pyrantel pamoat.

Điều trị các thuốc tẩy giun có thể làm giun di chuyển trước khi chết.

Do các thuốc gây mê có thể kích thích giun tăng vận động, bệnh nhân nhiễm giun, cần được tẩy giun trước khi làm phẫu thuật theo hẹn. Phụ nữ mang thai cần được tẩy giun sau tam kỳ đầu.

Không nên điều trị thuốc trong giai đoạn di trú của ấu trùng. Trong tắc ruột do giun hoặc giun chui ống mật, có thể tránh phẫu thuật bằng cách hút dịch dạ dày qua ống thông mũi, sau đó bơm liều thuốc tẩy giun qua ống. Trong giun chui ống mật, lấy giun qua ống nội soi dưới siêu âm thường có hiệu quả; điều trị dung dịch albendazol hoặc piperazin bơm vào ống mật chủ tiếp nối bằng điều trị toàn thân cũng có tác dụng.

A. Albendazol

Trong nhiễm giun nhẹ, một liều duy nhất albendazol (400 mg) có tỷ lệ chữa khỏi trên 95%; tuy nhiên khi nhiễm bệnh nặng, cần chỉ định liệu trình điều trị 2- 3 ngày. Các tác dụng phụ ít xảy ra, kể cả giun chui lên mũi hoặc lên miệng. Albendazol có ở Hoa Kỳ, mặc dù chỉ định dùng cho tẩy giun không được thông qua. Không được dùng thuốc cho phụ nữ mang thai.

B. Pyrantel pamoat

Pyrantel pamoat liều uống duy nhất 10 mg gốc/kg (nhiều tối đa 1 g) có tỷ lệ chữa khỏi 85- 100%. Thuốc có thể uống trước hoặc sau bữa ăn. Các tác dụng phụ nhẹ và ít gặp bao gồm nôn, ỉa chảy, đau đầu, chóng mặt, và buồn ngủ.

C. Mebendazol

Mebendazol rất có tác dụng khi cho ở liều 100 mg hai lần/ngày trước hoặc sau bữa ăn, trong 3 ngày. Các tác dụng phụ ở đường tiêu hóa ít gặp. Không dùng thuốc cho phụ nữ có thai.

D. Piperazin

Liều piperazin (muối hexahydrat) là 75 mg/kg cân nặng (cao nhất 3,5 g) trong 2 ngày liên tiếp, uống trước hoặc sau bữa ăn sáng. Trong trường hợp nhiễm giun nặng cần điều trị liên tiếp trong 4 ngày hoặc liệu trình 2 ngày phải được nhắc lại sau 1 tuần. Các triệu chứng tiêu hóa và đau đầu đôi khi xuất hiện; các triệu chứng thần kinh trung ương (thất điều tạm thời và tái phát các cơn giật) hiếm gặp. Các triệu chứng dị ứng đã được thông báo khi sử dụng piperazin. Không nên dùng thuốc cho bệnh nhân suy gan hoặc suy thận; hoặc những bệnh nhân có tiền sử co giật, hoặc bệnh thần kinh mạn tính.

E. Levamisol

Levamisol có ở Hoa Kỳ, nhưng không được thông qua cho chỉ định tẩy giun, rất có hiệu quả ở liều uống duy nhất 150 mg. Các tác dụng phụ nhẹ và thoảng qua đôi khi xảy ra là buồn nôn, nôn, đau bụng, đau đầu và chóng mặt.

Tiên lượng

Do giun trưởng thành có thể di trú lạc chỗ và gây ra các biến chứng tất cả các trường hợp nhiễm giun cần được điều trị và loại trừ.

BỆNH ẤU TRÙNG DI TRÚ Ở DA

Bệnh ấu trùng di trú ở da, phân bố rộng rãi ở các vùng nhiệt đới, cận nhiệt đới, kể cả Đông Nam Hoa Kỳ, là do ấu trùng của các loại giun móc chó và mèo, *Ancylostoma braziliense* và *Ancylostoma caninum* gây ra. Một số loại giun móc của động vật khác, giun gai; và giun lươn đôi khi cũng là các căn nguyên gây bệnh. Đất cát ẩm ướt (như bờ biển, các đụn cát cho trẻ em chơi) nhiễm phân chó hoặc phân mèo thường là chỗ xảy ra nhiễm bệnh. Bệnh cũng được thông báo ở những người đi du lịch tới các bờ biển nhiệt đới, trong số đó có những người phát bệnh muộn tới vài tuần.

Tại chỗ ấu trùng xâm nhập, đặc biệt là ở tay hoặc chân, sau một thời gian khoảng vài trăm phút, xuất hiện các nốt sẩn ngứa màu đỏ. Sau 2 đến 3 ngày, các nốt mụn xuất hiện khi các ấu trùng di chuyển với tốc độ vài milimet mỗi ngày; ấu trùng nằm gần phía bờ trên của ban. Quá trình này có thể tiếp diễn trong nhiều tuần; các tổn thương có thể trở nên rất ngứa, biến thành phỏng nước, đóng vảy, hoặc nhiễm trùng thứ phát. Không được điều trị, các ấu trùng cuối cùng cũng chết và bị hấp thu.

Chẩn đoán dựa trên hình dạng đặc trưng của các tổn thương và biểu hiện tăng bạch cầu ái toan thường đi kèm theo. Sinh thiết thường không được chỉ định.

Các ca bệnh nhẹ thoáng qua có thể không cần tới điều trị. Trong các trường hợp nhẹ có thể bôi thiabendazol tại chỗ ba lần một ngày, trong 5 ngày hoặc lâu hơn dưới dạng kem mỡ 15%, có thể pha bằng cách nghiền viên 500 mg trộn với chất giữ ẩm. Trong các trường hợp nặng hơn, albendazol là thuốc lựa chọn (hiện đã có ở Hoa Kỳ) với liều 400 mg, 1- 2 lần một ngày, trong 3-5 ngày. Thuốc hầu như không có tác dụng phụ. Albendazol bôi da dưới dạng kem bột đang được đánh giá. Ivermectin (150- 200 μg/kg) uống liều duy nhất sẽ là thuốc thay thê có hiệu quản cao. Thuốc thay thế thứ ba, thiabendazol uống liều giống như trong bệnh giun lươn có các tác dụng phụ đáng kể ở khoảng một phần ba số bệnh nhân. Các tổn thương ngừng tiến triển và hết ngứa trong vòng 48 giờ. Các thuốc kháng histamin có hiệu quả trong việc giảm cảm giác ngứa; có thể cần bôi thuốc kháng sinh để chữa nhiễm trùng thứ phát.

BỆNH GIUN RỒNG

(Nhiễm giun Guinea, bệnh giun Dracunculus, draconus)

Bệnh giun rồng là bệnh nhiễm giun **Dracunculus medinensis** ở các tổ chức dưới da và mô đệm. Bệnh chỉ xuất hiện ở người và là căn nguyên gây tàn tật lớn. Từ khi Tổ chức y tế thế giới bắt đầu chương trình thanh toán bệnh này, số người mắc bệnh đã giảm 97%, từ trên 3 triệu người xuống còn 100 000. Các địa phương từng là vùng lưu hành của bệnh là tiểu lục địa Ấn Độ; Tây và Trung Phi phía trên đường xích đạo (Cameroon tới Mauritania, Uganda, và Nam Sudan); Ảrập Xêut, Iran , và Yemen. Gần như tất cả các ca bệnh còn lại là từ Châu Phi, trong đó 75% từ Sudan.

Tất cả các lứa tuổi đều có thể bị nhiễm bệnh, và tỷ lệ mắc có thể lên tới 60%.

Người nhiễm bệnh khi uống nước có các vật chủ trung gian truyền bệnh- các động vật giáp xác cyclops (động vật chân đốt, bọ chét nước).

Trong dạ dày, các ấu trùng thoát khỏi động vật giáp xác và trưởng thành trong tổ chức liên kết dưới da. Sau khi giao phối, giun đực chết và giun cái trưởng thành (60- 80 cm x 1,7- 2,0 mm) di chuyển đến bề mặt của cơ thể, đầu của giun vươn tới lớp biểu bì và tạo ra mụn nước; mụn nước này bị vỡ khi tiếp xúc với nước. Trong 2- 3 tuần, mỗi khi vết loét này tiếp xúc với nước, ông sinh dục của giun lại thải ra một số lượng lớn ấu trùng; các ấu trùng này lại được động vật chân đốt ăn vào. Phần lớn giun trưởng thành dần dần chui ra ngoài; một số chui sâu vào rồi tái xuất hiện; và một số khác chết trong tổ chức, phân rã, và có thể gây ra phản ứng viêm nặng. Nhiễm giun không kích thích sản sinh miễn dịch bảo vệ.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Thời kỳ ủ bệnh kéo dài 9- 14 tháng. Giun có thể ở một hay nhiều chỗ. Vài giờ trước khi đầu giun xuất hiện trên bề mặt da, tại điểm giun ra thường có các dấu hiệu như đỏ da tại chỗ, cảm giác rát, ngứa, và nhạy cảm đau. Biểu hiện dị ứng toàn thân có thể xuất hiện trong 24 giờ (ngứa, sốt, buồn nôn và nôn, khó thở, phù quanh hốc mắt, và nổi mẩn ngoài da). Sau khi nốt phỏng vỡ, vùng da xung quanh vết loét thường trở nên rắn, đỏ và nề. Do phần lớn các tổn thương xuất hiện ở cẳng chân hoặc bàn chân, bệnh nhân thường không đi lại và làm việc được trong vài ngày đến vài tháng. Các vết loét không nhiễm trùng khỏi trong 4- 6 tuần. Ít khi giun di trú đến các vị trí bất thường.

Nhiễm trùng thứ phát, kể cả uốn ván, rất hay gặp. Các áp xe lạnh, sâu có thể xuất hiện tại chỗ giun chết, không ra ngoài. Nhiễm trùng khớp cổ chân và khớp gối là các biến chứng thường gặp, gây biến dạng khớp.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Khi không nhìn thấy cá thể giun trưởng thành trong vết loét hoặc dưới da, chẩn đoán có thể được xác định bằng xét nghiệm tìm ấu trùng qua lam dịch vết loét. Nhúng vết loét vào nước lạnh sẽ kích thích âu trùng ra. Bạch cầu ái toan thường tăng. Xét nghiệm da và huyết thanh học không có tác dụng. Giun bị vôi hóa có thể phát hiện trên phim X quang.

Điều trị

Tất cả mọi người ở vùng dịch tễ phải được tiêm phòng tạo miễn dịch chủ động với uốn ván.

A. Các biện pháp chung

Bệnh nhân cần được nghỉ ngơi tại giường, nâng cao chi bị bệnh. Cần rửa vết loét, kiểm soát nhiễm trùng thứ phát bằng kháng sinh tại chỗ và thay băng hai lần một ngày.

B. Kéo giun bằng tay

Phương pháp cổ truyền kéo giun chui ra bằng cách cuộn giun vào một đoạn que nhỏ và kéo từ từ vài centimet mỗi ngày vẫn còn tác dụng, nhất là khi kết hợp với điều trị thuốc chống giun và vô trùng vết thương. Tiến trình kéo giun tỏ ra nhanh hơn nếu ngâm chi bị bệnh vào nước vài lần một ngày. Tuy nhiên, nếu giun bị đứt khi đang được kéo ra,nhiễm trùng thứ phát hầu như luôn xảy ra, dẫn đến viêm mô mềm, áp xe hóa, hoặc nhiễm trùng huyết.

C. Điều trị bằng thuốc chống giun

Metronidazol và thiabendazol đôi khi có tác dụng làm giảm các triệu chứng và rút ngắn thời gian bị bệnh (thúc đẩy quá trình tự chui ra của giun hoặc hỗ trợ việc kéo giun bằng tay). Các thuốc này có tác dụng chống viêm nhưng không tiêu diệt giun trưởng thành hoặc ấu trùng.

1. Metronidazol, 250 mg ba lần/ngày,trong 10 ngày, rất ít gây độc. (xem phần nhiễm amip).

2. Thiabendazol, 25 mg/kg, hai lần/ngày,trong 2- 3 ngày, sau bữa ăn, hay gây các tác dụng phụ, đôi khi nghiêm trọng (xem phần giun lươn ở dưới)

3. Mebendazol, 400- 800 mg/ngày,trong 6 ngày, có thể dùng thử.

D. Phẫu thuật lấy giun

Giun cái chưa chui ra ngoài có thể loại bỏ nguyên vẹn bằng phẫu thuật với gây tê tại chỗ nếu giun không gắn chặt trong các cân sâu hoặc quanh các gân.

Phòng ngừa và kiểm soát

Bệnh có thể phòng ngừa dễ dàng bằng cách chỉ sử dụng nước uống không lây nhiễm. Điều này có thể thực hiện được bằng cách (1) ngăn ngừa lây nhiễm các nguồn cung cấp nước cho cộng đồng bằng cách sử dụng các giếng khoan, bơm tay, bồn chứa nước hoặc xử lý các nguồn nước bằng temephos; hoặc (2) lọc nước qua màng (như mâng nilon kích thước lỗ 100 μm) hoặc đun sôi nước. Theo kết quả của chiến dịch do TCYTTG tổ chức, nhiễm dracunculus rất có khả năng bị loại trừ. Nhiễm dracunculus đã được kiểm soát tốt ở Pakistan, Ấn Độ và một vài nơi; bệnh còn cần được nỗ lực kiểm soát ở Yemen và một số nơi ở Châu Phi, nhất là ở Sudan. Từ khi chương trình loại trừ bệnh do TCYTTG hỗ trợ bắt đầu, số người nhiễm bệnh đã giảm khoảng 97%, từ trên 3 triệu xuống 100.000.

BỆNH GIUN KIM

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Ngứa hậu môn và âm hộ vào ban đêm, mất ngủ, bực dọc, bồn chồn.
- Các triệu chứng tiêu hóa không rõ rệt
- Trứng giun phát hiện qua xét nghiệm bằng cellulose; có thể quan sát được giun trên da quanh hậu môn hoặc trong phân.

Nhận định chung

Giun kim *Enterobius vermicularis* (8- 13 x 0,5 mm) phân bố trên toàn thế giới. Người là vật chủ duy nhất của giun, có thể mang từ vài con đến vài trăm con. Trẻ nhỏ bị bệnh phổ biến hơn người lớn, và nhiều trường hợp nhiễm bệnh xuất hiện trong gia đình và các cơ sở có trẻ nhỏ. Tỷ lệ mắc bệnh cao được ghi nhận ở những người đồng tính luyến ái nam, nhưng nhiễm giun kim không phải là bệnh cơ hội trong HIV. Một loài giun kim khác, Enterobius gregorii, được mô tả ở Anh.

Giun trưởng thành cư trú ở manh tràng và các vùng ruột lân cận, nằm bám lỏng lẻo vào niêm mạc. Các giun cái trưởng thành chui qua hậu môn tới vùng da quanh hậu môn và đẻ trứng với số lượng lớn. Trứng trở nên có khả năng lây nhiễm sau vài giờ và có thể sau đó lây truyền cho người khác hoặc tự lây lại nếu được mang tới miệng qua thức ăn, nước uống, đồ vật, hoặc tay bị nhiễm. Sau khi được nuốt vào, trứng nở trong tá tràng, và ấu trùng giun di trú xuống manh tràng. Nhiễm giun ngược dòng đôi khi xuất hiện, khi trứng nở trên da kế hậu môn, và ấu trùng di trú qua hậu môn vào đại tràng. Quá trình phát triển từ trứng nuốt vào cơ thể đến khi giun cái trưởng thành và đẻ trứng mất khoảng 3- 4 tuần. Trứng khả năng sống trong 2- 3 tuần sau khi ra khỏi cơ thể người. Thời gian sống của giun kéo dài 30- 45 ngày.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nhiều bệnh nhân không có biểu hiện bệnh. Triệu chứng thường gặp và quan trọng nhất là ngứa vùng hậu môn (nhất là về ban đêm), do giun cái hoặc trứng gây ra. Mất ngủ, bực dọc, đái dầm, và bồn chồn là các triệu chứng thường gặp, nhất là ở trẻ em. Nhiều triệu chứng tiêu hóa nhẹ cũng được coi là do giun kim gây ra, nhưng mối liên quan này khó có thể khẳng định. Về ban đêm, đôi khi có thể thấy giun ở gần hậu môn. Việc gãi vùng quanh hậu môn có thể gây xước da và viêm da. Người lớn đôi khi có cảm giác giun bò ở vùng hậu môn. Đôi khi, giun di trú- bao gồm cả di trú vào đường sinh dục của phụ nữ hoặc niệu đạo- gây nên viêm nhiễm vị trí ngoại lai (viêm âm hộ- âm đạo, viêm túi thừa ruột, viêm ruột thừa, viêm bàng quang) hoặc các phản ứng tạo u hạt (đại tràng, đường sinh dục, màng bụng, và một số nơi khác). Loét đại tràng và viêm đại tràng tăng bạch cầu ái toan đã được thông báo.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán dựa trên việc tìm thấy trứng giun trên da quanh hậu môn (trứng ít khi tìm thấy khi xét nghiệm phân). Phương pháp tin cậy nhất là dán một miếng băng cellulose mềm (như Scotch tape) vào vùng da quanh hậu môn, sau đó trải dải băng lên lam kính để soi hiển vi độ phóng đại thấp; toluen được dùng để làm trong lam. Ba xét nghiệm như vậy làm trong ba buổi sáng liên tiếp trước khi tắm hoặc đi ngoài sẽ xác định được chẩn đoán trong khoảng 90% số trường hợp. Trước khi loại trừ chẩn đoán, cần làm năm

đến bảy xét nghiệm như vậy. Xét nghiệm vùng quanh hậu môn về ban đêm hoặc xem phân đại thể có thể phát hiện ra giun trưởng thành; cần để giun này trong môi trường bảo quản, cồn, hoặc nước muối để xét nghiệm ở labô. Đôi khi có thể thấy giun khi soi hậu môn. Bạch cầu ái toan ít khi tăng.

Chẩn đoán phân biệt

Ngứa do giun kim cần được phân biệt với các loại ngứa tương tự do nhiễm nấm, dị ứng, trĩ, viêm trực tràng, nứt trực tràng, giun lươn, và các bệnh khác.

Điều trị

A. Các biện pháp chung

Bệnh nhân có triệu chứng cần được điều trị, và trong một số trường hợp tất cả các thành viên trong gia đình bệnh nhân phải được điều trị cùng một lúc, do mỗi ca bệnh có biểu hiện lâm sàng thường đi cùng với vài ca không triệu chứng. Tuy nhiên, nói chung không cần điều trị tất cả các ca không triệu chứng. Rửa kỹ tay với xà phòng và nước sau khi đi ngoài và rửa tay trước khi ăn rất quan trọng. Móng tay phải được cắt ngắn và giữ sạch sẽ, tránh gãi vùng quanh hậu môn. Giặt đồ trải giường thông thường cũng có tác dụng diệt trứng giun; một số tác giả khuyên giặt hàng ngày.

B. Các biện pháp đặc hiệu

Điều trị các thuốc sau đây cần được nhắc lại sau 2 và 4 tuần. Albendazol, mebendazol, và pyrantel pamoat là các thuốc lựa chọn, có thể uống trong bữa ăn hoặc vào thời gian bất kỳ. Không sử dụng albendazol và mebendazol cho phụ nữ có thai.

1. Albendazol có ở Hoa Kỳ mặc dù thuốc không được thông qua cho chỉ định điều trị giun kim. Albendazol có thể đạt tỷ lệ khỏi 100% khi cho liều duy nhất 400 mg. Đau bụng và ỉa chảy hiếm khi xảy ra.

2. Mebendazol liều duy nhất 100 mg cũng có hiệu quả cao. Cần nhai thuốc để đạt hiệu quả tốt nhất. Các tác dụng phụ ở đường tiêu hóa ít xảy ra.

3. Pyrantel pamoat có hiệu quả cao, với tỷ lệ chữa khỏi trên 95%. Thuốc được dùng ở liều 10 mg (gốc)/kg (cao nhất 1g). Các tác dụng phụ ít khi xảy ra bao gồm nôn, ỉa chảy, đau đầu, chóng mặt, và buồn ngủ. Ở Hoa Kỳ, pyrantel được bán tự do để bệnh nhân nhiễm giun kim tự điều trị.

4. Các thuốc khác piperazin, mặc dù có tác dụng, không được khuyên dùng do điều trị phải kéo dài 1 tuần. Thiabendazol không được khuyến cáo do hay gây các tác dụng phụ, đôi khi nghiêm trọng, có thể dẫn tới tử vong.

Tiên lượng

Mặc dù gây khó chịu, nhiễm giun kim là lành tính. Bệnh dễ điều trị khỏi bằng một trong vài thuốc có hiệu quả. Tái nhiễm bệnh thường gặp, nhất là ở trẻ em, do tiếp tục phơi nhiễm ngoài gia đình.

BỆNH GIUN CHỈ

Hơn 80 triệu người bị nhiễm giun chỉ hệ bạch huyết, một bệnh do ba loài giun chỉ *Wuchereria bancrofti, Brugia malayi,* hoặc *Brugia timori*, gây ra. *W.bancrofti* phân bổ rộng rãi ở vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới cả hai bán cầu, các đảo Thái Bình Dương, và lây truyền qua các loài muỗi *Culex, Aedes,* và *Anopheles, B.malayi* lây truyền qua các loài muỗi *Mansonia* và *Anopheles* ở Nam Ấn Độ, Srilanka, Đông Nam Á, Nam Trung Quốc, bờ biển phía Nam Trung Quốc và Hàn Quốc. *B.timori* có ở các đảo Đông Nam Indonesia.

Không có động vật nào được xác định là ổ bệnh cho W.bancrofti và B. timori; mèo, khỉ và các động vật khác có thể mang B.malayi. Muỗi nhiễm bệnh khi hút máu có ấu trùng giun chỉ (microfilaria); trong lần hút máu sau, chúng có thể truyền bệnh cho túc chủ nhạy cảm mới. Trong vài tháng, giun trưởng thành (giun cái 8-9 cm x 0,2- 0,3 mm) phát triển và cư ngụ ở trong hoặc gần các mạch bạch huyết bề mặt hoặc mạch bạch huyết sâu và các hạch bạch huyết và sản sinh ra một số lượng lớn các ấu trùng lưu hành trong máu; các ấu trùng có thể tìm thấy trong máu bắt đầu từ 6- 12 tháng sau khi nhiễm bệnh.

Các biến đổi tổ chức trong các mạch bạch huyết là do các phản ứng miễn dịch với giun chỉ đang phát triển và đã trưởng thành. Các ấu trùng sống nói chung không gây tổn thương, trừ bệnh phổi nhiệt đới tăng bạch cầu ái toan. Tuy nhiên, ấu trùng giun chỉ chết nhanh cũng gây biểu hiện lâm sàng, và áp xe có thể hình thành tại chỗ giun trưởng thành chết.

Bệnh giun dirofilaria do *Dirofilaria immitis*, một loại giun ở tim chó, đã được thông báo ở Hoa Kỳ, Nhật Bản và Australia. Bệnh biểu hiện bằng các nốt dưới da hoặc các tổn thương hình đồng xu đứng riêng lẻ kích thước 1- 2 cm ở ngoại vi phổi. Xét nghiệm huyết thanh học bệnh giun chỉ dương tính nhưng không có ấu trùng giun chỉ trong máu.

Các loại giun chỉ khác. Một số loài khác gây bệnh ở người *Mansonella perstans. Mansonella streptocerca*, và *Mansonella ozardi*- nhưng thường không gây các biểu hiện lớn.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Thời kỳ ủ bệnh thường kéo dài 8- 16 tháng ở những người đến vùng dịch tễ nhưng có thể dài hơn ở những người bản địa. Nhiều người không có triệu chứng, có hoặc không có ấu trùng giun chỉ ở trong máu.

1. Bệnh cấp tính

Các cơn sốt (sốt giun chỉ), có hoặc không có biểu hiện viêm mạch và hạch bạch huyết kèm theo, xuất hiện sau những khoảng thời gian không đều, và kéo dài trong vài ngày. Một dấu hiệu đặc trưng là viêm hạch lympho biểu hiện kiểu lan truyền ngược dòng từ hạch bị viêm. Khi bệnh tiến triển, viêm mào tinh hoàn và tinh hoàn, cũng như viêm mạch lympho vùng chậu, bụng, hoặc sau phúc mạc cũng có thể xuất hiện từng thời điểm. Sưng hạch lympho có thể tồn tại kéo dài. Ở những người du lịch đến vùng dịch tễ, các biểu hiện kiểu dị ứng (nổi mẩn, phát ban, tăng bạch cầu ái toan), và viêm mạch và hạch bạch huyết thường gặp nhiều hơn.

2. Bệnh mạn tính

Các hiện tượng tắc mạch xuất hiện do dòng chảy bạch huyết bị rối loạn; các biểu hiện này bao gồm ứ nước tinh hoàn, phù tinh hoàn, giãn mạch bạch huyết và chân voi, nhất là ở các chi, bộ phận sinh dục, và vú. Đái dưỡng chấp là kết quả của hiện tượng vỡ các mạch bạch huyết giãn rộng vào đường tiết niệu. Các biểu hiện ngoài phổi gặp ở một số bệnh nhân bao gồm sưng các hạch bạch huyết hoặc gan to hoặc lách to vừa phải.

3. Bệnh kín đáo

Một số bệnh nhân có thể bệnh kín đáo, không có các biểu hiện lâm sàng kinh điển và không có ấu trùng trong máu nhưng lại có trong các mô.

Trong bệnh lý phổi nhiệt đới tăng bạch cầu ái toan, ấu trùng của **W.bancrofli** hoặc **B.malayi** tập trung trong phổi nhưng không tìm thấy trong máu. Bệnh biểu hiện bằng các cơn ho hoặc khó thở về ban đêm, tăng bạch cầu ái toan, hiệu giá kháng thể với filaria và nồng độ IgE cao, các tổn thương kê lan tỏa hoặc tăng các nhánh huyết phế quản trên phim phổi (đôi khi), sốt, và đáp ứng với điều trị diethylcarbamazin (6 mg/kg/ngày,trong 21 ngày). Các đợt tái phát (ở 20% số bệnh nhân) cần được điều trị lại với liều lên tới 12mg/kg/ngày, trong thời gian tới 30 ngày. Nếu không được điều trị, bệnh nhân có thể tiến triển tới xơ phổi mạn tính.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán được xác định trên cơ sở tìm thấy ấu trúng trong máu. Ở người bản địa, hiếm gặp ấu trùng trong 2- 3 năm đầu, nhiều khi bệnh đang tiến triển, và lại trở nên hiếm gặp trong giai đoạn tắc nghẽn. Ở những người ngoài vùng dịch tễ, các phản ứng viêm có thể rất mạnh trong khi không thấy có ấu trùng. Ấu trùng của W.bancrofti được tìm thấy trong máu chủ yếu vào ban đêm (chu kỳ đêm từ 10 giờ tối đến 2 giờ sáng), trừ một dòng không có chu kỳ ở Nam Thái Bình Dương. Ấu trùng của B. malayi thường có chu kỳ đêm nhưng ở Đông Nam Á có thể có mặt cả ngày và tăng nhẹ vào ban đêm. Các mẫu máu có chống đông được thu thập vào các thời điểm liên quan đến tính chu kỳ của chủng địa phương. Các mẫu máu có thể giữ ở nhiệt độ phòng cho đến khi xét nghiệm vào buổi sáng bằng phương pháp lam ướt tìm ấu trùng di động, và nhuộm Giemsa- giọt đặc để tăng độ nhạy và giọt đàn để tìm cấu trúc đặc trưng. Có thể sử dụng chất bảo quản xà phòng formalin-anion. Nếu các xét nghiệm này âm tính , các bệnh phẩm máu phải cô đặc bằng phương pháp Knott hoặc kỹ thuật lọc màng. Nếu tất cả các xét nghiệm âm tính, uống diethylcarbamazin 50 mg thường dẫn đến xét nghiệm máu dương tính (trong vòng vài phút đến một giờ) hoặc một phản ứng toàn thân (ngứa, ban sẩn, đau cơ). Nếu âm tính, nhắc lại với liều 200 mg. Nếu bệnh giun chỉ onchocera hoặc giun chỉ loa loa có thể có, cần rất thận trọng khi tiến hành test này.

Các xét nghiệm huyết thanh học có thể giúp ích trong chẩn đoán sàng lọc, nhưng phản ứng dương tính giả (các bệnh giun chỉ và nhiễm giun sán khác) và âm tính giả có xảy ra. Hiệu giá ngưng kết hồng cầu gián tiếp 1: 128 phối hợp với một hiệu giá lên bông Bentoni 1:5 được coi là hiệu giá nhỏ nhất có ý nghĩa. Hiện đã có các xét nghiệm ELISA IgG và IgE. Số lượng bạch cầu ái toan có thể tăng. Xét nghiệm tìm kháng nguyên ở trong máu, hiện đang còn trong giai đoạn nghiên cứu, có thể có ích trong chẩn đoán (xét nghiệm các bệnh phẩm máu lấy vào ban ngày và phát hiện một số trường hợp nhiễm giun không có ấu trùng trong máu) và trong theo dõi hiệu quả điều trị. Để chẩn đoán phân biệt, các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hệ bạch huyết như chụp cản quang (có nguy cơ gây tổn thương mạch bạch huyết) và quét đồng vị phóng xạ có thể có tác dụng. Do các con giun trưởng thành có thể phát hiện được trên siêu âm, phương pháp này có thể sử dụng cho những bệnh nhân không có ấu trùng trong máu.

Điều trị, phòng bệnh và tiên lượng

Diethylcarbamazin, thuốc điều trị lựa chọn, tiêu diệt nhanh ấu trùng trong máu, nhưng có tác dụng diệt rất chậm hoặc chỉ gây tổn thương cho giun trưởng thành. Để điều trị khỏi có thể cần tới vài liệu trình điều trị 3 tuần (2mg/kg,ba lần/ngày sau bữa ăn, bắt đầu từ liều thấp, tăng dần trong 3- 4 ngày). Ở liều này thuốc ít gây tác dụng độc trực tiếp. Mặc dù vậy, các phản ứng miễn dịch do ấu trùng và giun trưởng thành chết rất hay gặp-nặng hơn ở giun brugia so với bancrofti. Các phản ứng có tính tại chỗ (viêm hạch, áp xe, loét) và toàn thân (sốt, đau đầu, đau cơ, chóng mặt, mệt mỏi, và các phản ứng dị ứng khác). Các thuốc hạ nhiệt và giảm đau có thể có tác dụng. Ở những vùng có cả bệnh giun chỉ onchocerca và loa loa cần rất thận trọng khi điều trị để tránh các phản ứng nặng do microfilaria của các loại giun này chết gây nên. Diethylcarbamazin còn được sử dụng rộng rãi trong các chương trình điều trị đại trà và đang được đánh giá để sử dụng trong dự phòng. Ở Hoa Kỳ, thuốc do nhà sản xuất Lederle laboratories, 914- 735-5000 phân phối.

Trong các đợt viêm cấp, hiện còn chưa có ý kiến thống nhất xem có nên điều trị cho bệnh nhân và điều trị thuốc có cắt ngắn đợt viêm. Các biện pháp toàn thân bao gồm nghỉ ngơi tại giường, kháng sinh chống bội nhiễm, sử dụng tất đàn hồi và băng ép chi bị phù, và băng treo trong trường hợp viêm tinh hoàn và viêm mào tinh hoàn.

Ứ nước tinh hoàn nhẹ có thể cải thiện bằng các thuốc gây xơ tiêm tại chỗ, hoặc chỉ định phẫu thuật. Để điều trị phù chân voi, có thể sử dụng các thủ thuật nối mạch bạch huyết và tĩnh mạch, kết hợp với việc loại bỏ mô mỡ và mô xơ thừa dưới da, dẫn lưu tư thế, và vật lý trị liệu.

Ivermectin, một thuốc diệt ấu trùng vẫn còn đang được đánh giá ở liều duy nhất 200- 400 μg/kg, nhắc lại sau 6 tháng. Diethylcarbamazin vẫn cần thiết để diệt giun trưởng thành là nguyên nhân gây các biểu hiện bệnh lý của nhiễm giun chỉ. Cả hai thuốc tỏ ra có hiệu quả như nhau trong việc giảm lượng ấu trùng; các tác dụng phụ nhẹ (đau cơ, đau đầu, sốt) của hai thuốc giống nhau trong một số nghiên cứu, nhưng nhẹ hơn đối với ivermectin trong một số nghiên cứu khác. Ivermectin kết hợp với albendazol hiện đang được thử nghiệm và được coi là tốt hơn ivermectin đơn độc.

Tiên lượng đối với các ca nhẹ và được điều trị sớm (bao gồm ứ bạch huyết nhẹ, đái dưỡng chấp, ứ nước tinh hoàn nhẹ) là tốt, nhưng trong bệnh tiến triển, tiên lượng xấu.

BỆNH GIUN GNATHOSTOMA

Bệnh giun gnathostoma, phần lớn do ấu trùng giun tròn *Gnathostoma spinigerum* gây ra, ít khi có căn nguyên là các loại gnathostoma khác. Bệnh gặp nhiều nhất ở Thái Lan và Nhật Bản, nhưng cũng được thông báo ở Đông Nam Á, Trung Quốc, Ấn Độ, Mexico, Ecuador, Israel, và Đông Phi. Ở Hoa Kỳ, mặc dù G.spinigerum đôi khi được tìm thấy ở chồn, bệnh chưa gặp ở người. Trứng giun thải theo phân của vật chủ cuối cùng là chó và mèo hoang và nuôi trong nhà, có khả năng lây nhiễm cho động vật chân đốt (bọ chét nước). Các vật chủ thứ phát ăn các động vật chân đốt này và các ấu trùng giun tạo kén trong các mô của các vật chủ này; người bị nhiễm bệnh khi nuốt phải các ấu trùng trong các thức ăn còn sống, ướp muối hoặc nấu chưa chín từ cá nước ngọt, gà hoặc một loại chim khác, ếch, hoặc lợn. Sự nhiễm bệnh cũng xảy ra khi nuốt phải các động vật chân đốt trong nước.

Trong vòng 24- 48 giờ, ấu trùng xâm nhập qua thành ruột có thể gây đau cấp tính vùng thượng vị, nôn, nổi mẩn ngoài da, và tăng bạch cầu ái toan. Sau đó giun di trú đến mô dưới da và các mô khác nhưng không trưởng thành được. Biểu hiện thường gặp nhất là tổn thương phù và ngứa dưới da, kích thước tới 25 cm, đôi khi đi kèm với cảm giác đau nhói. Trong thời gian vài tuần tới vài năm, khối phù này có thể tồn tại ở một chỗ trong vài ngày hoặc vài tuần, hoặc di chuyển không ngừng. Đôi khi có thể nhìn thấy giun ở dưới da.

Các phủ tạng và mắt cũng có thể bị xâm nhập. Các biến chứng như tràn khí màng phổi tự phát, rỉ bạch huyết, nôn ra máu, đái máu, ho ra máu, ho từng cơn, và phù họng kèm khó thở đã được thông báo. Giun xâm nhập vào não có thể dẫn đến viêm não- màng não tăng bạch cầu ái toan hoặc xuất huyết dưới nhện. Giun xâm nhập vào tủy sống có thể dẫn đến viêm tuỷ hoặc bệnh lý rễ thần kinh.

Chẩn đoán cuối cùng đôi khi chỉ xác định được qua phẫu thuật lấy giun nếu giun xuất hiện gần bề mặt da. Tăng cao bạch cầu ái toan thường gặp, trừ những trường hợp giun nằm trong hệ thần kinh trung ương. Chẩn đoán huyết thanh học bằng phương pháp cố định miễn dịch (immunoblot) hoặc ELISA tỏ ra có triển vọng. Các test da và xét nghiệm huyết thanh học khác là không tin cậy.

Điều trị bằng albendazol có thể có hiệu quả. Trong số các ca bệnh được chẩn đoán định hướng, 94 trên 100 người có biểu hiện khỏi bệnh sau một

liệu trình điều trị mỗi ngày 400 mg hoặc 800 mg (chia nhiều liều) trong 21 ngày. Ấu trùng chết dần trong 1- 2 tuần. Ivermectin được thông báo có hiệu quả ở động vật. Điều trị prednisolon từng đợt có tác dụng giảm tạm thời các triệu chứng.

BỆNH GIUN MÓC

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

Các biểu hiện sớm (thường không được phát hiện)

- Viêm da: phát ban sần phỏng, đỏ và ngứa tại chỗ ấu trùng xâm nhập.
- Ấu trùng di trú trong phổi: các đợt ho, khó thở kiểu hen, sốt, đờm dày máu, tăng bạch cầu ái toan.

Các biểu hiện muộn

- Các triệu chứng tiêu hóa: chán ăn, ỉa chảy, cảm giác khó chịu trong bụng.
- Thiếu máu (thiếu sắt): mệt mỏi, da xanh, khó thở khi gắng sức, biến dạng móng tay, suy tim.
- Các trứng đặc trưng và máu vi thể trong phân.

Nhận định chung

Nhiễm giun móc, phân bố rộng rãi ở các vùng ẩm ướt nhiệt đới và cận nhiệt đới và gặp lẻ tẻ ở Đông Nam Hoa Kỳ, là do *Ancylostoma duodenale* và *Necator americanus* gây nên. Có lẽ một phần tư dân số thế giới bị nhiễm bệnh, và ở nhiều vùng, nhiễm giun móc là một nguyên nhân quan trọng gây suy nhược chung, chậm lớn và chậm phát triển ở trẻ em, và dễ bị bệnh nhiễm trùng. Tỷ lệ mắc có thể lên tới 80% ở vùng nhiệt đới ẩm ướt với điều kiện vệ sinh kém.

Ở Bán cầu tây và vùng nhiệt đới Châu Phi, Necator là loài chiếm ưu thế và ở vùng Viễn Đông, Ấn Độ, Trung Quốc và Địa Trung Hải thì Ancylostoma chiếm ưu thế, nhưng hiện nay cả hai loài đều phân bố rộng rãi. Bệnh ít gặp ở những vùng có lượng mưa hàng năm dưới 1000 mm. Người là vật chủ duy nhất cho cả hai loại giun.

Giun trưởng thành dài khoảng 1cm. Trứng do giun cái đẻ theo phân ra ngoài phải rơi vào vùng đất ẩm và ẩm để ấu trùng nở từ trứng có thể phát triển được. Ấu trùng duy trì khả năng lây nhiễm trong thời gian vài giờ tới

gần một tuần, phụ thuộc vào điều kiện môi trường. Sau khi xâm nhập qua da, ấu trùng di trú theo máu tới các mạch phổi, chui vào phế nang, và sau đó được chuyển động của lông mao đưa lên trên tới phế quản, khí quản, và miệng. Sau khi được nuốt vào, ấu trùng đi xuống và bám vào niêm mạc của đoạn đầu ruột non; giun trưởng thành và bắt đầu đẻ trứng sau 6- 8 tuần. Nhiễm Ancylostoma còn có thể xuất hiện do nuốt phải ấu trùng trong thức ăn hoặc nước uống. Giun Ancylostoma trưởng thành sống được khoảng 1 năm, Necator sống khoảng 3- 5 năm.

Giun móc hút máu tại nơi chúng bám vào niêm mạc. Lượng máu mất đi tương quan với lượng giun nhiễm. Nhiễm giun nhẹ tương ứng với 1000 trứng trong 1 gam phân (tương đương với 11 Ancylostoma và 32 Necator trưởng thành); nhiễm giun vừa tương ứng với 2000- 8000 trứng trong 1 gam phân. Lượng sắt mất trong nhiễm giun vừa là 1,1 mg/ngày đối với N.americanus và 2,3 mg/ngày đối với A.duodenale, tương đương với nhu cầu cơ bản 0,72 của một người phụ nữ bình thường. Sau vài năm- phụ thuộc vào lượng sắt đưa vào cơ thể qua ăn uống của vật chủ- dự trữ sắt có thể suy kiệt và thiếu máu nặng có thể xảy ra trong nhiễm giun vừa với 30 Ancylostoma trở lên hoặc 100 Necator trở lên.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Ngứa, dấu hiệu đầu tiên của bệnh, xuất hiện sau khi ấu trùng gây bệnh xâm nhập qua da và biểu hiện bằng viêm da mẩn ngứa dạng dát sẩn hoặc nốt phỏng. Mức độ nặng của viêm da phụ thuộc vào số ấu trùng xâm nhập và sự nhạy cảm của vật chủ. Gãi ngứa có thể dẫn đến nhiễm trùng thứ phát. Nhiễm giun lươn và nhiễm âu trùng di trú trong da là các bệnh cần được chẩn đoán phân biệt ở giai đoạn này.

Giai đoạn ấu trùng di trú qua phổi có thể biểu hiện bằng ho khan, khò khè, đờm lẫn máu, và sốt nhẹ. Ấu trùng giun đũa di trú qua phổi và ấu trùng giun lươn có thể gây bệnh cảnh tương tự.

Sau 2 tuần hoặc lâu hơn, giun trưởng thành bám vào niêm mạc của tá tràng và phần trên hỗng tràng. Trong nhiễm giun móc nặng, giun có thể xuống đến hồi tràng. Bệnh nhân nhiễm giun nhẹ và ăn uống đủ sắt thường không có biểu hiện bệnh. Tuy nhiên, trong bệnh nặng có thể có kém ăn, ỉa chảy, đau bụng mơ hồ, các triệu chứng thượng vị kiểu loét. Thiếu máu nặng

có thể gây da xanh, biến dạng móng tay, thèm ăn đất, và suy tim. Mất protein nặng cũng có thể xuất hiện, dẫn đến hạ albumin máu, phù, và tràn dịch màng bụng. Hiện có các thông báo trái ngược nhau về tình trạng giảm hấp thu ở một số trường hợp nhiễm giun nặng.

Hiện tượng giảm số lượng giun và các triệu chứng bệnh sau 10 tuổi chứng tỏ đã xuất hiện một mức độ miễn dịch vừa phải.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán dựa trên việc tìm thấy các trứng đặc trưng trong phân; phương pháp cô đặc có thể cần đến. Hai loài giun móc không thể phân biệt được với nhau dựa trên đặc điểm của trứng. Phân thường có máu vi thể. Thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ có thể nặng, với hemoglobin có thể xuống thấp tới 2g/dL, sắt huyết thanh thấp và khả năng liên kết sắt cao, và ferritin huyết thanh thấp. Tăng bạch cầu ái toan (có thể đạt 30- 60% tổng số bạch cầu, lên tới 17000/μl) thường gặp trong giai đoạn giun.di trú qua phổi nhưng không đáng kể trong giai đoạn nhiễm giun đường ruột mạn.

Điều trị

A. Các biện pháp chung

Sự có mặt của các thuốc tẩy giun an toàn khiến cho việc điều trị có thể thực hiện được đối với tất cả bệnh nhân ngay từ giai đoạn đầu, không phụ thuộc vào mức độ nhiễm giun; mặc dù vậy, điều trị nhiễm giun nhẹ có thể không cần thiết hoặc không mang lại ích lợi. Bệnh nhân có thể cần được điều trị lại sau 2 tuần cho đến khi số lượng giun giảm xuống mức thấp, xác định bằng phương pháp xét nghiệm trứng bán định lượng. Điều trị loại trừ giun hoàn toàn là không cần thiết do nhiễm giun nhẹ không ảnh hưởng đến bệnh nhân có dinh dưỡng tốt và lượng sắt mất được thay thế đầy đủ trong thức ăn.

Nếu bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu, cần cho uống sắt sulfat và thức ăn giàu protein và vitamin trong thời gian ít nhất 3 tháng sau khi hết triệu chứng để bù dự trữ sắt. Liệu trình điều trị sắt sulfat viên (200 mg) là một viên, ba lần một ngày, trong hai tháng, sau-đó một viên một ngày trong 4 tháng. Sắt tiêm truyền ít khi được chỉ định.

Có thể cần đến truyền máu nếu thiếu máu nặng.

B. Điều trị đặc hiệu

Mebendazol, pyrantel và albendazol có hiệu quả cao trong điều trị cả hai loài giun móc; mebendazol hoặc albendazol có thể sử dụng để điều trị giun tóc đồng nhiễm và cả ba loại thuốc đều được sử dụng để điều trị giun đũa đồng nhiễm. Các thuốc được cho trước hoặc sau bữa ăn, không cần thuốc nhuận tràng kèm theo. Đối với cả ba thuốc, các tác dụng phụ nhẹ ở đường tiêu hóa đôi khi xảy ra; không sử dụng bất cứ thuốc nào trong thời kỳ mang thai. Không nên dùng albendazol và mebendazol cho trẻ dưới 1 tuổi.

1. Pyrantel pamoat

Trong nhiễm giun A.duodenal, pyrantel cho ở liều duy nhất 10 mg (gốc)/kg (cao nhất 1g), có tỷ lệ chữa khỏi 76- 98% số trường hợp và giảm đáng kể số lượng giun ở số bệnh nhân còn lại. Đối với nhiễm giun N.americanus, một liều điều trị duy nhất có thể chữa được tình trạng nhiễm giun nhẹ, nhưng đối với nhiễm giun vừa và nặng cần điều trị trong 3 ngày. Nếu loài giun móc gây bệnh không được xác định, điều trị như nhiễm giun necator. Đau đầu và buồn ngủ nhẹ, thoảng qua có thể xuất hiện.

2. Mebendazol

Khi cho mebendazol ở liều 100 mg hai lần/ngày,trong 3 ngày, tỷ lệ khỏi cho cả hai loài giun móc dao động từ 35% đến 95%.

3. Albendazol

Uống một lần một liều 400 mg có tỷ lệ khỏi 85- 95% ở những bệnh nhân nhiễm giun Ancylostoma và giảm đáng kể số lượng giun ở những bệnh nhân không khỏi. Do tỷ lệ chữa khỏi trong điều trị liều duy nhất đối với nhiễm giun Necator chỉ đạt 33- 90%, cần tiếp tục điều trị trong 2- 3 ngày, nhất là trong nhiễm giun nặng. Albendazol có ở Hoạ Kỳ, mặc dù không được Cơ quan quản lý thực phẩm và thuốc thông qua cho chỉ định tẩy giun móc.

Tiên lượng

Nếu được phát hiện trước khi các biến chứng nặng thứ phát xuất hiện, bệnh thường khỏi hoàn toàn sau khi điều trị.

Viêm ruột tăng bạch cầu ái toan

Ở Australia, *Ancylostoma caninum* một loài giun móc của chó, đã được xác định là nguyên nhân gây đau bụng, ỉa chảy và tăng bạch cầu ái toan trong máu.

BỆNH GIUN CHỈ LOA LOA

Bệnh giun chỉ loa loa là một bệnh mạn tính do giun chỉ Loa loa gây nên. Bệnh xuất hiện ở người và khỉ ở những vùng rừng đầm lầy nhiều mưa Tây Phi, từ Nigeria đến Angola, và cả vùng lưu vực sông Congo ở Trung Phi, về phía Đông tới Tây Nam Sudan và Tây Uganda. Ước tính có 3- 13 triệu người bị nhiễm bệnh

Giun trưởng thành sống trong tổ chức dưới da tới 12 năm. Giun cái trưởng thành đẻ ra ấu trùng, các ấu trùng này đi vào máu, sau đó được các côn trùng trung gian là ruồi cái hút máu ban ngày, loài chrysops cái hút máu. Khi ruồi hút máu lần tiếp theo, ấu trùng giun có thể gây nhiễm cho vật chủ mới hoặc gây bội nhiễm. Thời gian cho giun trưởng thành và ấu trùng mới xuất hiện là 6 tháng tới vài năm.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nhiều bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng. Ở những người có triệu chứng, giun (giun cái 4- 7 cm x 0,5 mm) xuất hiện từng thời điểm ở dưới da hoặc kết mạc, qua dấu hiệu phù một bên chi, hoặc phù Calabar. Phù Calabar là phản ứng phù dưới da đường kính 3- 10 cm, ấn không lõm, không đỏ ngoài da, đôi khi đi kèm với sốt nhẹ, đau tại chỗ, và ngứa. Tổn thương phù có thể dịch chuyển vài centimet trong 2- 3 ngày hoặc dừng ở một chỗ trước khi thuyên giảm. Sau những khoảng thời gian không nhất định, chúng lại tái xuất hiện ở chỗ cũ hoặc một nơi khác, nhưng mỗi lần chỉ ở một chỗ. Khi ở gần các khớp, hoạt động của khớp có thể tạm thời bị hạn chế. Giun đi trú qua mắt có thể không gây triệu chứng, hoặc có thể gây đau, viêm kết mạc nặng và phù mi mắt. Giun trưởng thành đang chết dần có thể tạo thành các nốt nhỏ hoặc áp xe vô khuẩn tại chỗ, giun chết có thể bị vôi hóa, và phát hiện được trên phim X quang.

Ấu trùng trong máu không gây các triệu chứng. Tuy nhiên, đôi khi chúng xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương và có thể gây viêm não, viêm tuỷ, hoặc co giật kiểu Jackson; các ấu trùng còn có thể gây các tổn thương và biến chứng trong võng mạc, tim, phổi, và các tổ chức khác.

Những người bản địa nói chung có thể bệnh nhẹ hoặc không có triệu chứng nhưng có ấu trùng trong máu và xét nghiệm huyết thanh dương tính. Tuy nhiên, ở những người đến từ ngoài vùng dịch tễ, bệnh thường biểu hiện

bằng các triệu chứng rối loạn miễn dịch nặng (phù Calabar nặng và thường gặp, tăng số lượng bạch cầu và bạch cầu ái toan, tăng gamma globulin trong máu, tăng IgE hỗn hợp) và thường xét nghiệm huyết thanh dương tính nhưng không phát hiện được ấu trùng trong máu.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán đặc hiệu dựa trên việc tìm thấy ấu trùng đặc trưng trong các bệnh phẩm máu lấy vào ban ngày (10 giờ sáng đến 4 giờ chiều) bằng các phương pháp cô đặc để tăng độ nhạy; các phương pháp này là (1) lam giọt đặc, (2) cô đặc Knott, và (3) lọc Nuclepore. Chẩn đoán định hướng để điều trị dựa trên phù Calabar hoặc giun di trú qua mắt, tiền sử cư ngụ ở vùng dịch tễ, và số lượng bạch cầu ái toan tăng cao (40% hoặc hơn). Các xét nghiệm huyết thanh học có thể dương tính, nhưng phản ứng chéo xảy ra với các bệnh nhiễm giun chỉ khác, và đôi khi với nhiễm giun tròn.

Điều trị và tiên lượng

Các chi tiết về sử dụng thích hợp diethylcarbamazin (thuốc lựa chọn diệt cả ấu trùng và giun trưởng thành) xin xem trong các tài liệu tham khảo, do các tác dụng phụ xuất hiện khi ấu trùng chết có thể nặng, đôi khi có viêm não có khả năng gây tử vong. Liều dùng là 50 mg một lần (ngày thứ 1), 50 mg ba lần/ngày (ngày thứ 3), và 3 mg/kg ba lần/ngày (ngày thứ 4- 21). Một liệu trình điều trị chữa khỏi khoảng 50% số bệnh nhân; ba liệu trình là 90%. Các phản ứng thường xảy ra với số lượng ấu trùng trước điều trị lớn hơn 25/µl. Lọc tế bào (cytapheresis) đã được sử dụng để làm giảm số lượng giun trước khi bắt đầu dùng diethylcarbamazin. Prednison đôi khi được chỉ định để làm giảm các phản ứng. Phẫu thuật lấy giun trưởng thành từ mắt hoặc da không có chỉ định. Khi ivermectin được sử dụng để điều trị cho 1,1 triệu người bị nhiễm giun chỉ onchocerca có nhiễm giun chỉ Loa loa tiềm tàng, 28 trường hợp phản ứng thần kinh đã xuất hiện (một vài trường hợp nghiêm trọng) do ấu trùng của Loa loa chết. Các phản ứng này có nguy cơ cao khi lượng ấu trùng của giun chỉ loa loa trên 8/µl và nguy cơ rất cao khi lượng ấu trùng trên 50/µl.

Các biện pháp bảo vệ cá nhân bao gồm việc sử dụng các chất xua côn trùng vào ban ngày, mặc áo dài tay và quần dài sáng màu. Điều trị dự phòng diethylcarbamazin, 300 mg mỗi tuần, có thể có ích, nếu nguy cơ phơi nhiễm cao. Tuy nhiên biện pháp này không có chỉ định cho những người du lịch thoảng qua và những người có thể mắc một bệnh giun chỉ bất kỳ nào trước đó.

Phần lớn các trường hợp bệnh có diễn biến lành tính, nhưng một số có các triệu chứng nặng và hạn chế vận động tạm thời. Tiên lượng rất tốt khi điều trị.

BỆNH GIUN CHỈ ONCHOCERCA

Bệnh giun chỉ onchocera là bệnh nhiễm giun chỉ mạn tính do *Onchocerca volvulus* gây ra. Sự xuất hiện của ivermectin, một loại thuốc an toàn và có tác dụng dẫn đến việc điều trị và kiểm soát bệnh có hiệu quả. Các biểu hiện ban đầu của bệnh là các nốt dưới da chứa giun trưởng thành và các biến đổi da và mắt do ấu trùng đã chết hoặc đang chết dần gây ra. Nhiễm giun nặng gây ngứa mạn tính, các tổn thương dị thường ngoài da, rối loạn thị giác, và suy nhược. Ước tính có 18 triệu người bị nhiễm bệnh, trong số này 3- 4 triệu có bệnh ở da, 0,3 triệu người bị mù, và 0,5 triệu có rối loạn thị giác nặng. Ở vùng dịch lưu hành cao, hơn 40% dân cư trên 40 tuổi bị mù. Bệnh giun chỉ onchocerca phân bố chủ yếu ở Tây Phi, cũng xuất hiện ở các vùng khác ở phần Châu Phi nhiệt đới và một số nơi ở Tây Nam bán đảo Ảrập, Nam Mexico, Guatemala, Venezuela, Columbia, và Tây Bắc Brazil. Dòng giun vùng đồng cỏ tây phi đặc biệt hay gây tổn thương nặng ở mắt dẫn đến mù lòa.

Người là vật chủ quan trọng duy nhất. Côn trùng và vật chủ trung gian truyền bệnh là ruồi *Simulium*, loài hút máu vào ban ngày, sinh trưởng ở các dòng sông và các dòng suối chảy xiết, bị nhiễm giun khi hút máu người có ấu trùng; trong lần hút máu tiếp theo, ruồi có thể lây truyền bệnh cho các vật chủ nhạy cảm mới.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Giun trưởng thành có thể sống đến 14 năm, thường cư trú trong các nốt xơ hóa dưới da, đường kính 0,5- 1 cm, không đau, dễ di động. Tuy nhiên, nhiều nốt ở sâu trong tổ chức liên kết và tổ chức cơ, và không thể sờ thấy. Thời gian từ lúc phơi nhiễm đến lúc các triệu chứng xuất hiện có thể kéo dài 1- 3 năm. Giun cái đẻ ra các ấu trùng di động vào da, tổ chức dưới da, mạch bạch huyết và mắt; ấu trùng đôi khi xuất hiện trong nước tiểu nhưng ít khi ở trong máu hoặc dịch não tủy. Các tổn thương ngoài da có giới hạn hoặc bao phủ các vùng rộng lớn. Ngứa da có thể nặng, dẫn đến xước da và liken hóa;

các biểu hiện khác bao gồm biến đổi sắc tố, nổi các nốt sần, có vẩy, tẹo da, sự hình thành các túi da, và viêm nhiễm cấp tính. Ngứa da có thể xuất hiện khi không có tổn thương trên da. Các hạch đùi và hạch bẹn có thể rất to, các hạch toàn thân to. Ấu trùng giun trong mắt có thể dẫn đến giảm thị lực và mù, các biểu hiện bao gồm ngứa, sợ ánh sáng, các biến đổi tiền nhãn (viêm thể mi, viêm giác mạc chấm và xơ, viêm mống mắt, tăng nhãn áp thứ phát, đục thủy tinh thể), và các tổn thương hậu nhãn (viêm dây thần kinh thị giác, thoái hóa dây thần kinh thị giác, viêm võng mạc- màng mạch, và các biểu hiện võng mạc và màng mạch khác). So với những người bản địa, những người đến từ ngoài vùng dịch tễ bị mắc bệnh có thể có biểu hiện viêm da nặng hơn mặc dù lượng ấu trùng trong da thấp hoặc không phát hiện được, số bạch cầu ái toan trong máu không cao và không có tổn thương nốt ngoài da và biểu hiện bệnh ở mắt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán dựa trên việc tìm thấy các ấu trùng trong các mẩu da (thường được lấy bằng dụng cụ bấm da sinh thiết), xác định ấu trùng trong giác mạc hoặc tiền phòng qua thăm khám mắt bằng đèn khe (sau khi bệnh nhân đã ngồi cúi đầu thấp giữa hai đầu gối trong 2 phút), hoặc qua xét nghiệm chọc hút nốt trên da hoặc sinh thiết nốt. Các mẩu da được đặt trong dung dịch muối sinh lý qua đêm trước khi xét nghiệm. Giun trưởng thành có thể tìm thấy trong các nốt da đã sinh thiết, trong khi thăm dò siêu âm đã được sử dụng để phát hiện các u giun onchocerca không sờ nắn thấy và phân biệt các u này với các tổn thương khác (u mỡ, u xơ, hạch lympho, u hạt dị vật). Các xét nghiệm huyết thanh học thường dương tính, nhưng phản ứng chéo xảy ra với các dạng giun chỉ khác. Xét nghiệm cố định miễn dịch tìm kháng thể IgG4 tỏ ra nhạy cảm hơn xét nghiệm mẩu da trong giai đoạn sớm của bệnh. Nhưng phản ứng chéo cũng xảy ra với các bệnh giun chỉ khác. Phản ứng nhân chuỗi men polymerase trên các mẩu da có thể là xét nghiệm nhạy cảm nhất để chẩn đoán và đánh giá tình trạng sau điều trị. Tăng bạch cầu ái toan (15- 50%), tăng gamma globulin máu đa dòng, và tăng IgE thường gặp. Test da Mazzotti hiện không được khuyến cáo do có thể gây những phản ứng nguy hiểm.

Điều trị và tiên lượng

Thuốc điều trị là ivermectin (thuốc diệt ấu trùng) liều duy nhất 150 μg/kg uống với nước khi đói; bệnh nhân phải nhịn ăn thêm 2 giờ nữa. Số

lượng ấu trùng trong da giảm rõ rệt trong 2- 3 ngày, và sau đó tăng dần; ấu trùng trong tiền phòng của mắt giảm dần về số lượng, cuối cùng biến mất, và sau đó quay lại dần. Tần suất điều trị tốt nhất để kiểm soát các triệu chứng và ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh hiện còn chưa được xác định. Có ba phác đồ được đưa ra để điều trị ban đầu: (1) liều đầu tiên và liều nhắc lại sau 6 tháng, (2) nhắc lại liều điều trị 3 tháng một lần, hoặc (3) nhắc lại liều điều trị sau mỗi tháng, tổng cộng là 3 liều. Sau đó điều trị được nhắc lại sau các khoảng thời gian 6-12 tháng cho đến khi giun trưởng thành chết, khoảng 12- 15 năm hoặc lâu hơn. Với điều trị ban đầu đơn độc, bệnh nhân có ấu trùng trong giác mạc hoặc tiền phòng nên được điều trị bằng prednison (1 mg/kg/ngày) trong vài ngày để tránh các phản ứng viêm ở mắt. Mặc dù ivermectin liều duy nhất không diệt được giun trưởng thành, với các liều nhắc lại, có nhiều bằng chứng cho thấy thuốc có tác dụng diệt giun chỉ trưởng thành yếu. Các phản ứng phụ thường rõ rệt nhất khi điều trị liều đầu tiên, biểu hiện nhẹ ở 9% số bệnh nhân và nặng ở 0,2%; các phản ứng này bao gồm phù (mặt và chi), sốt, ngứa, viêm hạch, mệt mỏi, và hạ huyết áp. Ivermectin không gây phản ứng nghiêm trọng ở mắt hoặc ngoài da như diethylcarbamazin. Ivermectin cần được dùng một cách thận trọng khi có nhiễm giun loa loa đồng thời (xem phần nhiễm giun loa loa); không nên sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai. Ở các nước đang phát triển ivermectin được cung cấp dưới dạng hàng cứu trợ từ các nhà sản xuất. Riêng ở châu Mỹ Latinh, phẫu thuật nốt giun vẫn được sử dụng cho các nốt trên đầu hoặc gần đầu. Xem các tài liệu riêng để tìm hiểu chi tiết về phương pháp này.

Trong các nghiên cứu so sánh, ivermectin có hiệu quả như diethylcarbamazin trong việc giảm số lượng ấu trùng nhưng các tác dụng phụ toàn thân và mắt ít xảy ra hơn. Diethylcarbamazin hiện không còn được TCYTTG khuyến cáo trong điều trị nhiễm giun chỉ onchocerca. Một số bệnh nhân có các triệu chứng bệnh không thuyên giảm sau điều trị ivermectin nhiều lần có thể dùng suramin để diệt giun trưởng thành; tuy nhiên, do độc tính của suramin và phác đồ điều trị phức tạp, chỉ nên dùng thuốc theo chỉ định của bác sỹ có kinh nghiệm. Amocarzin hiện đang được đánh giá về tác dụng diệt giun trưởng thành và diệt ấu trùng.

Khi được điều trị, một số tổn thương da và mắt tiến triển tốt, tổn thương thị giác được ngăn ngừa. Tiên lượng xấu đối với các bệnh nhân được thăm khám lần đầu tiên khi nhiễm onchocerca ở mắt đã ở giai đoạn muộn.

BỆNH GIUN LƯƠN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Viêm ngứa da tại nơi ấu trùng xâm nhập
- Ỉa chảy, đau thượng vị, buồn nôn, mệt mỏi, sút cân.
- Ho, ran trong phổi, xâm nhiễm phổi nhất thời.
- Tăng bạch cầu ái toan, các ấu trùng đặc trưng trong các bệnh phẩm phân, dịch tá tràng hoặc đờm.
- Hội chứng nhiễm giun nặng: ỉa chảy nặng, viêm phế quản- phổi, liệt ruột.

Nhận định chung

Bệnh giun lươn do nhiễm giun lươn *Strongyloides stercoralis* (2- 2,5 x 30- 50 mm). Các triệu chứng chính của bệnh là do sự ký sinh của giun trưởng thành, chủ yếu ở tá tràng và hỗng tràng, hoặc do ấu trùng di trú qua phổi và các tổ chức dưới da. Vật chủ chính là người, nhưng chó, mèo và các động vật linh trưởng đã được thấy bị nhiễm các dòng giun không khác biệt với các dòng giun gây bệnh ở người.

Nhiễm giun lươn lưu hành ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới; mặc dù tỷ lệ mắc nói chung thấp, ở một số nơi tỷ lệ này lên trên 25%. Ở các vùng ôn đới, bệnh xuất hiện lẻ tẻ. Ở Hoa Kỳ, tỷ lệ nhiễm bệnh cao nhất được tìm thấy ở những người nhập cư từ các vùng dịch tễ, tại một số nơi ở Appalachia, và ở một số vùng phía Đông Nam Puerto Rico. Nhiều trường hợp nhiễm trong cùng gia đình là hiện tượng phổ biến, và tỷ lệ nhiễm trong các cơ sở tập trung, nhất là các trung tâm tâm thần, có thể lên cao. Bệnh cũng gặp nhiều ở những người suy giảm miễn dịch (xem phần dưới).

Giun lươn có khả năng độc đáo duy trì vòng đời cả trong vật chủ là người, và trong đất. Nhiễm bệnh xảy ra khi các ấu trùng dạng sợi trong đất xâm nhập qua da, đi vào vòng tuần hoàn, và được đưa đến phổi; tại đây chúng đi ra khỏi mao mạch và đi vào các phế nang,theo hệ thống phế quản đi lên họng. Các ấu trùng sau đó được nuốt vào và đưa đến tá tràng và phần trên hồi tràng, phát triển thành giai đoạn trưởng thành. Giun cái, với bản chất đẻ ra trứng, trưởng thành và sống ẩn trong niêm mạc; tại đây trứng giun được đẻ ra và nở. Các ấu trùng dạng thoi không xâm nhiễm nở ra và di chuyển vào lòng ruột để theo phân ra khỏi cơ thể chủ. Thời gian sống của giun trưởng thành có thể kéo dài đến 5 năm.

Trong đất, các ấu trùng dạng thoi biến đổi thành các ấu trùng gây bệnh (dạng sợi). Tuy nhiên, giun cũng có một vòng đời sống tự do trong đất, khi một số ấu trùng dạng thoi phát triển thành giun trưởng thành và đẻ trứng, nở thành các ấu trùng dạng thoi và tiếp tục vòng đời.

Tình trạng tự nhiễm ở người, một hiện tượng có lẽ xuất hiện với tỷ lệ thấp ở phần lớn các bệnh nhân là một yếu tố quan trọng xác định số lượng giun và là nguyên nhân duy trì sự tồn tại của bệnh. Tình trạng tự nhiễm nội sinh diễn ra ở phần dưới của ruột, khi một số ấu trùng dạng thoi phát triển thành ấu trùng dạng sợi, xâm nhập niêm mạc ruột, đi vào các mạch bạch huyết ruột và tuần hoàn cửa, được mang đến phổi, và quay trở lại ruột non để hoàn thành chu trình. Quá trình này tăng khi có các hiện tượng làm giảm nhu động ruột như không có acid dịch vị, táo bón, túi thừa ruột và các tình trạng khác làm giảm nhu động ruột. Ngoài ra, vòng tự nhiễm ngoại sinh có thể xuất hiện do nhiễm phân ở vùng rìa hậu môn.

Trong hội chứng nhiễm giun nặng, tình trạng tự nhiễm tăng lên đáng kể, dẫn đến tăng rõ rệt số lượng giun trong ruột, sự di trú đông đúc của các ấu trùng dạng sợi đến phổi và hầu hết các tổ chức khác gây các phản ứng viêm tại chỗ và sự hình thành u hạt. Đôi khi, ở phổi và một vài nơi khác, các ấu trùng biến đổi thành giun trưởng thành. Các ấu trùng dạng sợi xâm nhập qua thành ruột có thể gây nhiễm trùng huyết do vi khuẩn hoặc nấm, và viêm màng não. Tình trạng nhiễm giun nặng nói chung xuất hiện khi có các bệnh gây suy giảm miễn dịch tế bào ở vật chủ, nhất là ở những người suy kiệt, thiếu dinh dưỡng, và bệnh nhân ung thư máu hoặc u lympho, những người điều trị thuốc ức chế miễn dịch, nhất là hóa trị liệu hoặc corticosteroid. Mặc dù hội chứng nhiễm giun nặng hiếm gặp trong AIDS, những bệnh nhân này từng có bệnh diễn biến kéo dài rất khó chữa.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Có tới 30% số người nhiễm bệnh không có triệu chứng. Thời gian từ khi ấu trùng dạng sợi xâm nhập qua da cho đến khi ấu trùng xuất hiện trong phân là 3- 4 tuần. Một hội chứng cấp đôi khi được nhận biết, khi các triệu chứng ngoài da, thường ở chân, được nối tiếp bằng các triệu chứng phổi và sau đó là các triệu chứng đường ruột. Tuy nhiên, bệnh nhân thường có các biểu hiện mạn tính (kéo dài hoặc tái phát từng đợt) tồn tại hàng năm hoặc suốt đời.

1. Các biểu hiện ngoài da

Trong giai đoạn cấp, bệnh nhân mẫn cảm có thể có các triệu chứng phù tại chỗ viêm, chấm xuất huyết, các vệt ngoằn ngoèo hoặc mẩn và ngứa nặng. Trong giai đoạn bệnh mạn có thể có cả nổi mẩn không di chuyển và dòng ấu trùng; dòng ấu trùng biểu hiện bằng phát ban thoảng qua, dịch chuyển theo các vệt ngoằn ngoèo.

2. Các biểu hiện đường ruột

Các triệu chứng thay đổi từ nhẹ đến nặng, thường gặp nhất là ỉa chảy, đau bụng và trướng bụng. Chán ăn, buồn nôn, nôn, nhạy cảm đau vùng thượng vị, và ngứa hậu môn có thể gặp; khi bệnh nặng lên, sốt và mệt mỏi có thể xuất hiện. Ỉa chảy có thể xen kẽ với táo bón, và trong các trường hợp nặng, phân lẫn nhầy và máu. Đau bụng thường khu trú ở vùng thượng vị và có thể bị lẫn với loét tá tràng. Tình trạng giảm hấp thu hoặc bệnh lý ruột mất protein có thể do lượng giun quá lớn trong ruột gây nên.

3. Các biểu hiện ở phổi

Khi các ấu trùng di trú qua phổi, phế quản và khí quản, các triệu chứng có thể giới hạn ở ho khan và ngứa họng, hoặc sốt nhẹ, khó thở, khò khè và ho ra máu có thể xuất hiện; hen hiếm gặp. Viêm phế quản- phổi, viêm phế quản, tràn dịch màng phổi, khó thở nặng, và áp xe thể kê có thể tiến triển; ho có thể ra đờm nhầy mủ, không có mùi.

4. Hội chứng nhiễm giun nặng

Sự di trú đông đúc của các ấu trùng tới phổi và các tổ chức khác có thể gây thêm nhiều biến chứng, như tràn dịch màng phổi, viêm màng ngoài tim và viêm cơ tim, các u hạt trong gan, viêm túi mật, ban xuất huyết, các tổn thương loét ở khắp nơi trong ống tiêu hóa, các tổn thương hệ thần kinh trung ương, liệt ruột, thủng ruột và viêm phúc mạc, nhiễm trùng Gram âm, viêm màng não, suy kiệt, sốc và tử vong.

B. Các xét nghiệm cận lâm sàng

1. Phát hiện trứng và ấu trùng

Trứng giun ít khi được tìm thấy trong phân. Chẩn đoán, có thể khó khăn, dựa trên việc tìm thấy các giai đoạn ấu trùng trong phân hoặc dịch tá tràng. Các ấu trùng dạng thoi có thể tìm thấy trong các bệnh phẩm phân mới, các ấu trùng dạng sợi sẽ có trong các bệnh phẩm được lưu giữ trong phòng xét nghiệm trong vài giờ. Bốn tới sáu bệnh phẩm, có chất bảo quản hoặc không

có chất bảo quản, phải được thu thập cách nhau 2 ngày hoặc lâu hơn, do số ấu trùng trong phân có thể dao động đáng kể từ ngày này sang ngày khác. Mỗi bệnh phẩm phải được xét nghiệm soi trực tiếp, và một số bệnh phẩm phải được xử lý theo phương pháp cô đặc Baermann hoặc phương pháp nuôi cấy trên đĩa thạch để tăng độ nhạy của xét nghiệm, các bệnh phẩm phân phải được lấy không có chất bảo quản.

Mặc dù các ấu trùng không được tìm thấy trong phân của 25% số bệnh nhân hoặc hơn, chẩn đoán thường có thể được xác định trên cơ sở tìm thấy các ấu trùng dạng thoi hoặc trứng giun trong chất nhầy lấy từ tá tràng bằng phương pháp xét nghiệm tá tràng sợi treo hoặc đặt ống thông tá tràng và hút dịch. Sinh thiết tá tràng ít khi được chỉ định nhưng có khả năng khẳng định chẩn đoán ở phần lớn số bệnh nhân. Đôi khi các ấu trùng dạng sợi hoặc dạng thoi có thể được phát hiện trong đờm hoặc dịch rửa phế quản trong giai đoạn phổi của bệnh.

2. Các xét nghiệm huyết thanh học và huyết học

Trong bệnh giun lươn đường ruột nhẹ mạn tính, số lượng bạch cầu thường bình thường, với tỷ lệ bạch cầu ái toan tăng nhẹ. Tuy nhiên, khi ấu trùng di trú tăng, số bạch cầu ái toan có thể lên tới 50% và số lượng bạch cầu lên tới 20000 /μl. Có thể có thiếu máu nhẹ. Các globulin miễn dịch IgE trong huyết thanh có thể tăng. ELISA có độ nhạy cao (85%) nhưng phản ứng chéo có thể xảy ra với các bệnh nhiễm giun chỉ và ký sinh trùng khác. Xét nghiệm dương tính cho thấy có bệnh nhiễm giun hiện tại hoặc trong quá khứ.

3. Nhiễm giun nặng

Trong hội chứng nhiễm giun nặng, có thể có thêm các biểu hiện hạ protein máu, giảm hấp thu, rối loạn chức năng gan, và nhiều tổn thương mờ ở phổi. Ấu trùng dạng sợi có thể xuất hiện trong nước tiểu. Hạ bạch cầu ái toan, nếu có, được coi là một dấu tiên lượng nặng.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X quang ruột non có thể thấy hiện tượng viêm, kích thích, và các nếp niêm mạc sâu; có thể có cả các hiện tượng giãn ruột, chậm tiêu, và viêm loét tá tràng. Trong bệnh mạn tính, các biểu hiện có thể giống như trong bệnh Sprue không nhiệt đới và Sprue nhiệt đới, hoặc có thể có hình ảnh ruột hẹp, cứng, và nhu động giảm. Trong giai đoạn di trú phổi của ấu trùng, phim phổi bình thường hoặc có các nốt kê mờ hoặc các dải mờ không đồng đều kiểu viêm phổi kẽ, áp xe phổi, hoặc tràn dịch màng phổi.

Chẩn đoán phân biệt

Do các triệu chứng và dấu hiệu bệnh đa dạng, chẩn đoán nhiễm giun lươn thường khó khăn. Tăng bạch cầu ái toan cộng với một hoặc nhiều các yếu tố sau đây làm tăng sự gợi ý chẩn đoán: phơi nhiễm ở vùng dịch tễ, đau kiểu loét tá tràng, ỉa chảy kéo dài hoặc tái phát, hoặc giảm hấp thu, ho hoặc thở khò khè tái phát, và hình ảnh xâm nhiễm phổi thoảng qua. Viêm tá tràng và hỗng tràng trong nhiễm giun lươn cũng có thể giống bệnh nhiễm giardia, viêm túi mật, và viêm tụy. Thâm nhiễm phổi thoảng qua cần được phân biệt với bệnh tăng bạch cầu ái toan nhiệt đới và hội chứng Löffler. Chẩn đoán nhiễm giun lươn cần được cân nhắc tới trong số rất nhiều căn nguyên gây giảm hấp thu ở vùng nhiệt đới và ở những người suy giảm miễn dịch, kể cả bệnh nhân nhiễm HIV.

Điều trị

Do giun lươn có thể sinh sản trong cơ thể người, điều trị cần được tiếp tục cho đến khi giun bị loại trừ hết. Bệnh nhân điều trị thuốc ức chế miễn dịch phải được xét nghiệm tìm giun lươn trước, và có lẽ sau những khoảng thời gian nhất định trong quá trình điều trị. Khi nhiễm đồng thời giun lươn và giun đũa, hoặc giun móc (hiện tượng rất hay xảy ra), điều trị loại trừ giun đũa và giun móc trước, sau đó đến giun lươn. Đối với một số bệnh nhân xét nghiệm ấu trùng giun lươn âm tính, một liệu trình điều trị ivermectin theo kinh nghiệm có thể được chỉ định.

A. Ivermectin

Ivermectin là thuốc lựa chọn. Thuốc tỏ ra có hiệu quả ngang với thiabendazol nhưng có ít tác dụng phụ hơn. Trong hai nghiên cứu, tất cả 34 bệnh nhân không có biến chứng được chữa khỏi với liều 200 μg/kg mỗi ngày trong 1- 2 ngày. Trong hội chứng nhiễm giun nặng ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch có AIDS hoặc không, có thể cần phải điều trị kéo dài hoặc thay bằng thiabendazol.

B. Thiabendazol

Liều uống 25 mg/kg (cao nhất 1,5 g một liều) được cho sau bữa ăn hai lần/ ngày, trong 2- 3 ngày. Một liệu trình 5- 7 ngày được chỉ định trong trường hợp nhiễm bệnh nặng toàn thân. Thuốc có dưới dạng viên và dạng nước, các viên thuốc cần được nhai trước khi uống. Các tác dụng phụ bao gồm đau đầu, mệt mỏi, nôn, chóng mặt, và giảm ý thức, xuất hiện ở khoảng 30% số

bệnh nhân, có thể nặng. Các triệu chứng này giảm nếu uống thuốc sau bữa ăn. Các tác dụng phụ nghiêm trọng khác ít khi xảy ra. Hồng ban đa dạng và hội chứng Stevens- Johnson đã được thông báo khi điều trị thiabendazol; đã có một số trường hợp tử vong ở trẻ em.

C. Albendazol

Albendazol được cho ở liều 400 mg,hai lần/ngày,trong 3- 7 ngày và nhắc lại sau 1 tuần; tỷ lệ khỏi trong một số nghiên cứu thay đổi từ 38% đến 95%. Trong các nghiên cứu so sánh, albendazol ít hiệu quả hơn ivermectin.

Tiên lượng

Tiên lượng tốt, ngoại trừ hội chứng nhiễm giun nặng, và khi nhiễm giun lươn diễn ra cùng với suy kiệt, bệnh gan tiến triển, ung thư, bệnh miễn dịch, hoặc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch. Trong một số trường hợp, một liệu trình điều trị thiabendazol 2 ngày một lần,hàng tháng có thể áp dụng để kiểm soát tình trạng nhiễm giun không thể loại trừ được.

BỆNH GIUN XOẮN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Tiền sử ăn thịt lợn nhà, lợn rừng hoặc thịt gấu ở dạng sống hoặc nấu chưa chín.
- Tuần đầu: ỉa chảy, đau bụng, mệt mỏi.
- Tuần thứ hai đến 1- 2 tháng: cơ đau và nhạy cảm đau, sốt, phù quanh hốc mắt và phù mặt, viêm kết mạc.
- Tăng bạch cầu ái toan và các men huyết thanh; các xét nghiệm huyết thanh học dương tính; ấu trùng trong tổ chức cơ sinh thiết.

Nhận định chung

Nhiễm giun xoắn trên toàn thế giới là do giun xoắn *Trichinella spiralis* gây ra. Bệnh có ở những nơi ăn thịt lợn nhưng phổ biến hơn ở nhiều vùng ôn đới so với vùng nhiệt đới. Ở Hoa Kỳ, tỷ lệ nhiễm giun xoắn đã giảm đáng kể ở lợn (tỷ lệ nhiễm ở thịt lợn thương mại là 0 đến 0,7%) và ở người (chưa đến 100 ca bệnh thông báo mỗi năm). Ba loại giun xoắn khác đã được xác định ở người: *T.nativa* có xu hướng giới hạn ở các vung Bắc cực và cận cực và *T.nelsoni* ở vùng nhiệt đới Châu Phi. *T.pseudospiralis* hiếm gặp, bệnh phân

bố toàn cầu, xuất hiện dưới dạng bệnh kéo dài ở cơ, biểu hiện bằng đau cơ, nhược cơ và phù cơ kéo dài, tăng men cơ và suy kiệt.

Bệnh ở người xuất hiện lẻ tẻ hoặc thành các vụ dịch nhỏ. Nhiễm bệnh thường xảy ra khi ăn phải các ấu trùng sống đóng kén trong thịt lợn hoặc các sản phẩm từ thịt lợn còn sống hoặc chưa được nấu chín. Thịt bò xay cũng đã từng là nguồn lây khi được pha trộn với thịt lợn hoặc do vô tình bị nhiễm trong cối xay thịt chung. Trong một số trường hợp nguồn bệnh là thịt chó (Đông Á), thịt ngựa (Pháp), hoặc động vật hoang dại, đặc biệt là gấu, hải cẩu, hoặc lợn rừng.

Dưới tác dụng của dịch vị dạ dày, các ấu trùng được giải phóng ra khỏi kén. Chúng nhanh chóng trưởng thành và giao phối, sau đó giun cái trưởng thành rúc vào niêm mạc ruột non. Trong vòng 4- 5 ngày, giun cái bắt đầu sản sinh ra các ấu trùng sống (100 x 6 μm), phát tán theo các mạch bạch huyết và máu tới hầu hết các tổ chức của cơ thể. Số ấu trùng tới được cơ vân sẽ phát triển thành kén và duy trì khả năng sống vài tháng tới vài năm; những ấu trùng đi tới các tổ chức khác nhanh chóng bị phá huỷ. Giun trưởng thành (2- 3,6 mm x 75- 90 μm) có thể sống tới 6 tuần.

Trong vòng lưu hành tự nhiên, khi các động vật ăn thịt hoặc ăn tạp ăn phải cỏ có kén giun, các ấu trùng phát triển thành giun trưởng thành trong ruột của các động vật này. Lợn thường mắc bệnh khi ăn phải thức ăn thừa chưa nấu, hoặc hiếm hơn, do ăn phải chuột nhiễm bệnh. Các vật chủ (ổ bệnh) khác bao gồm lợn, chó, mèo, chuột, và nhiều động vật hoang dại, bao gồm sói, gấu và lợn rừng; các động vật biển Bắc cực; và linh cẩu, chó rừng, và sư tử ở vùng nhiệt đới.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Thời kỳ ủ bệnh kéo dài 2- 7 ngày (dao động từ 12 giờ đến 28 ngày). Mức độ nặng của bệnh phụ thuộc vào mức độ nhiễm, tổ chức bị xâm nhập, tình trạng miễn dịch và lứa tuổi của người bệnh (trẻ em thường ít bị nặng hơn), và có lẽ là dòng giun gây bệnh. Các biểu hiện dao động từ không triệu chứng đến sốt nhẹ với các triệu chứng thoáng qua, đến bệnh nặng tiến triển với nhiều cơ quan bị tổn thương đôi khi dẫn tới tử vong.

1. Giai đoạn bệnh ở ruột

Các triệu chứng đường ruột nếu có, tồn tại trong thời gian 1- 7 ngày: ỉa

chảy, đau bụng, và mệt mỏi là các biểu hiện chính; buồn nôn và nôn ít gặp hơn; và táo bón hiếm thấy. Sốt, tăng bạch cầu ái toan, và tăng số lượng bạch cầu ít gặp trong tuần đầu.

2. Giai đoạn xâm nhập cơ

Giai đoạn này bắt đầu từ cuối tuần đầu và kéo dài khoảng 6 tuần. Các cơ bị xâm nhập có phản ứng viêm mạnh. Các biểu hiện bao gồm sốt (nhẹ cho đến cao); cơ đau và nhạy cảm đau, phù nề, và co cứng; phù quanh hốc mắt và phù mặt; vã mồ hôi; sợ ánh sáng và viêm kết mạc; mệt mỏi hoặc tình trạng nằm liệt; nuốt đau; khó thở, ho và khàn tiếng; xuất huyết dưới kết mạc, võng mạc, và móng; phát ban, và cảm giác kiến bò. Các cơ hay bị ký sinh và những vị trí hay có biểu hiện nhất là cơ nhai, lưỡi, cơ hoành, cơ liên sườn, và các cơ vận nhãn, cơ thanh quản, cơ cận cột sống, cơ cổ, cơ delta, cơ ngực, cơ mông, cơ nhị đầu, cơ dép. Các phản ứng viêm quanh ấu trùng ở các tổ chức không phải cơ có thể gây một loạt các biểu hiện, bao gồm viêm màng não, viêm não, viêm cơ tim, viêm phế quản- phổi, viêm thận, và các dấu thần kinh ngoại biên và thần kinh sọ.

3. Giai đoạn hồi phục

Giai đoạn này thường bắt đầu vào tháng thứ hai nhưng trong các trường hợp nhiễm giun nặng có thể bắt đầu sau 3 tháng hoặc muộn hơn. Đau cơ âm ỉ và mệt mỏi có thể kéo dài trong vài tháng nữa. Đã có thông báo về teo cơ vĩnh viễn.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán được củng cố bằng các biểu hiện tăng bạch cầu ái toan, tăng các men cơ trong huyết thanh, và các xét nghiệm huyết thanh học dương tính. Gamma globulin trong máu có thể tăng cao và tỷ lệ albumin- globulin đảo ngược. Tốc độ máu lắng không tăng là một dấu hiệu có ích cho chẩn đoán. Chẩn đoán được xác định bằng việc phát hiện các ấu trùng trong các bệnh phẩm sinh thiết cơ.

Tăng số lượng bạch cầu và bạch cầu ái toan xuất hiện trong tuần thứ hai. Tỷ lệ bạch cầu ái toan tăng cao nhất 20- 90% trong tuần thứ ba hoặc tuần thứ tư, sau đó giảm dần về bình thường trong vài tháng tiếp theo.

Các xét nghiệm huyết thanh học có thể phát hiện hầu hết các ca có biểu hiện lâm sàng nhưng không đủ nhạy để phát hiện các trường hợp nhiễm bệnh nhẹ (như một vài ấu trùng trên 1 gam cơ ăn vào). Cần dùng ít nhất hai xét nghiệm và sau đó nhắc lại để theo dõi sự chuyển tính huyết thanh hoặc

sự tăng hiệu giá. Hiện có một xét nghiệm ngưng kết Latex định tính để sử dụng cho sàng lọc. Xét nghiệm lên bông Bentonit (Bentonit flocculation- BF) (hiệu giá dương tính ≥ 1: 5) có độ nhạy cao và được coi gần 100% đặc hiệu. Xét nghiệm bắt đầu dương tính trong tuần thứ ba hoặc tuần thứ tư, và đạt hiệu giá cao nhất vào thời điểm khoảng 2 tháng, và thường trở nên âm tính sau 2- 3 năm. Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang (hiệu giá dương tính > 16) cũng có độ nhạy cao, mặc dù ít đặc hiệu hơn xét nghiệm BF; xét nghiệm có thể trở nên dương tính trong tuần thứ hai. Xét nghiệm ELISA,IgM và IgG cũng có độ nhạy và độ đặc hiệu cao đối với kháng thể và có thể phát hiện kháng nguyên lưu hành trong máu. Test trong da không còn được sử dụng do có thể dương tính kéo dài nhiều năm và các đợt kháng nguyên khác nhau có khả năng gây phản ứng khác nhau.

Có thể tìm giun trưởng thành trong phân, mặc dù chúng rất ít khi được tìm thấy. Trong tuần thứ hai ấu trùng đôi khi xuất hiện trong máu, dịch tá tràng, và hiếm hơn, trong cặn ly tâm dịch não tủy. Trong tuần thứ ba tới tuần thứ tư, sinh thiết cơ vận động có thể cho chẩn đoán xác định (nhất là cơ dép và cơ ngực), tốt nhất là ở những nơi có phù nề hoặc nhạy cảm đau, hoặc gần đầu gân. Các bệnh phẩm phải được xét nghiệm soi hiển vi bằng các phương pháp ép giữa các lam kính, lên men tiêu hủy cơ, và làm nhiều lát cắt tổ chức. Nếu sinh thiết được thực hiện quá sớm, có thể không phát hiện được ấu trùng. Viêm cơ không có ấu trùng là một biểu hiện thường gặp.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Phim phổi trong giai đoạn cấp có thể cho thấy các ổ thâm nhiễm lan tỏa hoặc khu trú. Các kén trong cơ bị vôi hóa trong giai đoạn muộn không thể phát hiện được trên phim X quang.

Biến chứng

Các biến chứng quan trọng nhất là viêm phổi kẽ tạo u hạt, viêm não và suy tim.

Chẩn đoán phân biệt

Do có biểu hiện rất đa dạng, nhiễm giun xoắn có thể giống rất nhiều bệnh khác. Tăng bạch cầu ái toan, đau cơ và tăng cảm ứng cơ và sốt dẫn dắt người thầy thuốc hướng tới các bệnh tạo keo như viêm da- cơ hoặc viêm đa động mạch nốt, bệnh này thường đi kèm với tăng tốc độ máu lắng.

Phòng bệnh

Tần suất và mức độ nhiễm giun xoắn ở Hoa Kỳ và các nước khác đã giảm xuống đáng kể do áp dụng các biện pháp y tế công cộng nhằm ngăn ngừa việc cho lợn ăn các bộ phận thừa chưa nấu và khám nghiệm súc vật (không có ở Hoa Kỳ). Biện pháp phòng ngừa giun xoắn chủ yếu là nấu thịt lợn ở 77°C hoặc làm đông lạnh thịt ở -15°C trong 30 ngày (lâu hơn nếu thịt dày hơn 15 cm). T.spiralis trong thịt thú rừng thường ít bị ảnh hưởng trong điều kiện đông lạnh. Chiếu tia xạ gamma liều thấp cũng có tác dụng diệt ấu trùng.

Điều trị

Điều trị chủ yếu hỗ trợ, do phần lớn các ca bệnh tự khỏi không để lại di chứng.

A. Giai đoạn bệnh ở ruột

Mặc dù bằng chứng về hiệu quả của albendazol còn chưa nhiều, do có tính hấp thu tương đối cao và không gây tác dụng phụ, thuốc được coi là điều trị lựa chọn ở liều 400 mg hai lần/ngày, trong 60 ngày. Mebendazol là thuốc thay thế ở liều 200- 400 mg ba lần/ngày,trong 3 ngày, tiếp đó là 400- 500 mg ba lần/ ngày, trong 10 ngày. Thuốc thay thế thứ hai là thiabendazol với liều 25 mg/kg (cao nhất 1,5 g một liều) hai lần/ngày sau bữa ăn, trong 3- 7 ngày; các tác dụng phụ, đôi khi nghiêm trọng, hay gặp (xem phần bệnh giun lươn ở trên). Các thuốc steroid có chống chỉ định trong giai đoạn bệnh ở ruột.

B. Giai đoạn xâm nhập cơ

Trong giai đoạn này các bệnh nhân nặng cần được nhập viện và điều trị các thuốc steroid liều cao trong 24- 48 giờ, tiếp tục bằng liều thấp hơn trong vài ngày tới vài tuần để kiểm soát các triệu chứng. Tuy nhiên, do các thuốc steroid có thể ức chế phản ứng viêm với giun trưởng thành, chỉ nên sử dụng các thuốc này khi có các triệu chứng nặng. Thiabendazol đã được dùng thử nghiệm trong giai đoạn bệnh ở cơ với kết quả không rõ ràng trong việc giảm đau và cảm ứng cơ, hoặc hạ sốt; các thử nghiệm còn cần được tiếp tục. Mebendazol và albendazol cũng có thể được thử nghiệm.

Tiên lượng

Tử vong ít khi xảy ra, đôi khi trong vòng 2- 3 tuần trong nhiễm giun nặng, thường gặp hơn là sau 4- 8 tuần do biến chứng nghiêm trọng như suy tim hoặc viêm phổi.

BỆNH GIUN TÓC

(Bệnh giun roi ngựa)

Giun tóc *Trichuris trichiura* là một loại ký sinh trùng đường ruột phổ biến ở người, phân bố trên toàn thế giới, nhất là ở các vùng cận nhiệt đới và nhiệt đới. Mọi lứa tuổi đều có thể nhiễm bệnh, nhưng bệnh hay xảy ra và nặng hơn ở trẻ em. Giun có hình dạng mảnh, dài 30- 50 mm, đầu trước nhỏ hơn dạng roi ngựa bám vào niêm mạc đại tràng, nhất là ở manh tràng. Trứng giun thải theo phân nhưng sau khi ra đến đất phải mất 2- 4 tuần ấu trùng mới phát triển để trở nên có khả năng lây nhiễm; vì vậy, không xảy ra lây truyền từ người sang người. Người nhiễm bệnh khi nuốt phải trứng có khả năng lây nhiễm. Ấu trùng nở ra trong ruột non và trưởng thành trong ruột già nhưng không di trú qua các tổ chức.

Các biểu hiện lâm sàng

A. Triệu chứng và dấu hiệu

Nhiễm giun nhẹ (ít hơn 10000 trứng trên 1 gam phân) đến vừa ít khi gây triệu chứng. Nhiễm giun nặng (30.000 trứng hoặc nhiều hơn trên 1 gam phân) có thể biểu hiện bằng đau bụng, mót rặn, ỉa chảy, trướng bụng, đầy bụng, buồn nôn, nôn, và sụt cân. Sa trực tràng và đi ngoài ra máu hoặc mất máu vi thể mạn tính cũng có thể xuất hiện thường gặp nhất ở trẻ nhỏ suy dinh dưỡng. Đôi khi giun trưởng thành có mặt trong phân. Hiện tượng giun xâm nhập vào ruột thừa và gây viêm ruột thừa ít khi xảy ra.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Chẩn đoán dựa trên việc tìm thấy các trứng đặc trưng và đôi khi, giun trưởng thành trong phân. Tăng bạch cầu ái toan (5- 20%) thường gặp, trừ các trường hợp nhiễm giun nhẹ. Thiếu máu thiếu sắt nặng có thể xảy ra trong nhiễm giun nặng.

Điều trị

Bệnh nhân nhiễm giun nhẹ không triệu chứng không cần phải điều trị. Trường hợp nhiễm giun nặng hơn hoặc có triệu chứng, điều trị mebendazol, albendazol hoặc oxantel. Không sử dụng thiabendazol, do thuốc không có hiệu quả và có độc tính cao.

A. Mebendazol

Liều dùng là 100 mg hai lần /ngày sau bữa ăn, trong 3 ngày. Để tác dụng điều trị được tốt hơn, nên nhai viên thuốc trước khi nuốt. Tỷ lệ khỏi bệnh 60- 80% và cao hơn được thông báo sau một liệu trình điều trị, cùng với việc giảm đáng kể số lượng trứng ở những bệnh nhân còn lại. Đối với các trường hợp nhiễm giun tóc nặng, một liệu trình điều trị dài hơn (tới 6 ngày) hoặc điều trị nhắc lại có thể cần đến. Các tác dụng phụ ở đường tiêu hóa do thuốc ít khi xảy ra. Thuốc có chống chỉ định trong thời kỳ mang thai.

B. Albendazol

Albendazol uống liều duy nhất 400 mg có tỷ lệ chữa khỏi 33- 90%, với số lượng trứng giảm đáng kể ở những người không khỏi. Liều điều trị thích hợp để đạt tỷ lệ khỏi cao hơn trong các trường hợp nhiễm giun vừa tới nặng còn cần được xác định, nhưng một liệu trình điều trị kéo dài 2- 3 ngày có thể dùng thử nghiệm. Albendazol (hiện đã có ở Hoa Kỳ) không được sử dụng trong thời kỳ mang thai.

C. Oxantel pamoat

Oxantel pamoat là một hoạt chất tương tự như pyratel pamoat và chỉ tác dụng lên T.trichiura. Tỷ lệ khỏi 57- 100% đã được thông báo trong một loạt thử nghiệm. Một phác đồ điều trị sử dụng liều 15 mg/kg (gốc) mỗi ngày trong 2 ngày cho những bệnh nhân nhiễm giun mức độ nhẹ và vừa. Đối với những bệnh nhân nhiễm giun nặng, cho liều 10 mg/kg (gốc) mỗi ngày trong 5 ngày. Oxantel không có ở Hoa Kỳ. Tính an toàn của thuốc trong thời kỳ mang thai chưa được xác định.

BỆNH ẤU TRÙNG DI TRÚ NỘI TẠNG

(Bệnh giun toxocara)

Phần lớn các trường hợp ấu trùng di trú nội tạng có căn nguyên là *Toxocara canis*, loại giun đũa của chó và các loài động vật họ chó; trong một số trường hợp, *Toxocara cati* của mèo nhà là căn nguyên gây bệnh và hiếm hơn nữa là *Belascaris procyonis* của gấu trúc Bắc Mỹ. Giun trưởng thành sống trong ống tiêu hóa của vật chủ tương ứng và sản sinh ra một lượng lớn trứng theo phân.

Cơ chế ổ bệnh của T.canis là nhiễm giun tiềm ẩn ở chó cái, tái hoạt hoá trong thời kỳ mang thai. Sự lây truyền từ chó mẹ sang chó con diễn ra qua

nhau thai và sữa. Phần lớn trứng giun thải ra môi trường là từ chó con (2 tuần đến 6 tháng tuổi) và chó cái đang cho con bú (tới 6 tháng sau khi đẻ). Vòng đời của T.cati diễn ra tương tự nhưng sự lây truyền qua nhau thai thường không xảy ra.

Các trường hợp nhiễm bệnh ở người xuất hiện rải rác và có lẽ phân bố toàn thế giới. Ở Hoa Kỳ, tỷ lệ mang kháng thể là 5- 7%. Bệnh thường xảy ra ở trẻ nhỏ có thói quen ăn đất bẩn, chúng nuốt trứng T. canis hoặc T.cati trong đất hoặc cát nhiễm phân súc vật, thường xuyên nhất là từ chó con. Tiếp xúc trực tiếp với súc vật nhiễm giun không gây lây nhiễm, do trứng cần một giai đoạn ủ bệnh bên ngoài kéo dài 3- 4 tuần trước khi trở nên có khả năng gây bệnh; từ đó trở đi, trứng trong đất duy trì khả năng gây bệnh vài tháng tới vài năm.

Trong cơ thể người, các ấu trùng nở ra không có khả năng trưởng thành nhưng liên tục di trú qua các tổ chức trong thời gian tới 6 tháng. Cuối cùng chúng mắc ở một loạt các cơ quan, nhất là phổi và gan, ít gặp hơn là não, mắt, và các tổ chức khác; tại đây chúng tạo ra các u hạt đường kính tới 1 cm.

Các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng

A. Bệnh cấp tính

Các ấu trùng di trú có thể gây sốt, ho, thở khò khè, gan lách to, và hạch to. Một loạt các biểu hiện khác có thể xuất hiện khi các cơ quan khác bị xâm nhập, bao gồm viêm tủy, viêm não, và viêm tim. Giai đoạn cấp có thể kéo dài 2- 3 tuần, nhưng tất cả các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng có thể tồn tại tới 18 tháng mới mất đi hoàn toàn.

Số lượng bạch cầu tăng rất cao (có thể trên 100000/µl), với 30- 80% bạch cầu ái toan. Tăng globulin trong máu xuất hiện khi gan bị giun xâm nhiễm nặng và là một gợi ý tốt cho chẩn đoán. Xét nghiệm ELISA là phương pháp huyết thanh học đặc hiệu (92%) và nhạy (78%) nhất cho phép chẩn đoán định hướng, mặc dù xét nghiệm không phân biệt được nhiễm giun cấp tính với nhiễm giun trong quá khứ. Các hiệu giá ngưng kết hồng cầu đồng phân không đặc hiệu (kháng A và kháng B) thường cao hơn 1: 1024. Phim X quang phổi có thể cho thấy các ổ thâm nhiễm. Khi hệ thần kinh trung ương bị xâm nhiễm, dịch não tủy có thể có bạch cầu ái toan. Các ký sinh trùng không thể tìm thấy qua xét nghiệm phân.

Siêu âm đã được sử dụng để phát hiện các tổn thương giảm âm 1 cm trong gan, mỗi ổ có một đường đậm âm dạng sợi dây. Chẩn đoán đặc hiệu chỉ có thể dựa trên sinh thiết gan qua da hoặc sinh thiết trực tiếp u hạt qua soi ổ bụng, nhưng những thủ thuật này ít khi mang lại kết quả.

B. Bệnh giun toxocara ở mắt

Phần lớn các ca bệnh xuất hiện ở trẻ em, thường gặp nhất là trẻ 5- 10 tuổi, biểu hiện bằng giảm thị lực ở một mắt, đôi khi có các điểm trắng ở mống mắt, lác mắt, đỏ mắt. Tổn thương giải phẫu bệnh cơ bản là u hạt ái toan trong võng mạc giống như u nguyên bào võng mạc. Trước khi có xét nghiệm ELISA (mới được phát triển gần đây), kết quả này dẫn đến việc nhiều mắt bị phẫu thuật loại bỏ. Các biểu hiện lâm sàng thường gặp khác là viêm nội nhãn lan tỏa, không đau; u hạt cực sau mắt; và khối viêm ngoại vi. Các biểu hiện ít gặp là nốt sần mống mắt, u hạt thần kinh thị giác, tổn thương rìa võng mạc một bên và giun đang di trú trong võng mạc. Nhiễm toxocara ở mắt, một bệnh thường được phát hiện nhiều năm sau nhiễm giun cấp tính, ít khi đi kèm với tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi và tăng gamma globulin trong máu, hoặc tăng hemagglutinin đồng phân. Xét nghiệm ELISA huyết thanh có thể dương tính, nhưng kết quả âm tính không loại trừ chẩn đoán. Trong trường hợp bệnh nhân có xét nghiệm ELISA huyết thanh dương tính còn nghi ngờ có u nguyên bào võng mạc, xét nghiệm dịch kính tìm kháng thể ELISA và bạch cầu ái toan có thể có ích. Cần chụp cắt lớp mắt với độ phân giải cao.

Phòng ngừa, điều trị và tiên lượng

Phương pháp phòng bệnh ở người tốt nhất là điều trị định kỳ chó con, mèo con, chó và mèo mẹ đang trong thời kỳ cho con bú, bắt đầu từ 2 tuần sau khi đẻ, nhắc lại mỗi tuần một lần, trong 3 tuần và sau đó cứ 6 tháng một lần.

A. Bệnh cấp tính

Không có điều trị đặc hiệu nào chứng tỏ rõ hiệu quả, nhưng có thể thử thiabendazol (như trong bệnh giun lươn), mebendazol (200- 400 mg chia nhiều liều, trong 21 ngày), albendazol (400 mg hai lần/ngày, trong 21 ngày), diethylcarbamazin (6 mg/kg chia nhiều liều, trong 21 ngày) hoặc ivermectin.

Theo lý thuyết, giun chết giải phóng ra các kháng nguyên có thể làm tăng các biểu hiện lâm sàng. Các thuốc steroid, kháng sinh, kháng histamin và thuốc giảm đau có thể được dùng để làm giảm các triệu chứng. Các biểu hiện có thể tồn tại vài tháng nhưng thường mất đi trong vòng 1- 2 năm. Kết quả cuối cùng thường tốt, nhưng có thông báo về một số di chứng vĩnh viễn về tinh thần kinh.

B. Bệnh giun toxocara mắt

Điều trị bao gồm các thuốc steroid (nhỏ dưới kết mạc có thể tốt hơn đường uống), phẫu thuật loại bỏ dịch kính khi bong dịch kính, quang ngưng kết bằng tia laser, và điều trị thuốc diệt ký sinh trùng. Mất thị lực vĩnh viễn một phần hoặc toàn phần ít gặp.

Các bệnh nhiễm trùng do nấm 19

BS. Richard J. Hamill
BS. Nguyễn Minh Hà

Các nhiễm trùng do nấm được coi là có vị trí quan trọng và ngày càng gia tăng do việc sử dụng rộng rãi các kháng sinh phổ rộng và số lượng bệnh nhân suy giảm miễm dịch tăng lên. Một số tác nhân gây bệnh (cryptoccus, candida, pneumocystis, fusarium) không bao giờ gây bệnh nặng ở những người bình thường. Các nấm gây bệnh lưu hành khác (histoplasma, coccidioides paracoccidioides) là nguyên nhân gây bệnh thường gặp ở những người bình thường, nhưng nó có xu hướng gây bệnh nặng ở những người rối loạn miễn dịch.

BỆNH NẤM CANDIDA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Là loại nấm thông thường nhưng lại là tác nhân gây bệnh cơ hội
- Gây bệnh ở niêm mạc đường tiêu hoá, đặc biệt rất hay gặp là viêm thực quản; nhiễm nấm máu liên quan với đặt catheter tĩnh mạch, xảy ra ở những bệnh nhân nằm điều trị tại bệnh viện
- Để chẩn đoán bệnh toàn thân bị xâm nhiễm đòi hỏi phải sinh thiết tổ chức hoặc khi có biểu hiện ở võng mạc

Nhận định chung

Nấm *Candida albicans* có thể nuôi cấy từ bệnh phẩm miệng, âm đạo và phân của hầu hết mọi người. Các tổn thương da và miệng được bàn luận ở chương 5 và 7 ở tập I. Yếu tố nguy cơ của việc nhiễm candida là giảm bạch cầu kéo dài, vừa được phẫu thuật ngoại khoa, điều trị kháng sinh phổ rộng, đặt catheter tĩnh mạch (đặc biệt khi đặt đường truyền để nuôi dưỡng cơ thể) và tiêm chích qua đường tĩnh mạch. Suy giảm miễn dịch tế bào thường gây bệnh ở da, niêm mạc, khi không tìm thấy các nguyên nhân tiềm tàng gây nhiễm nấm candida ở miệng và âm đạo cần nghĩ tới nhiễm HIV; qua quá

trình diễn biến của bệnh, các bệnh nhân AIDS hầu hết có biến chứng nhiễm candida niêm mạc mà không có trường hợp ngoại lệ.

Biểu hiện lâm sàng và điều trị

A. Bệnh nấm candida ở niêm mạc

Nấm thực quản là loại hay gặp nhất của bệnh xâm nhiễm ở niêm mạc. Bệnh nhân thường có biểu hiện nuốt khó dưới xương ức, trào ngược thực quản hoặc nôn mà không có đau dưới xương ức. Nhiễm nấm ở miệng mặc dù thường có phối hợp nhưng không nhất thiết phải có. Chẩn đoán tốt nhất là bằng nội soi, sinh thiết và nuôi cấy vì điều kiện chụp X quang có thể khó phân biệt viêm thực quản do Cytomegalovirus hoặc herpes simplex virus. Điều trị phụ thuộc vào mức độ bệnh. Nếu bệnh nhân có thể nuốt được và dùng đủ số lượng dịch bằng đường uống thì dùng fluconazol (hoặc itraconazol) 100 mg/ngày, trong 10 - 14 ngày là đủ. Ở những bệnh nhân yếu hơn hoặc vẫn tiếp tục viêm thực quản tiến triển trong khi đang dùng fluconazol thì nên dùng amphotericin B với liều 0,3 mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch trong 10 - 14 ngày, thường giải quyết được bệnh. Sự tái phát thường xảy ra ở những người nhiễm HIV.

Nhiễm nấm Candida âm đạo xảy ra ở khoảng 75 % số phụ nữ trong cuộc đời của họ. Yếu tố nguy cơ là có thai, đái tháo đường không kiểm soát được, điều trị kháng sinh phổ rộng, sử dụng cocticosteroid và AIDS. Ở những phụ nữ bị AIDS, nhiễm nấm candida âm đạo thường xuất hiện đầu tiên và là nhiễm trùng cơ hội hay gặp nhất. Các triệu chứng thường gặp nhất là ngứa âm hộ cấp, nóng rát âm đạo khi đi tiểu, đau khi giao hợp. Dùng các thuốc đặt tại chỗ thuộc nhóm azol (clotrimazol, 100 mg, viên đặt âm đạo, dùng trong 7 ngày hoặc miconazol 200 mg, đặt âm đạo trong 3 ngày) đều có hiệu quả. Liều uống duy nhất fluconazol 150 mg cũng có hiệu quả tương đương và dễ được bệnh nhân chấp nhận hơn.

B. Nhiễm nấm candida đường tiết niệu

Nhiễm nấm candida đường tiết niệu thường xảy ra khi ngừng kháng sinh hoặc khi rút dẫn lưu bàng quang. Việc cải thiện lâm sàng khi điều trị nhiễm candida tiết niệu không triệu chứng thường không thấy rõ. Khi có biểu hiện nhiễm nấm đường tiết niệu thì dùng fluconazol uống 50 mg/ngày, trong 7 - 10 ngày và có thể sử dụng khi chức năng thận bình thường. Nếu độ thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút, cần phải bơm rửa tại chỗ trong 5 ngày bằng

amphotericin B, 50 mg/ngày pha trong một lít dung dịch D_5W. Biến chứng hiếm gặp của nhiễm candida đường tiết niệu là tắc nghẽn niệu đạo và nhiễm nấm lan toả.

C. Nhiễm nấm candida máu

Nhiễm nấm candida máu là một quá trình tự giới hạn, lành tính, nhưng khi được thấy rõ thì ngược lại nó có thể là một triệu chứng của bệnh lan toả nặng. Nếu nhiễm nấm máu được giải quyết cùng với rút catheter tĩnh mạch thì thường không có biến chứng sau này. Tỉ lệ mắc viêm nội nhãn có thể cao hơn trước kia và khi điều trị ngắn ngày bằng amphotericin B tĩnh mạch với tổng liều 200 mg sẽ làm giảm bớt tỷ lệ nhiễm bệnh này. Cách điều trị này được khuyên dùng cho các bệnh nhân nhiễm nấm máu (xem Amphotericin B, chương 20)

Nếu nhiễm nấm máu bị nhiều lần, nếu có tổn thương võng mạc hoặc nếu candida được phân lập từ một vị trí khác thì bệnh nhân được coi là mắc bệnh lan toả. Dấu hiệu lâm sàng quan trọng được tìm ra trong nhiễm candida lan toả là hiện tượng thâm nhiễm các lông tơ trắng ở võng mạc, lan rộng tới thuỷ tinh thể và gây ra các tổn thương ban đỏ ra ngoài da rất đau. Tuy nhiên những tổn thương đặc biệt này chỉ thấy ở dưới 50 % số trường hợp. Các tổn thương hệ thống của các cơ quan khác nằm trong bệnh cảnh nhiễm trùng lan toả có thể là não, màng não và cơ tim. Amphotericin B với tổng liều 1 g là thuốc được lựa chọn. Có thể dùng thêm flucytosin, 150 mg/kg/ ngày, chia 4 lần bằng đường uống nếu như có tổn thương hệ thần kinh trung ương và dùng cho đến khi triệu chứng lâm sàng được cải thiện. Những bệnh nhân không dung nạp với amphotericin B thì có thể dùng fluconazol 200 - 400 mg/ngày bằng đường tĩnh mạch cũng cho hiệu quả tương đương. Các test huyết thanh phát hiện candida không có tác dụng trong việc phân biệt nhiễm nấm máu thoáng qua từ bệnh nhiễm trùng lan toả.

Một dạng khác của nhiễm trùng lan toả là bệnh candida ở gan, lách. Các tổn thương này là do điều trị hoá chất và giảm bạch cầu kéo dài ở các bệnh nhân mắc bệnh ung thư máu. Những bệnh nhân điển hình thường có sốt và đau bụng kéo dài hàng tuần với các mức độ khác nhau, gặp sau điều trị hoá chất, khi số lượng bạch cầu trung tính được hồi phục. Cấy máu thường âm tính. Xét nghiệm men gan có phosphatase kiềm tăng cao rõ. Chụp CT scan bụng thấy có gan, lách to với nhiều ổ giảm tỷ trọng ở trong gan. Chẩn đoán bằng sinh thiết gan, mô bệnh học và nuôi cấy tìm nấm. Điều trị bằng

amphotericin B với tổng liều 1g bằng đường tĩnh mạch, nhưng thường tác dụng ít, fluconazol 400 mg /ngày hoặc các thuốc loại liposome của amphotericin B có thể tốt hơn. Điều trị tiếp tục cho đến khi triệu chứng lâm sàng và X quang được cải thiện

D. Viêm nội tâm mạc do candida

Viêm nội tâm mạc do candida hiếm khi là một biến chứng của nhiễm nấm máu thoáng qua. Nó thường là kết quả của việc nhiễm trực tiếp ngay khi có phẫu thuật tim mở hoặc nhiễm nhiều lần do tiêm chích qua đường tĩnh mạch. Viêm nội tâm mạc do candida thường tăng lên sau những tháng đầu sau phẫu thuật thay van nhân tạo. Thường gặp lách to và có chấm xuất huyết, và hay có tắc các mạch lớn. Các chủng nấm không thuộc nhóm alblicans như *Candida parapsilosis* và *Candida tropicalis* thường là nguyên nhân quan trọng dẫn tới viêm nội tâm mạc hơn là trong nhiễm nấm máu thường do C.ablicans gây nên. Chẩn đoán xác định bằng cấy tìm candida từ chỗ huyết tắc hoặc từ các sùi lớn vào thời điểm thay van. Hay gặp sự phá huỷ ở các van (thường là các van động mạch chủ hoặc van hai lá) và điều trị ngoại khoa là cần thiết kết hợp với điều trị amphotericin B kéo dài với tổng liều 1 - 1,5g, đường tĩnh mạch.

Điều quan trọng cần nhớ là các chủng không phải là albicans của họ candida thường kháng lại với kháng sinh thuộc nhóm imidazol như fluconazol. Việc sử dụng rộng rãi các thuốc này để phòng bệnh ở những bệnh nhân có rối loạn miễn dịch có thể dẫn đến xuất hiện các chủng gây bệnh như Candida krusei. Sự lan rộng của loại nấm này được ghi nhận ở những bệnh nhân đã cấy ghép tuỷ xương do bệnh bạch cầu. C.albcans kháng imidazol ngày càng tăng lên và thường gặp ở bệnh nhân có rối loạn miễn dịch, đặc biệt là những bệnh nhân ở giai đoạn cuối của AIDS mà dùng fluconazol kéo dài.

Ở tất cả các dạng miễn dịch candida xâm lấn, yếu tố quan trọng của việc điều trị là các nguyên nhân tiềm tàng đã có nếu có thể thực hiện được

BỆNH NẤM HISTOPLASMA

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Về mặt dịch tễ học có liên quan với dãi của chim và dơi, thông thường là ở dọc theo các triền sông

- Hầu hết bệnh nhân không có triệu chứng, các bệnh lý về hô hấp là biểu hiện lâm sàng thường gặp.
- Hiếm gặp bệnh nhân với chức năng miễn dịch bình thường mà phát triển thành bệnh lan toả, với gan lách to, hạch to và loét miệng
- Bệnh phát triển đặc biệt ở bệnh nhân AIDS hoặc ở các giai đoạn suy giảm miễn dịch với tiên lượng tồi
- Ít khi chẩn đoán bằng test da và huyết thanh; sinh thiết tổ chức bị tổn thương cùng với nuôi cấy, kháng nguyên polysaccharid nước tiểu thường có tác dụng nhất

Nhận định chung

Bệnh nấm histoplasma gây ra bởi *Histoplasma capsulatum*, một loại nấm có hai hình thái, có thể phân lập từ đất ở các vùng dịch tễ (Trung và Đông Mỹ, Đông Canada, Mexico, Trung Mỹ, Nam Mỹ, Châu Phi và Đông Nam Á). Nhiễm trùng có lẽ do hít phải các chất thải của chim. Các chất này sẽ trở thành các tế bào mầm nhỏ và bị tiêu bởi các tế bào thực bào ở phổi. Sinh vật tăng sinh và theo đường máu tới các cơ quan khác.

Biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Hầu hết các trường hợp nhiễm histoplasma đều không có triệu chứng hoặc triệu chứng ít và vì thế nên không được phát hiện. Các nhiễm trùng trong quá khứ được nhận ra bằng các test da dương tính với histoplasmin và đôi khi sự lắng đọng của calci ở phổi và lách được phát hiện khi chụp X quang. Triệu chứng và dấu hiệu ở phổi thường không có ngay cả khi bệnh nhân có những vùng vôi hoá trên phim X quang phổi. Nhiễm trùng có thể biểu hiện giống như bệnh cúm ở mức độ chẩn đoán như viêm phổi không điển hình, thường kéo dài 1-4 ngày. Những bệnh nhân này có biểu hiện sốt, ho và đau ngực ở mức độ vừa kéo dài 5 - 15 ngày. Khám lâm sàng thường không thấy gì. Phim chụp X quang trong giai đoạn cấp thường thay đổi và không đặc hiệu. Các nhiễm trùng có biểu hiện rõ về mặt lâm sàng xảy ra dưới nhiều dạng khác nhau:

(1) *Bệnh nấm histoplasma* cấp thường xảy ra trong các vụ dịch. Đó là một bệnh nặng biểu hiện bởi sự suy kiệt rõ, sốt, và liên quan với một số biểu hiện ở phổi ngay cả khi phim chụp X quang thấy có viêm phổi. Bệnh có thể kéo dài từ một tuần tới 6 tháng nhưng không bao giờ gây tử vong

(2) *Bệnh nấm histoplasma tiến triển lan toả* thường gây tử vong trong vòng 6 tuần hoặc ít hơn. Triệu chứng thường gặp bao gồm sốt, khó thở, ho, sụt cân, suy kiệt. Ỉa chảy thường gặp ở trẻ em. Có thể loét niêm mạc họng, thanh quản. Gan và lách thường to ra và tất cả các cơ quan khác của cơ thể đều bị ảnh hưởng, đặc biệt là tuyến thượng thận.

(3) *Bệnh nấm histoplasma phổi mạn tính tiến triển* thường thấy ở người già với bệnh phổi mạn tính tắc nghẽn và ở bệnh nhân bị rối loạn miễn dịch ở mức độ trung bình. Hai phổi có những biến đổi mạn tính tiến triển, thường có hang ở đỉnh phổi.

(4) *Bệnh lan toả ở những người bị rối loạn miễn dịch nặng*, thường có phản ứng ổ nhiễm trùng trước đó hoặc có thể phản ánh là một nhiễm trùng cấp tính. Dạng này thường thấy ở những bệnh nhân bị nhiễm HIV tiềm tàng và có đặc trưng là sốt và nhiều cơ quan của cơ thể cùng bị. Chụp X quang có thể thấy tổn thương dạng kẽ. Biểu hiện có thể tối cấp và tử vong rất nhanh nếu không được điều trị ngay.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Hầu hết các bệnh nhân bị bệnh phổi tiến triển thường có biểu hiện thiếu máu như của một bệnh mạn tính. Biểu hiện tổn thương tuỷ xương có thể trội hơn trong thể lan toả với giảm cả ba dòng. Thường có tăng phosphatase kiềm, LHD và ferritin.

Trường hợp bệnh ở phổi thì cấy mủ hiếm khi dương tính ngoại trừ trong các bệnh mạn tính; ngược lại cấy máu và cấy tuỷ xương từ những bệnh nhân có rối loạn miễn dịch với bệnh lan toả cấp tính thường dương tính khoảng trên 80%. Nghiệm pháp kháng nguyên trong nước tiểu nhậy cảm trên 90 % số trường hợp đối với các nhiễm trùng lan toả ở bệnh nhân AIDS và có thể sử dụng để chẩn đoán tái phát. Độ nhậy của phương pháp miễn dịch khuếch tán khoảng 50 % ở bệnh nấm histoplasma phổi cấp tính và phương pháp cố định bổ thể dương tính khoảng 80 % số trường hợp. Kết quả phối hợp hai phương pháp ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch là khoảng 80%.

Điều trị

Đối với các bệnh nhiễm trùng tại chỗ tiến triển và bệnh toàn thân không có biểu hiện màng não với mức độ vừa đến nặng ở những bệnh nhân có khả năng miễn dịch hoặc rối loạn miễn dịch, itraconazol 200 - 400 mg/ngày, đường uống là biện pháp được lựa chọn với tỷ lệ đáp ứng chung khoảng 80 %. Thời

gian điều trị thay đổi từ vài tuần đến vài tháng phụ thuộc vào mức độ bệnh. Amphotericin B được dùng đối với các bệnh nhân không thể dùng bằng đường uống, thất bại với itraconazol, viêm màng não, hoặc bệnh toàn thân nặng ở người bị rối loạn miễn dịch. Có thể cần thiết phải dùng trên 2,5g tổng liều ở hai trường hợp cuối (xem amphotericin B, chương 20). Các bệnh nhân có bệnh nấm histoplasma liên quan đến AIDS đòi hỏi phải được điều trị ức chế suốt đời với itraconazol 200 - 400 mg/ngày, đường uống.

BỆNH NẤM COCCIDIOIDES IMMITIS

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Gây ra các biểu hiện giống cúm với các dấu hiệu mệt mỏi, sốt, đau lưng, đau đầu và ho.
- Đau khớp và sưng các khớp ngoại vi như khớp gối, khớp cổ chân.
- Ban đỏ dạng nút thường gặp.
- Có thể lan toả với biểu hiện viêm màng não, tổn thương xương hoặc da và ápxe tổ chức phần mềm.
- X quang thay đổi từ viêm phổi tới thành hang.
- Test huyết thanh thường có tác dụng; các hình cầu nhỏ có chứa các nội bào tử có thể thấy ở mủ hoặc tổ chức.

Nhận định chung

Bệnh nấm coccidioides immitis có thể được gợi ý tới trong chẩn đoán của một bệnh chưa biết rõ ở một bệnh nhân đã từng sống hoặc đi tới vùng dịch tễ.

Nhiễm trùng là kết quả của việc hít phải các thành phần của bệnh nấm Coccidioides immitis, một chủng loại nấm mọc trong đất ở một vài vùng khô cằn ở tây Nam Hoa Kỳ, ở Mexico và ở Trung Nam Mỹ.

Khoảng 60 % nhiễm trùng không có biểu hiện lâm sàng và không được nhận biết ngoại trừ test da với coccidioidin dương tính. Trong những trường hợp còn lại, các triệu chứng có thể rất nặng đòi hỏi phải được theo dõi. Dưới 1 % các trường hợp có khả năng miễn dịch có biểu hiện lan toả, nhưng trong số các bệnh nhân này có tỷ lệ tử vong cao.

Ở những người bị nhiễm HIV trong vùng dịch tễ, bệnh nấm coccidioides là nhiễm trùng cơ hội thông thường, xảy ra ở khoảng 25 % số bệnh nhân trong tiến trình tiến triển của HIV.

Biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Triệu chứng của bệnh nấm coccidioides lần đầu xảy ra khoảng 40 % số các trường hợp nhiễm trùng. Khởi phát (sau thời kỳ nung bệnh 10 - 30 ngày) thường là biểu hiện ở đường hô hấp với sốt đôi khi có rét run. Thường có đau màng phổi. Viêm mũi thanh quản có thể dẫn tới viêm phế quản và kèm theo là ho khạc đờm nhẹ hoặc ho khan.

Biểu hiện đau khớp thường có sưng các khớp ngoại vi, hay gặp nhất là khớp gối và cổ chân. Ban đỏ nút có thể xuất hiện 2 - 20 ngày sau khi khởi phát. Hồng ban đa dạng có thể cũng hiếm gặp. Các tổn thương phổi kéo dài, thay đổi từ các hang và các ápxe đến các cục ở trong nhu mô phổi hoặc giãn phế quản, xảy ra khoảng 5 % trong số các trường hợp được chẩn đoán.

Khoảng 0,1 % bệnh nhân da trắng và 1% bệnh nhân da màu không có khả năng hạn chế hoặc kiểm soát nhiễm trùng do C.immitis gây ra. Người Philipin và người da đen cũng như là phụ nữ có thai đặc biệt dễ mắc bệnh này. Các triệu chứng của bệnh nấm coccidioides tiến triển phụ thuộc vào vị trí của sự lan toả. Bất kỳ tổ chức nào cũng có thể bị nhiễm. Các triệu chứng ở phổi thường trở nên rõ rệt hơn với hạch to ở trung thất, ho, tăng tiết mủ. Ápxe phổi có thể vỡ vào khoang màng phổi gây nên tràn mủ màng phổi. Có thể có sự lan rộng tới xương và da đôi khi có thể lan tới màng tim và cơ tim. Sự lan toả có thể phối hợp với nhiễm trùng máu, đặc trưng trên lâm sàng bởi dạng kê lan toả khi chụp X quang và tử vong sớm. Diễn biến bệnh đặc biệt nhanh ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Những người nhiễm HIV với bệnh lan toả toàn thân hay bị thâm nhiễm kê, hạch lympho toàn thân, viêm màng não, nhưng tổn thương da thường không hay gặp.

Tổn thương xương hầu hết thường xảy ra ở phần lồi của xương. Viêm màng não xảy ra trong 30 - 50 % số trường hợp bệnh lan toả. Ápxe dưới da hoặc các tổn thương da dạng mụn đặc biệt rất hay gặp ở các trường hợp tối cấp. Viêm hạch bạch huyết có thể xảy ra và có thể tiến triển tới giai đoạn làm mủ. Ít gặp ápxe trong trung thất và ápxe sau phúc mạc.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Trong trường hợp bệnh nấm coccidioides tiên phát, có thể có tăng vừa phải số lượng bạch cầu và bạch cầu ưa acid. Tốc độ lắng máu tăng kéo dài hoặc tiếp tục tăng là dấu hiệu tiến triển của bệnh. Xét nghiệm huyết thanh

thường có ích đối với cả chẩn đoán và tiên lượng bệnh. Test miễn dịch khuếch tán (CIE) và test kết tủa trong ống nghiệm thường được sử dụng để kiểm tra, định lượng IgG vàIgM bằng phương pháp miễn dịch khuếch tán cũng đủ để chẩn đoán. Theo tiền sử bệnh thì sự tăng cao kéo dài phản ứng cố định bổ thể (≥ 1:16) được coi như có ý nghĩa gợi ý bệnh lan toả . Phản ứng cố định bổ thể huyết thanh có thể thấp khi có viêm màng não xẩy ra nhưng không lan toả ở các nơi khác. Tỷ lệ âm tính giả khoảng trên 30 % được thấy ở bệnh nhân bị bệnh nấm coccidioides liên quan đến HIV. Chẩn đoán viêm màng não do coccidioides có thể được chứng minh bằng kháng thể trong dịch tuỷ sống. Nó được tìm thấy trên 90 % số trường hợp. Dịch tuỷ sống có tăng số lượng tế bào, chủ yếu là tế bào lympho và giảm glucose. Các thể hình cầu nhỏ có nội bào tử có thể tìm thấy trong các mảnh sinh thiết; mặc dù chúng không gây nhiễm trùng, chúng có thể chuyển thành dạng có khả năng lây nhiễm cao khi phát triển trong môi trường nuôi cấy. Test kháng nguyên ngoại lai được sử dụng rộng rãi và giảm một số lượng lớn nguy cơ đối với người làm xét nghiệm. Cấy máu ở môi trường thích hợp không thường xuyên dương tính ở bệnh lan toả. Cây dịch tuỷ sống dương tính khoảng 30 % số trường hợp viêm màng não.

C. Chẩn đoán hình ảnh

Hình ảnh X quang tìm thấy rất khác nhau nhưng thường thấy thâm nhiễm không đồng nhất dạng nốt ở phổi, thành các hang thường mỏng. Có thể thấy hạch rốn phổi và thường ở các trường hợp bệnh khu trú tại chỗ; hạch trung thất thường gợi ý bệnh lan toả. Có thể có tràn dịch màng phổi và tổn thương tiêu xương.

Điều trị

Điều trị triệu chứng chung là cần thiết đối với bệnh khu trú ở lồng ngực mà không có biểu hiện tiến triển. Đối với các bệnh ở phổi và ngoài phổi tiến triển, amphotericin B đường tĩnh mạch có hiệu quả ở một số bệnh nhân (xem chương 20). Có thể điều trị liên tục với tổng liều 2,5 - 3 g. Đối với viêm màng não thì điều trị bao gồm amphotericin B tiêm vào tuỷ sống hàng ngày, tăng dần liều từ 1 - 5 mg/ngày cho đến khi các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân được ổn định. Điều trị thuốc có thể giảm dần 6 tuần/lần, trong nhiều năm tiếp theo. Điều trị toàn thân bằng amphotericin B 0,6 mg/kg/ngày, đường tĩnh mạch thường được dùng cùng lúc với điều trị qua đường tuỷ sống. Trước đây, khi bệnh nhân đã ổn định về lâm sàng thì điều trị thuốc uống bằng azol trong một thời gian không

xác định, với liều lượng sẽ nói dưới đây là biện pháp điều trị xen kẽ với điều trị amphotericin B đường tuỷ sống.

Kết quả điều trị bằng fluconazol với liều 400 mg/ngày gợi ý rằng có thể điều trị khoảng 75 % số bệnh nhân được lựa chọn với biểu hiện viêm màng não do coccidioides mức độ vừa bằng fluconazol đường uống. Điều trị như vậy chỉ có tác dụng ức chế và phải tiếp tục điều trị vô hạn định.

Ketoconazol, 200 - 800 mg/ngày, uống 1- 2 giờ trước khi ăn sáng, fluconazol 200 - 400 mg/ngày uống và itraconazol 400 mg/ngày uống, điều trị theo đơn xen kẽ đối với bệnh nhân có bệnh lý giới hạn ở lồng ngực; tuy nhiên điều trị có thể tiếp diễn trong 6 tháng hoặc dài hơn sau khi bệnh ngừng hoạt động nhằm phòng ngừa tái phát.

Phẫu thuật lồng ngực được chỉ định trong trường hợp có ổ nhiễm trùng rất lớn hoặc vỡ vào các khoang. Mổ đặt dẫn lưu cũng có tác dụng với các ổ ápxe của tổ chức phần mềm. Amphotericin B, 1 mg/kg/ngày, đường tĩnh mạch được dùng tiếp theo sau phẫu thuật ngoại khoa của tổ chức bị nhiễm trùng cho đến khi bệnh ngừng hoạt động, khi đó có thể tiếp tục điều trị bằng azol.

Tiên lượng

Trong trường hợp bệnh giới hạn thì tiên lượng thường tốt, nhưng các hang phổi tồn tại kéo dài có thể gây ra nhiều biến chứng. Các nốt, các hang và xơ hoá phần còn lại có thể ít tiến triển sau những giai đoạn dài ổn định hoặc thoái hóa. Dạng lan toả và dạng màng não vẫn có tỷ lệ tử vong trên 50%.

BỆNH PHỔI DO PNEUMOCYSTIS CARINII

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Sốt, khó thở, ho khan.
- Bệnh của tổ chức kẽ lan toả hai bên, không có hạch rốn trên phim chụp X quang ngực.
- Ran nổ hai đáy khi nghe phổi gặp trong nhiều trường hợp; những trường hợp khác không phát hiện thấy.
- Giảm áp lực riêng phần oxy.
- Có P. carinii trong mủ, trong dịch rửa phế quản hoặc tổ chức phổi.

Nhận định chung

Nói chung hiện nay người ta coi *Pneumocystis carinii* là một loại nấm. Nó có thể tìm thấy trong phổi của những vật nuôi khác nhau ở trong nhà, ở động vật có vú hoang dại và phân bố trên khắp thế giới ở người. Mặc dù triệu chứng của bệnh P.carinii rất hiếm gặp trong dân số nhưng bằng chứng huyết thanh đã chỉ ra rằng có các nhiễm trùng không triệu chứng đã xảy ra ở hầu hết mọi người lúc trẻ. Các nhiễm trùng thấy rõ (bệnh do pneumocystis) là một bệnh phổi cấp tính của bào tương tế bào tổ chức kẽ, xảy ra với tần suất cao trong hai nhóm sau: (1) dịch nhiễm trùng tiên phát trong số trẻ đẻ non, trẻ suy mòn hoặc suy dinh dưỡng ở bệnh viện; (2) Lác đác ở một số trường hợp trẻ lớn hơn và người lớn có tình trạng miễn dịch tế bào bất thường hoặc suy giảm. Thông thường bệnh xảy ra ở những bệnh nhân ung thư hoặc suy dinh dưỡng nặng và sức khoẻ giảm, ở các bệnh nhân điều trị ức chế miễn dịch hoặc dùng thuốc có độc tính với tế bào, dùng tia xạ để điều trị ghép cơ quan, điều trị ung thư và thường gặp nhất ở bệnh nhân AIDS (xem chương 14)

Đường lây truyền của nhiễm trùng tiên phát thường không rõ nhưng có những bằng chứng gợi ý rằng nó được truyền qua đường hô hấp. Tiếp theo giai đoạn nhiễm trùng không triệu chứng, sinh vật sống tiềm tàng và không hoạt động, phân bố rải rác trong các phế nang. Tuy nhiên những nhiễm trùng cấp tính ở trẻ em và người trưởng thành xảy ra là do nhiễm trùng tại chỗ hoặc do các nhiễm trùng tiềm tàng tái hoạt động.

Ở các bệnh nhân AIDS không được phòng ngừa đặc hiệu, bệnh phổi do pneumocystis xảy ra khoảng trên 80 % số bệnh nhân và là nguyên nhân chính của tử vong. Tỷ lệ mắc tăng lên có liên quan trực tiếp với sự giảm số lượng tế bào lympho CD4, nhiều trường hợp xảy ra khi số tế bào dưới 200µl. Sự lan toả nhiễm trùng tới các tổ chức khác ngoại phổi thường hiếm, ngoại trừ những bệnh nhân đã dùng pentamidin khi dung để dự phòng. Ở những bệnh nhân không bị AIDS, được điều trị ức chế miễn dịch, các triệu chứng thường bắt đầu sau khi cocticoid được giảm liều dần hoặc dùng không liên tục.

Biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Các triệu chứng giới hạn ở nhu mô phổi nhưng bệnh ngoài phổi cũng được báo cáo với tần suất ngày càng tăng. Ở dạng rải rác của người bệnh

phối hợp với suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào, **khởi phát đột ngột** với sốt thể nhanh ngắn và thường ho khan. Các dấu hiệu thực thể ở phổi nhẹ và không tỷ lệ thuận với mức độ bệnh cũng như là triệu chứng X quang; nhiều bệnh nhân có ran nổ ở hai đáy phổi nhưng số khác thì không có. Nếu không điều trị thì bệnh tiến triển nhanh và có thể gây cho bệnh nhân tử vong. Trong thể người lớn, có thể có tràn khí màng phổi tự nhiên, thường ở những bệnh nhân đã có những giai đoạn mắc trước đó hoặc những bệnh nhân điều trị pentamidin khí dung để phòng ngừa. Ở thể trẻ em, bệnh nhân thường không có sốt và có thể tăng cao bạch cầu ưa acid.Các bệnh nhân AIDS thường có các triệu chứng của HIV kèm theo, bao gồm sốt, mệt mỏi và sụt cân kéo dài vài tuần đến vài tháng trước khi có biểu hiện bệnh này.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Trên X quang phổi hầu hết thấy có thâm nhiễm kẽ lan toả, có thể không đồng nhất hoặc thể kê hoặc thành đám dày và được thấy sớm trong giai đoạn nhiễm trùng. Có thể có đám lan toả hoặc khu trú ở từng ổ, hình nang, hình nốt hoặc hang trong các nốt; 5 - 10 % số bệnh nhân bị bệnh phổi do pneumocystis có phim chụp X quang phổi bình thường. Phim chụp phổi thường không điển hình ở những bệnh nhân đã điều trị dự phòng bằng pentamidin khí dung, chứng tỏ có thâm nhiễm thuỳ trên.

Điển hình nhất là dung tích sống, dung tích toàn bộ của phổi và dung tích một lần thở đối với carbon monoxid, nó cho thấy có sự lan toả không đều. Khí máu thường chỉ ra rằng có biểu hiện giảm O_2 cùng với giảm CO_2 máu. Chụp cắt lớp phổi với Gallium (độ nhậy trên 90 %, độ đặc hiệu từ 20 - 40 %) cho thấy kết quả lan toả. Xét nghiệm này chỉ dành cho những người có phim phổi và chức năng phổi bình thường mà nghi ngờ mắc bệnh. Sự tăng đơn lẻ và mức tăng cao của LDH huyết thanh là đặc hiệu. Giảm bạch cầu lympho cùng với giảm tế bào CD4 thường gặp. Các test huyết thanh bao gồm test phát hiện kháng nguyên trong máu thường không giúp ích gì trong chẩn đoán.

Chẩn đoán đặc hiệu phụ thuộc vào hình thái của nấm trong các mẫu bệnh phẩm được nhuộm đặc hiệu. Nó không thể nuôi cấy được. Mặc dù bệnh nhân hiếm khi có đủ đờm tự nhiên để xét nghiệm, nhưng có thể lấy đờm bằng cách cho bệnh nhân khí dung với dung dịch muối ưu trương (3 %) qua máy khí dung siêu âm. Các mẫu bệnh phẩm này sau đó được nhuộm Giemsa hoặc methenamin bạc. Mỗi bệnh phẩm trong số đó cho phát hiện các kén. Sử dụng kháng thể đơn dòng với miễn dịch huỳnh quang đã làm tăng

độ nhậy của chẩn đoán. Các kỹ thuật phụ trợ để lấy các bệnh phẩm bao gồm rửa phế quản (độ nhậy 86 - 97 %), tiếp đó nếu thấy cần thi sinh thiết phổi qua đường phế quản (85 - 97%), sinh thiết phổi mở và chọc kim sinh thiết phổi thường không hay làm. Mặc dù các kết luận còn sơ bộ nhưng test khuếch đại gen (PCR) để phát hiện P.carinii tỏ ra là có độ nhậy nhưng không cho kết quả nhanh hơn.

Điều trị (Xembảng 14-4)

Điều trị cần phải dựa trên chẩn đoán dương tính bởi mức độ độc của thuốc điều trị và khả năng cùng tồn tại các nhiễm trùng khác. Trimethoprim-sulfamethoxazol (TMP - SMZ) và pentamidin isethionat có hiệu quả ngang nhau nhưng các phản ứng phụ nặng có thể xẩy ra trên 50 % số bệnh nhân được điều trị một trong hai thuốc đó. Ở các bệnh viện, bệnh nhân không mắc AIDS, thuốc TMD - SMZ được ưa thích hơn do tỷ lệ xuất hiện các tác dụng phụ thấp. Đối với hầu hết các bệnh nhân AIDS ở mức độ trung bình hoặc nặng thì việc dùng TMP - SMZ uống được ưa thích hơn do giá thành thấp và giá trị sinh học rất tốt. Những bệnh nhân buồn nôn và nôn hoặc ỉa chảy khó cầm thì có thể được dùng TMP - SMZ đường tĩnh mạch. Pentamidin có chỉ định dùng nếu cần hạn chế lượng dịch hoặc có tiền sử nhậy cảm với sulfonamid. Điều trị liên tục với các thuốc đã lựa chọn ít nhất từ 5 - 10 ngày trước khi có cân nhắc thay đổi thuốc, khi mà sốt, thở nhanh và thâm nhiễm phổi tồn tại từ 4 - 6 ngày sau khi bắt đầu điều trị; một số bệnh nhân có biểu hiện xấu đi nhất thời trong vòng 3 - 5 ngày đầu tiên của bệnh, điều này có thể liên quan đến sự phản ứng viêm thứ phát đối với vi sinh vật đã và đang chết. Bàn luận về vai trò của cocticosteroid để điều trị bệnh cần được xem thêm ở dưới và chương 14. Một số nhà lâm sàng thích điều trị giai đoạn AIDS liên quan với bệnh phổi do pneumocystis trong 21 ngày hơn là điều trị 14 ngày thông thường đối với các trường hợp không phải AIDS.

A. Trimethoprim - Sulfamethoxazol

Liều TMP 20 mg/kg (12 - 15 mg/kg có thể làm giảm tác dụng phụ mà không làm giảm hiệu quả của thuốc) và SMZ 100 mg/kg, uống hoặc truyền tĩnh mạch hàng ngày chia 3 - 4 lần và điều trị trong 14 - 21 ngày. Các phản ứng phụ cũng giống như đối với sulfonamid. Những bệnh nhân AIDS với tỷ lệ cao có các phản ứng tăng nhậy cảm như sốt, nổi ban (đôi khi rất nặng), mệt mỏi, giảm bạch cầu, viêm gan, viêm thận giảm tiểu cầu và tăng bilirubin máu.

B. Pentamidin Isethionat

Thuốc này thường được ưa dùng đường tĩnh mạch (ưa chuộng hơn) hoặc tiêm bắp với liều đơn là 3 mg (muối)/kg/ngày, trong 14 - 21 ngày. Để tránh đau tại vị trí tiêm hoặc ápxe vô khuẩn, hầu hết người lao động chỉ chấp nhận dùng thuốc bằng đường tĩnh mạch bằng cách hoà thuốc trong 250 ml huyết thanh ngọt 5% và truyền chậm trong vòng một giờ. Pentamidin gây ra tác dụng phụ trong khoảng 50 % số bệnh nhân. Các phản ứng ít gặp như nổi ban, giảm bạch cầu, bất thường về xét nghiệm chức năng gan, giảm folat huyết thanh, tăng kali máu, giảm calci máu. Hạ đường huyết máu (thường không có biểu hiện trên lâm sàng), tăng đường huyết máu, giảm natri máu, nhiễm độc thận kéo dài cùng với tăng urê máu có thể xảy ra. Hiếm gặp phản ứng phụ nặng nề, bao gồm thiếu máu, giảm tiểu cầu, rối loạn nhịp thất và viêm tuỵ nặng. Nồng độ máu cần được theo dõi. Truyền tĩnh mạch nhanh có thể gây hạ huyết áp nhanh.

C. Atovaquon

Atovaquon là loại hydroxynaphothquinon đã được FDA công nhận được dùng cho những bệnh nhân nhẹ hoặc trung bình mà không dung nạp với TMP - SMZ hoặc pentamidin, nhưng sự thất bại cũng được ghi nhận trong khoảng 15 - 30 % số trường hợp. Các tác dụng phụ nhẹ thường gặp nhưng không có các phản ứng nghiêm trọng, liều dùng là 750 mg chia 3 lần/ngày, trong 21 ngày. Vì sự hấp thụ có thể gây nên nồng độ tập trung huyết thanh thấp và thất bại điều trị nên thuốc có thể được dùng cùng với thức ăn, đặc biệt là bữa ăn có nhiều chất béo.

D. Các thuốc khác

Clindamycin 600 mg, 3 lần/ngày cùng primaquin 15 mg/ngày và dapson 100 mg/ngày cùng với trimethoprim 15 mg/kg/ngày chia 3 lần/ngày được dùng xen kẽ bằng đường uống với trường hợp bệnh nhẹ và vừa hoặc điều trị tiếp đối với các trường hợp đã điều trị thuốc đường tĩnh mạch lúc ban đầu. Trimetrexat, 45 mg/m^2/ngày, đường tĩnh mạch cùng leucovorin liều cao được dùng cho các bệnh nhân không đáp ứng với các điều trị khác nhưng tỷ lệ thành công dưới 25%.

E. Prednisolon

Kết hợp với thuốc diệt vi sinh, prednisolon được dùng khi PaO_2 dưới 70 mm Hg khi vào viện. Nó được sử dụng để cải thiện tiên lượng đối với các

trường hợp bị bệnh phổi nặng do pneumocystis. Liều lượng và thời gian điều trị xem phần corticosteroids ở chương 14 và cuối bảng 14.4.

F. Chăm sóc hỗ trợ

Giảm oxy máu thường liên quan với bệnh này nên việc điều trị oxy được chỉ định để duy trì độ bão hoà oxy trên 90%.

Phòng ngừa

Xem chương 14 và bảng 14.6.

Tiên lượng

Khi không điều trị sớm và đủ, tỷ lệ tử vong đối với thể bệnh do pneumocystis ở trẻ nhỏ, lưu hành là 20 - 50 %, đối với thể rải rác ở những người suy giảm miễn dịch thì tỷ lệ tử vong gần 100 %. Điều trị sớm làm giảm tỷ lệ tử vong khoảng 3 % đối với thể đầu và 25 % đối với thể sau. Những bệnh nhân suy giảm miễn dịch không được điều trị phòng ngừa, tái phát thường hay gặp (30 % ở bệnh nhân AIDS).

BỆNH NẤM CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Là nguyên nhân rất thường gặp gây viêm màng não do nấm.
- Các yếu tố có sẵn: bệnh Hodgkin, điều trị cocticosteroid, nhiễm HIV.
- Các triệu chứng đau đầu, trạng thái tâm thần bất thường; đôi khi có biểu hiện màng não, tuy nhiên hiếm thấy ở bệnh nhân HIV.
- Chẩn đoán bằng cách phát hiện polysaccharid dạng bọc trong dịch não tuỷ; 95% bệnh nhân nhiễm HIV thấy có polysacharid trong huyết thanh.

Đánh giá chung

Bệnh nấm Crytococcus là do nấm Cryptococcus neoformans gây ra, đây là một loại nấm mốc có vỏ bọc và được tìm thấy ở khắp mọi nơi trên thế giới, trong đất và trong phân khô của chim bồ câu.

Nhiễm trùng cấp tính là do hít phải nấm. Ở trong phổi, nhiễm trùng có thể tồn tại khu trú ở rốn phổi hoặc lan toả. Các vật chủ có khả năng miễn dịch hiếm khi phát triển thành các biểu hiện lâm sàng của bệnh phổi do

Cryptococcus. Hầu hết bệnh phổi tiến triển và lan toả khi có suy giảm miễn dịch tế bào, bao gồm các ung thư máu tiềm tàng, bệnh Hodgkin, điều trị cocticosteroid kéo dài hoặc nhiễm HIV.

Biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Bệnh lan toả toàn thân có thể xảy ra ở bất cứ cơ quan nào nhưng hệ thống thần kinh trung ương hay bị nhất. Đau đầu thường là triệu chứng đầu tiên của viêm màng não. Lẫn và các trạng thái thay đổi về tâm thần khác cũng như là những dấu hiệu bất thường của dây thần kinh sọ não, buồn nôn và nôn có thể thấy khi bệnh tiến triển. Cứng gáy và các dấu hiệu màng não xảy ra khoảng 50 % nhưng ít gặp ở các bệnh nhân nhiễm HIV với biến chứng này. Hiếm gặp các khối chiếm chỗ ở trong não (cryptococcomas). Não úng thuỷ do tắc nghẽn có thể là biến chứng trong quá trình bệnh.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Dịch não tuỷ có tăng áp lực, tăng lympho bào, có các tế bào nấm có vỏ bọc đang phát triển, tăng protein, giảm đường, tuy nhiên có khoảng 50 % số bệnh nhân AIDS không có thay đổi về tế bào. Kháng nguyên cryptococcus trong dịch não tuỷ và cấy dịch não tuỷ giúp cho chẩn đoán trên 90 % số trường hợp. Các bệnh nhân AIDS thường có cả kháng nguyên trong dịch não tuỷ và trong huyết thanh và hay gặp các biểu hiện ngoài màng não.

Điều trị

Các viêm màng não do Cryptococcus có liên quan đến AIDS: dùng fluconazol uống 400 mg/ngày, tối thiểu trong 10 tuần có hiệu quả đáng kể với điều trị cấp tính cho các bệnh nhân thể nhẹ. Những đối tượng tốt nhất được điều trị fluconazol ngay từ đầu là các bệnh nhân có biểu hiện tinh thần bình thường và kháng nguyên Cryptococcus trong dịch não tuỷ ở dưới mức 1/128. Các bệnh nhân có nguy cơ cao thì nên dùng amphotericin B ngay từ đầu, nhưng có thể rút ngắn thời gian xuống còn 14 ngày và chuyển sang fluconazol khi tình trạng lâm sàng ổn định. Tình trạng này được xác định bằng đáp ứng lâm sàng và có cải thiện các thông số của dịch não tuỷ bao gồm cấy dịch trở về âm tính và giảm nồng độ kháng nguyên cryptococcus.

Cũng có những khuynh hướng khác với phương pháp điều trị dùng amphotericin B kéo dài, đặc biệt đối với bệnh nhân nhiễm HIV. Tuy nhiên

loại thuốc này vẫn quan trọng, đặc biệt là đối với thể nặng. Amphotericin B, 0,7 - 1 mg/kg/ngày, đường tĩnh mạch, trong 14 ngày. Tiếp theo nên dùng thêm fluconazol trong 8 tuần bằng đường uống, 400 mg/ngày hoàn toàn có hiệu quả, đáp ứng lâm sàng tốt và dịch não tuỷ sạch vi sinh vật trong khoảng 70 % số bệnh nhân. Dùng thêm flucytosin góp phần đáng kể cải thiện tỷ lệ khỏi bệnh; những bệnh nhân rất nặng nhưng vẫn có thể dùng thuốc uống thì có thể dùng flucytosin 150 mg/kg/ngày, chia thành bốn liều nhỏ bằng nhau và uống cách nhau 6 giờ. Dùng thêm flucytosin ở giai đoạn sớm của bệnh có thể phòng được tái phát muộn. Chọc dịch não tuỷ nhiều lần hoặc đặt các shunt ở tâm thất có thể rất quan trọng để làm giảm áp lực dịch não tuỷ hoặc có biến chứng ứ nước não tuỷ. Ngừng điều trị amphotericin B khi có đáp ứng lâm sàng (giảm nhiệt độ, cải thiện các triệu chứng lâm sàng, buồn nôn và nôn và thang điểm về ý thức) và cấy dịch não tuỷ trở về âm tính.

Có thể điều trị tương tự cho các bệnh nhân viêm màng não do cryptococcus khi không có bệnh AIDS, tuy nhiên tỷ lệ tử vong còn cao. Vì có các bệnh tiềm tàng nặng và độ tuổi lớn hơn nên nhóm bệnh nhân này không dung nạp với liều cao amphotericin B giống như các bệnh nhân AIDS. Điều trị vẫn được tiếp tục nếu cấy dịch não tuỷ vẫn dương tính hoặc nồng độ kháng nguyên dịch não tuỷ vẫn cao trên 1/8.

Các nghiên cứu sơ bộ ở bệnh nhân AIDS gợi ý rằng fluconazol dùng cùng flucytosin có hiệu quả với các thể nhẹ nhưng biện pháp điều trị này chưa được so sánh với dùng fluconazol đơn thuần.

Duy trì thuốc chống nấm rất quan trọng sau khi đã điều trị giai đoạn cấp ở các trường hợp nhiễm HIV, nếu không thì tỷ lệ tái phát cao trên 50 %. Fluconazol 200 mg/ngày là phác đồ điều trị duy trì được lựa chọn, giảm tái phát khoảng 10 lần so với nhóm chứng và 3 lần so với dùng amphotericin B hàng tuần ở những bệnh nhân đã sạch vi sinh vật trong dịch não tuỷ nhờ điều trị.

Tiên lượng

Các yếu tố chỉ ra tiên lượng tồi bao gồm sự hoạt động của các bệnh có sẵn, không có tăng lympho bào dịch não tuỷ, nồng độ kháng nguyên lúc ban đầu cao cả trong huyết thanh và dịch não tủy, giảm tình trạng tâm thần và xuất hiện các bệnh ngoài hệ thống thần kinh.

BỆNH NẤM ASPERGILLUS

Aspergillus fumigatus là nguyên nhân thường gặp của bệnh nấm aspergillus, tuy nhiên có nhiều chủng aspergillus có thể gây ra rất nhiều loại bệnh. Sẹo bông và tổn thương ống tai ngoài có thể là do loại nấm này. Biểu hiện lâm sàng là kết quả do sự sai lệch đáp ứng miễn dịch hoặc do xâm nhiễm tổ chức.

Bệnh nấm Aspergillus phế quản phổi dị ứng xảy ra ở những bệnh nhân đã có bệnh hen tồn tại trước đó, gây co thắt phế quản nhiều hơn và thâm nhiễm phổi rất nhanh kèm theo với tăng bạch cầu ưa acid, nồng độ IgE tăng cao và tủa aspergillus trong máu. Nó có thể gây ra biến chứng xơ các nang. Bệnh đặc trưng là diễm biến tăng hoặc giảm sự cải thiện dần sau một thời gian nhưng nó có thể gây nên giãn phế quản hình túi và bệnh phổi xơ hoá giai đoạn cuối, với các đợt tiến triển cấp, dùng prednison đường uống, bắt đầu bằng liều 1 mg/kg/ngày và sau đó giảm liều từ từ trong nhiều tháng. Thuốc chống nấm không có vai trò trong việc điều trị các dị ứng do aspergillus bởi vì bệnh được gây ra do phản ứng miễn dịch với nấm và không liên quan tới việc xâm nhiễm tổ chức.

Những biểu hiện xâm nhiễm có thể thấy ở người có khả năng miễn dịch bao gồm các trường hợp viêm xoang mạn tính và các aspergillus này kí sinh trong các hang phổi đã có trước (tạo thành khối u nấm aspergillus-aspergilloma). Bệnh xoang có thể cần được điều trị kháng sinh kéo dài (itraconazol 200 mg x 2 lần/ngày, kéo dài trong vài tuần đến vài tháng) cũng như là phẫu thuật mổ xoang. Các u do nấm aspergillus ở phổi đôi khi thấy trong các phim X quang nhưng có thể biểu hiện dưới dạng khạc ra máu đáng kể. Amphotericin B rỏ giọt vào các xoang và điều trị nội soi phế quản đã được thử nghiệm nhưng ít kết quả; một số thử nghiệm không kiểm soát đã cho thấy lợi ích của itraconazol. Điều trị có hiệu quả nhất với u nấm aspergillus có triệu chứng hiện vẫn là phương pháp cắt bỏ u.

Bệnh nấm Aspergillus xâm nhiễm và đe doạ tính mạng hay xảy ra nhất ở các bệnh nhân suy giảm miễm dịch trầm trọng, đặc biệt là những bệnh nhân giảm bạch cầu nặng kéo dài. Các bệnh nhân mắc bệnh AIDS tiến triển có thể có nguy cơ mắc aspergillus xâm nhiễm, đặc biệt nếu như họ có các yếu tố nguy cơ khác đối với bệnh. Biểu hiện ở phổi thường hay gặp nhất với thâm nhiễm không đồng nhất dẫn đến bệnh phổi hoại tử nặng. Thường có nhồi máu tổ chức khi nấm phát triển vào trong mạch máu - nguyên nhân gây ra sự phát triển của đau ngực là do căng màng phổi và tăng cao LDH trong

huyết thanh. Các bệnh nhân AIDS cũng có xu hướng bị viêm khí phế quản phổi loét duy nhất và có thể cùng tồn tại với bệnh nhu mô phổi. Vào bất kỳ thời điểm nào cũng có thể có hiện tượng lan toả đến hệ thần kinh trung ương, da và các tổ chức khác. Chẩn đoán sớm và điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch là chủ yếu. Cấy máu cho kết quả rất chậm. Ngược lại với bệnh nấm asperigllus dị ứng, test huyết thanh và phát hiện kháng nguyên có độ nhậy thấp đối với bệnh xâm lấn. Phân lập aspergillus từ các dịch tiết của phổi là không cần thiết đối với bệnh xâm nhiễm. Vì vậy điều quyết định của chẩn đoán là chứng minh aspergillus trong tổ chức. Về mặt mô học, người ta thấy sợi nấm có nhánh. Các mẫu sinh thiết sẽ có nấm mọc.

Khi aspergillus xâm nhiễm nặng được phát hiện trên lâm sàng hoặc có thể chứng minh bằng sinh thiết cần dùng ngay liều cao amphotericin B thì có thể cứu sống được bệnh nhân (xem chương 20). Tổng liều hàng ngày tăng nhanh từ 0,8 - 1,5 mg/kg/ngày đường tĩnh mạch, bệnh nhân có thể chịu đựng được trong vài tuần đầu, sau đó với liều quy định là 0,6 mg/kg/ngày tiếp tục cho đến khi tổng liều đạt được ít nhất là 2g. Chưa thấy lợi ich rõ ràng khi dùng thêm flucytosin. Itraconazol đường uống với liều 200 - 400 mg/ngày có hiệu quả chống nấm aspergillus và kinh nghiệm trên lâm sàng ban đầu thấy thuận lợi với trường hợp bệnh ít nặng hơn. Cho tới khi có thêm những dữ kiện thì hiện nay amphotericin B nên được dùng là thuốc hàng đầu cho các bệnh xâm nhiễm. Dù sao thì tỷ lệ tử vong của bệnh phổi hoặc bệnh lan toả ở bệnh nhân có sự thay đổi miễn dịch vẫn chiếm trên 50 %.

BỆNH NẤM MUCOR

Thuật ngữ mucomycosis (zygomycosis, phycomycosis) được dùng cho nhiễm trùng cơ hội gây ra bởi các tác nhân thuộc họ rhizopus, mucor, absidia và cunnighamella. Các điều kiện có trước bao gồm nhiễm toan do đái tháo đường, suy thận mạn tính, điều trị steroid hoặc thuốc gây độc tế bào. Chúng xuất hiện trong các tổ chức như là sợi nấm không có vách gắn vào. Hầu hết phải sinh thiết để xác định chẩn đoán. Thường thấy bệnh này xâm nhiễm ở xoang, hốc mắt và phổi. Hiện nay bệnh lan rộng thường hay gặp hơn ở các bệnh nhân được điều trị hoá chất tích cực. Chẩn đoán nên được đặt ra ở các bệnh nhân đái tháo đường có nhiễm toan với tổn thương hoại tử đen ở mũi hoặc ở xoang hoặc các bất thường của hệ thần kinh sọ não mới xuất hiện. Không điều trị thì hiện tượng xâm lấn có thể xảy ra ở màng não. Nên bắt đầu điều trị sớm bằng amphotericin B liều cao kéo dài (1 - 1,5 mg/kg/ngày, đường tĩnh

mạch). Điều trị kiểm soát bệnh đái tháo đường và các bệnh tiềm tang khác, chủ yếu là điều trị ngoại khoa như mở rộng liên tiếp để lấy các tổ chức hoại tử, tổ chức không được tưới máu. Ngay cả khi các biện pháp này được đưa vào đúng lúc thì tiên lượng vẫn xấu với 30 - 50 % bị tử vong đối với các bệnh khu trú và một tỷ lệ cao hơn nữa ở các trường hợp lan toả.

BỆNH NẤM BLASTOMYCES

Bệnh nấm blastomyces thường xẩy ra ở nam giới và ở các vùng địa lý giới hạn thuộc trung tâm phía nam và giữa tây nước Mỹ và Canada. Một số ít trường hợp được thấy ở Mexico và châu Phi.

Nhiễm trùng phổi có thể không có triệu chứng. Khi có biểu hiện lan toả, các tổn thương thường gặp ở da, trong xương và hệ thống tiết niệu sinh dục.

Ho, sốt vừa, khó thở và đau ngực là biến chứng ở một số bệnh nhân có triệu chứng của bệnh. Các triệu chứng này có thể hết hoặc tiến triển với biểu hiện như có máu và mủ trong chất khạc, tràn dịch màng phổi, sốt rét run, sút cân và suy kiệt. Trên phim X quang thường có xâm nhiễm và các hạch lympho vùng to ra mặc dù ít thấy hơn trong bệnh nấm histoplasma hoặc bệnh nấm coccidioidls immitis. Các tổn thương mụn ở đa nổi lên, các bờ dốc đứng, thường gặp trong bệnh nấm blastomyces lan toả. Viền bao bọc lan rất chậm để lại sẹo teo ở phần trung tâm. Các tổn thương này tồn tại trong một giai đoạn dài, nếu không được điều trị sẽ trông giống như ung thư da. Các xương hay bị bệnh là các xương sườn và xương cột sống cũng rất hay bị. Các tổn thương xuất hiện vừa ở dạng phá huỷ vừa ở dạng tăng sinh trên phim Xquang. Viêm mào tinh hoàn, viêm tiền liệt tuyến và các thành phần khác của bộ phận niệu dục nam cũng có thể bị. Thường không hay gặp các biểu hiện hệ thống thần kinh trung ương. Các trường hợp bệnh nhân nhiễm HIV có thể tiến triển nhanh với biểu hiện lan toả thường gặp.

Các dấu hiệu cận lâm sàng thường bao gồm tăng bạch cầu và thiếu máu mặc dù là không đặc hiệu. Nấm được tìm thấy trong các mẫu bệnh phẩm thường là những tế bào có thành dày 5 - 20 mm, có đáy rộng. Nó có thể phát triển khi nuôi cấy. Test huyết thanh chưa được tiêu chuẩn hoá.

Itraconazol 100 - 200 mg/ngày, uống trong ít nhất 2 - 3 tháng là phác đồ điều trị được lựa chọn hiện nay đối với các trường hợp không có biểu hiện ở

màng não với tỷ lệ đáp ứng trên 80 %. Amphotericin B 0,3 - 0,6 mg/kg/ngày, đường tĩnh mạch với tổng liều 1,5 - 2,5 g được dùng cho các trường hợp điều trị thất bại hoặc các trường hợp có biểu hiện của hệ thống thần kinh trung ương. Cần theo dõi sự tái phát đều đặn trong nhiều năm để chắc chắn rằng việc điều trị là có kết quả hoặc phải thay thế một loại thuốc khác.

BỆNH NẤM BLASTOMYCES VÙNG NAM MỸ (PARACOCCIDIOIMOMYCOSIS)

Nhiễm trùng nấm *Paracoccidioides brasiliesis* chỉ tìm thấy ở những bệnh nhân sống ở Nam và Trung Mỹ hoặc Mexico. Vì có một giai đoạn dài không có dấu hiệu đặc trưng khiến cho các bệnh nhân du lịch đến nơi xa vùng dịch tễ mới phát hiện các dấu hiệu lâm sàng. Loét vùng mũi và họng thanh quản thường là triệu chứng đầu tiên. Các ban loét lan rộng ra vùng ngoại vi và ăn sâu xuống tổ chức dưới da. Cần chẩn đoán phân biệt với bệnh leishmania da, niêm mạc và giang mai. Các vết loét lan rộng kết hợp với nhau có thể gây ra phá huỷ nắp thanh quản, dây thanh âm và lưỡi gà. Có thể lan rộng tới môi và mặt. Các biểu hiện có thể khác nhau và có thể có hoại tử ở trung tâm dạng miệng núi lửa với bờ sừng hoá nặng. Hạch to dần tiếp theo sau là các tổn thương da và niêm mạc loét dần và chảy mủ tạo thành hốc; ở một số bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng này. Có thể có gan lách to. Ho, đôi khi có đờm chứng tỏ là bệnh xẩy ra ở phổi, nhưng các triệu chứng và dấu hiệu thường nhẹ, mặc dù trên phim X quang cho thấy các thay đổi rất nặng ở nhu mô phổi. Các vết loét lan rộng ở đường tiêu hoá có thể hạn chế vấn đề ăn uống và gây ra hậu quả suy mòn.

Các xét nghiệm cận lâm sàng thường không đặc hiệu. Huyết thanh chẩn đoán bằng phương pháp huỳnh quang miễn dịch khuếch tán ở 98 % số trường hợp. Nồng độ cố định bổ thể tương ứng với sự tiến triển của bệnh và giảm xuống khi điều trị có hiệu quả. Nấm được tìm thấy trong các mẫu bệnh phẩm là các tế bào hình cầu, có thể có các chồi mọc ra từ đó. Nếu như xét nghiệm trực tiếp không phát hiện được chúng thì sinh thiết và nhuộm Gomori có thể có tác dụng.

Itraconazol 100 - 200 mg/ngày, uống hàng ngày là biện pháp điều trị được lựa chọn và cho kết quả chung với đáp ứng lâm sàng trong vòng một tháng và kiểm soát có hiệu quả sau 2 - 6 tháng.

BỆNH NẤM SPOROTRICHUM

Bệnh nấm Sporotrichum là một nhiễm trùng mạn tính do nấm *sporothrix schenckii* gây ra. Bệnh gặp trên toàn thế giới; hầu hết là các bệnh nhân đã từng tiếp xúc với đất, cây hoặc gỗ mục. Nhiễm trùng xuất hiện khi nấm xâm nhập qua da - thường qua bàn tay, cánh tay hoặc chân. Dạng hay gặp nhất của bệnh nấm sporotrichum thường bắt đầu với các cục dưới da rắn, không đau. Về sau trở nên dính vào da và loét. Trong vòng vài ngày tới vài tuần, các cục thường xuất hiện theo đường bạch huyết của vùng đó và có thể gây ra loét. Các mạch bạch huyết trở nên cứng và rất dễ sờ thấy. Sự lan toả theo xương và mạch máu thường hiếm gặp và sức khoẻ chung của bệnh nhân không bị ảnh hưởng.

Bệnh nấm Sporotrichum lan toả thường hiếm thấy ở những vật chủ có khả năng miễn dịch nhưng có thể xuất hiện các triệu chứng ở phổi, xương, khớp và hệ thống thần kinh trung ương ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch.

Cấy tìm nấm rất cần thiết cho việc chẩn đoán. Test kháng thể có thể có ích đối với chẩn đoán bệnh lan toả, đặc biệt là viêm màng não.

Itraconazol 200 - 400 mg uống hàng ngày, trong vài tháng là phác đồ được lựa chọn hiện nay đối với các bệnh khu trú tại chỗ và một số trường hợp bệnh lan toả. Amphotericin B đường tĩnh mạch 1,5 - 2 g (xem chương 20) được dùng trong nhiễm trùng toàn thể nặng. Thường không có chỉ định ngoại khoa, trừ việc chọc hút các cục thứ phát.

Tiên lượng tốt đối với tất cả các dạng của bệnh nấm sporotrichum, ngoại trừ dạng lan toả.

CÁC NHIỄM TRÙNG DO PENICILLIUM MARNEFFEI

Penicillium marneffei là loại nấm lưỡng hình, lưu hành ở Đông Nam Á, gây nhiễm trùng hệ thống ở cả người khoẻ mạnh và người bị rối loạn miễn dịch. Ngày càng có nhiều báo cáo về các bệnh nhân AIDS tiến triển xuất hiện các nhiễm trùng lan toả; bao gồm những người du lịch từ vùng Đông Nam Á trở về. Biểu hiện lâm sàng gồm có sốt, nổi ban dạng dát toàn thân, hạch toàn thân, ho và ỉa chảy. Vị trí tốt nhất để phân lập nấm là da, máu, tuỷ xương, đường hô hấp và các hạch lympho. Các bệnh nhân bị nhiễm trùng nhẹ đến vừa có thể điều trị bằng itraconazol 400 mg/ngày, trong 8

tuần. Amphotericin B 0,5 - 0,7 mg/kg/ngày được lựa chọn để điều trị các bệnh nặng. Tỷ lệ tái phát sau điều trị thành công là 30 %, vì vậy cần điều trị duy trì bằng itraconazol 200 - 400 mg/ngày

NHIỄM NẤM DA KÉO DÀI

Đây là một nhiễm trùng da mạn tính, chủ yếu xảy ra ở vùng nhiệt đới, gây ra bởi một số chủng liên quan chặt chẽ với chủng nấm đen (chủng fonsecaea và chủng phialophora)

Các tổn thương tiến triển chậm và hầu hết thường xảy ra ở chi dưới. Tổn thương bắt đầu bằng ban hoặc loét. Sau vài tháng đến vài năm, các ban này to lên trở thành các cục kiểu mụn cóc và sùi. Các tổn thương vệ tinh có thể xuất hiện theo đường bạch huyết. Nhiễm khuẩn thứ phát có thể xảy ra. Cuối cùng là biểu hiện phù chân voi.

Loại nấm này được thấy có mầu nâu, thành dày, hình cầu, đôi khi tế bào có vách ngăn và có mủ ở trong. Khi nuôi cấy lập lại dạng này sẽ giúp quyết định được chủng nấm.

Itraconazol 100 - 400 mg/ngày, uống 6 - 18 tháng cho kết quả đáp ứng 65%. Tỷ lệ đáp ứng điều trị có thể tăng lên khi thêm flucytosin cùng với intraconazol.

U NẤM (MYCETOMA)

(Maduromycosis và Actinomycetoma)

Maduromycosis là từ dùng để mô tả u (mycetoma) gây ra bởi một loại nấm đích thực. U nấm kiểu nấm tia là do các loài nocardia và actinomadura gây ra. Ban đầu bệnh biểu hiện bằng các nốt sần, nổi cục hoặc ápxe tiến triển chậm từ vài tháng đến nhiều năm để hình thành nhiều ổ ápxe và các đường xoang phân bố sâu vào trong tổ chức. Nhiễm khuẩn thứ phát có thể từ các vết loét lớn. Chụp X quang có thể thấy sự thay đổi do phá huỷ trong xương. Các yếu tố xảy ra như các u hạt màu trắng, vàng, đỏ hoặc đen trong tổ chức hoặc mủ. Xét nghiệm vi thể giúp ích cho chẩn đoán.

Tiên lượng tốt nhất với bệnh nhân mắc u nấm tia, họ thường đáp ứng tốt với sulfonamid và sulfon đặc biệt là nếu được điều trị sớm. Trimethoprim - sulfamethoxazol 160/800 mg, uống 2 lần/ngày hoặc dapson 100 mg,

2 lần/ngày sau bữa ăn cũng rất có hiệu quả. Streptomycin 14 mg/kg/ngày, tiêm bắp có thể sử dụng trong tháng đầu của điều trị. Tất cả các thuốc khác có thể nên dùng trong nhiều tháng và tiếp tục dùng trong vài tháng sau khi triệu chứng lâm sàng được cải thiện để dự phòng tái phát. Phẫu thuật mở rộng giúp cho sự liền sẹo.

Tiên lượng xấu đối với maduromycosis mặc dù mổ rạch rộng và điều trị kéo dài bằng ketoconazol hoặc itraconazol có thể đáp ứng khoảng 70% số trường hợp. Cần thiết phải cắt chi với các trường hợp bệnh tiến triển nặng hơn.

CÁC DẠNG NẤM GÂY NHIỄM TRÙNG CƠ HỘI KHÁC

Các loại nấm trước đây được cho là các thể ký sinh vô hại (*Pseudalles-cheria boydii, fusarium, paecilomyces, penicillum*) đã trở nên có ý nghĩa gây bệnh ở các bệnh nhân bị rối loạn miễn dịch. Nó hầu hết thường xảy ra ở các bệnh nhân đang được điều trị bệnh máu ác tính. Nhiễm trùng có thể khu trú trên da, phổi hoặc xoang hoặc bệnh lan rộng có thể xuất hiện với các tổn thương ở nhiều cơ quan. Sự ký sinh trong các hang cũ có thể gây ra các triệu chứng nhỏ hoặc có thể xuất hiện trước biểu hiện lan toả của viêm màng não hoặc ápxe não. Viêm nội tâm mạc thường xảy ra hơn ở người tiêm chích. Nhiễm trùng xoang có thể gây ra ăn mòn xương. Nhiễm trùng ở các tổ chức dưới da tiếp theo phẫu thuật ghép xương do chấn thương có thể phát triển thành các nang có bờ hoặc loét.

Loại nấm có vách không sắc tố được thấy trong tổ chức và không thể phân biệt được với các vách ngăn của asperillus khi nhiễm trùng gây ra bởi Pseudallescheria boydii hoặc các chủng của fusarium, paecilomyces, penicillium hoặc các chủng nấm trong. Các bào tử nấm hoặc các hạt giống u nấm hiếm khi thấy có trong tổ chức.

Nhiễm trùng bởi bất cứ một số lượng nấm đen nào được mô tả là bệnh nấm sợi đen. Các chủng nấm đen này thường có trong môi trường, đặc biệt là các loại cây mục và không gây nhiễm trùng ở vật chủ bình thường mặc dù một số nấm đen cũng như một số nấm trong là các tác nhân gây dị ứng. Trong các tổ chức của bệnh nhân bị bệnh nấm sợi đen, nấm có mầu đen hoặc mầu nâu nhạt, tế bào nấm đen hoặc cả hai. Cấy trên môi trường thích hợp là cần thiết để xác định tác nhân gây bệnh. Xét nghiệm tổ chức học sẽ quyết định chẩn đoán có nhiễm trùng xâm nhập. Kết quả cấy dương tính phải được đọc cẩn thận và không thể coi là lây nhiễm ở người bị rối loạn miễn dịch. Một số chủng được phân lập nhạy cảm với kháng sinh chống

nấm. Sự khác nhau giữa pseudallescheria boydii và aspergillus đặc biệt quan trọng bởi pseudallescheria là dạng duy nhất kháng lại amphotericin B nhưng lại nhậy cảm với kháng sinh thuộc nhóm imidazol.

ĐIỀU TRỊ CHỐNG NẤM

Bảng 19-1 tóm tắt các đặc điểm chính của các loại thuốc chống nấm có giá trị hiện nay. Thêm vào các tác nhân chống vi sinh vật mới được giới thiệu trong vài năm gần đây còn có những phát hiện quan trọng khác trong điều trị nấm xâm nhiễm. Hiện nay đã có amphotercin B dựa trên chất cơ bản là lipid. Trong các nghiên cứu không so sánh, các thuốc này được chỉ ra là có hứa hẹn trong điều trị bệnh toàn thân do candida, các bệnh nấm aspergillos xâm nhiễm và viêm màng não do cryptococcus. Thuận lợi chính của chúng là làm giảm đáng kể hiện tượng độc với thận, cho phép dùng với liều lượng rất cao. Do giá thành cao nên việc sử dụng các thuốc này thường dành cho những bệnh nhân có biểu hiện nhiễm độc tiến triển nặng trong khi điều trị với amphotericin B. Điều trị bằng cytokin và sử dụng yếu tố kích thích như là GM - CSF (sargramostim hoặc molgramostim) đã được chứng minh trên mô hình động vật để làm tăng việc đào thải nấm và đưa lại kết quả lâm sàng tốt hơn.

Bảng 19-1. Các thuốc điều trị nấm toàn thân

[1] Dùng phải được theo dõi với các nồng độ trong máu để phòng ngừa hoặc điều chỉnh theo độ thanh thải creatinin

[2] Phối hợp với amphotericin B

[3] Tương tác thuốc với terfenadin, astermizol hoặc cisaprid có thể làm kéo dài QT, rối loạn nhịp thất hoặc xoắn đỉnh

[4] Tương tác thuốc với cisaprid có thể làm kéo dài đoạn QT, rối loạn nhịp thất và xoắn đỉnh

Bảng 19-1. Các thuốc điều trị nấm toàn thân

Thuốc	Liều	Mức thanh thải qua thận	Mức thấm của CSF	Độc tính	Phổ hoạt động
AmphotericinB	0,3-1,5mg/kg/ngày (TM)	Không	Ít	Co cứng, sốt, tăng urê huyết, giảm kali máu, giảm magie máu, bệnh nhiễm toan ống thận, thiếu máu	Tất cả các loại nấm gây bệnh chính trừ Pseudallescheria
Phức hợp amphotericinB với lipid	5mg/kg/ngày (TM)	Không	Ít	Sốt, co cứng, buồn nôn, hạ huyết áp, tăng urê huyết, thiếu máu, thở nhanh	Giống như amphotericin B ở trên
Dịch treo amphotericinB	3-6mg/kg/ngày	Không	Ít	Sốt, co cứng, buồn nôn, hạ huyết áp, tăng urê huyết, giảm magie huyết, thiếu máu, thở nhanh	Giống như amphotericin B ở trên
Liposomal amphotericinB	3-6mg/kg/ngày (TM)	Không	Ít	Sốt, co cứng, buồn nôn, hạ huyết áp, tăng urê huyết, thiếu máu, thở nhanh, cảm giác chẹn ngực	Giống như amphotericin B ở trên
Flucytosin (5-FC)	150mg/kg/ngày uống chia 4 lần	Có	Có	Giảm bạch cầu [1] phát ban, ỉa chảy, viêm gan, buồn nôn, nôn	Bệnh nấm [2] cryptococcis, candida [2], nấm da kéo dài
Ketoconazol	200-800mg/ ngày uống, chia 1-2 lần	Không	Ít	Chán ăn, buồn nôn, ức chế tiết testosteron và cortisol, phát ban, viêm gan [3]	Bệnh nấm Histoplasma không di bệnh ở màng não và bệnh nấm coccidioides, bệnh nấm blastomyces, parscoccidioidomyces, candida niêm mạc (trừ thận)
Fluconazol	100-400mg/ngày chia 1-2 lần TM hoặc uống	Có	Có	Buồn nôn, phát ban, rụng tóc [4]	Bệnh nấm candida niêm mạc (bao gồm cả đường tiết niệu), cryptococus, histoplasma, coccidioides
Itraconazole	100-400mg/ngày uống 1 lần	Không	Thay đổi	Buồn nôn, giảm kali máu, phù,, tăng huyết áp [3]	Giống ketoconazol, thêm bệnh nấm sporotrichum aspergillos, nấm da kéo dài

Các hoá chất chống nhiễm khuẩn và kháng sinh 20

TS. BS. Richard A.Jacobs, DS. B.Joseph Guglielmo
BS. Trần Thị Phương Thuý

Một số nguyên tắc điều trị kháng sinh

Sử dụng đúng kháng sinh sẽ đạt được kết quả điều trị tốt. Tuy nhiên, sử dụng kháng sinh bừa bãi lại làm phát sinh nhiều vi khuẩn kháng thuốc. Hơn nữa, các kháng sinh cũng có những tác dụng phụ nặng nề. Do vậy, chỉ nên dùng kháng sinh nếu chắc chắn có nhiễm khuẩn có thể điều trị.

Các thuốc được lựa chọn đầu tiên và các thuốc thay thế được trình bầy trong bảng 20- 1.

Với mỗi bệnh nhân cần điều trị kháng sinh phải tuân theo các bước sau :

A. Chẩn đoán căn nguyên

Dựa trên hệ cơ quan bị tổn thương, thường có thể dự đoán vi khuẩn gây bệnh. Xem bảng 20 - 2 và 20 - 3.

B. Dự đoán tốt nhất

Mỗi người chọn một kháng sinh đặc hiệu dựa trên kinh nghiệm điều trị. Người thầy thuốc chọn một thuốc hoặc kết hợp thuốc có thể hiệu quả với tác nhân gây bệnh nghi ngờ.

C. Kiểm soát cận lâm sàng

Các bệnh phẩm để xét nghiệm thường được lấy trước khi tiến hành điều trị để xác định tính nhạy cảm.

D. Đáp ứng lâm sàng

Dựa trên đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân để đánh giá kết quả xét nghiệm và cân nhắc khả năng thay đổi kháng sinh. Nếu bệnh phẩm lấy từ những nơi bình thường vô khuẩn (Ví dụ: máu, dịch não tuỷ, dịch màng phổi, dịch khớp), thì việc phát hiện một vi khuẩn là một khám phá đáng kể cho dù vi khuẩn này có thể khác với loại nghi ngờ trên lâm sàng, và có thể đòi hỏi thay đổi điều trị. Trái lại, việc phân lập một vi khuẩn không ngờ tới từ

đường hô hấp, đường tiêu hoá hoặc bề mặt da (là những nơi đã có vi khuẩn chí phức hợp) có thể do sự xâm nhập hoặc nhiễm bẩn, và các mẫu nuôi cấy cần được đánh giá nghiêm khắc trước khi rút bỏ các thuốc đã được lựa chọn một cách trân trọng theo kinh nghiệm.

E. Các thử nghiệm tính nhậy cảm với thuốc

Một số vi khuẩn luôn luôn nhậy cảm đối với một số thuốc; nếu phân lập được các vi khuẩn thì không cần thử tinh nhạy cảm với thuốc. Ví dụ: phần lớn các liên cầu tan huyết nhóm A và các clostridium đáp ứng tốt với penicillin. Trái lại, một số vi khuẩn (Ví dụ: các trực khuẩn ruột gram âm) có tính nhạy cảm rất thay đổi và cần thử nghiệm tính nhậy cảm với thuốc mỗi khi phân lập được. Các vi khuẩn đã từng có tính nhạy cảm kháng sinh nay cũng bắt đầu trở nên kháng thuốc và cần được thử nghiệm tính nhạy cảm với thuốc. Ví dụ như phế cầu có thể kháng nhiều thứ thuốc kể cả penicillin, như các cầu khuẩn ruột có thể kháng penicillin, các aminoglycosid, và vancomycin.

Các thử nghiệm tính nhạy cảm với kháng sinh có thể thực hiện trên các môi trường rắn như "các đĩa thử", trong ống nước thịt, hoặc trong các giếng của phiến pha loãng. Kết quả của 2 phương pháp sau biểu hiện là nồng độ ức chế tối thiểu (minimal inhibitory concentration - MIC), và các kỹ thuật này có thể biến đổi để thu được nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (minimal bactericidal concentration - MBC). Trong một số nhiễm khuẩn, MIC hoặc MBC cho phép ước lượng tốt hơn số lượng thuốc cần dùng để điều trị hiệu quả in vivo. Khi có sự khác biệt giữa các thử nghiệm tinh nhạy cảm và đáp ứng lâm sàng, cần xem xét các khả năng sau :

1. Chọn thuốc hoặc liều dùng hoặc đường dùng không thích hợp.
2. Không dẫn lưu mủ hoặc lấy bỏ dị vật.
3. Thất bại do khuyếch tán thuốc kém tới ổ nhiễm trùng (Ví dụ hệ thần kinh trung ương) hay tới các vi khuẩn đã bị thực bào nằm trong tế bào.
4. Bội nhiễm trong điều trị kéo dài. Sau khi ngăn chặn được nhiễm khuẩn ban đầu hoặc vi khuẩn chí bình thường, có thể bị bội nhiễm vi khuẩn khác mà thuốc đã chọn không có hiệu quả với nó.
5. Xuất hiện các vi khuẩn kháng thuốc hoặc dung nạp thuốc.
6. Có hai hay nhiều vi khuẩn tham gia vào quá trình nhiễm khuẩn, mà mới chỉ phát hiện một loại để chỉ định thuốc.
7. Suy giảm hàng rào bảo vệ vật chủ, như suy giảm miễn dịch và tiểu đường.
8. Các nguyên nhân không nhiễm khuẩn, như sốt do thuốc, bệnh ác tính, và bệnh tự miễn.

Bảng 20.1 Thuốc lựa chọn cho các tác nhân gây bệnh nghi ngờ hoặc đã biết, 1998 [1]
(± = một mình hoặc kết hợp với)

Tác nhân gây bệnh nghi ngờ hoặc đã chứng minh	Các thuốc chọn đầu tiên	Các thuốc thay thế
Các cầu khuẩn gram âm *Moraxella catarrhalis*	TMP - SMZ[2]	Cefuroxim, cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefepim, cefuroxim - axetil, một erythromycin,[3] một tetracyclin,[4] azithromycin, amoxicillin - clavulanic acid, clarithromycin, fluoroquinolon[5]
Neisseria gonorrhoeae (lậu cầu)	Ceftriaxon, cefixim, ciprofloxacin hoặc ofloxacin	Spectinomycin, cefpodoxim proxetil
Neisseria meningitidis (não mô cầu)	Penicilin[6]	Cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon, ampicillin, chloramphenicol
Các cầu khuẩn gram dương *Streptococcus pneumoniae*[8] (phế cầu)	Penicillin[6]	Một erythromycin, [3] một cephalosporin,[7] vancomycin, TMP - SMZ, chloramphenicol, clindamycin, azithromycin, clarithromycin, một tetracyclin,[4] imipenem, meropenem, quinupristin - dalfopristin, fluoroquinolon[5]
Liên cầu, tan huyết, nhóm A, B, C,G	Penicillin[6]	Một erythromycin, [3] một cephalosporin,[7] vancomycin, clindamycin, azithromycin, clarithromycin
Liên cầu viridans	Penicillin[6] ± gentamicin	Cephalosporin,[7] vancomycin
Tụ cầu kháng methicillin	Vancomycin ± gentamicin ± rifampin	TMP - SMZ,[2] minocyclin, một fluoroquinolon[5]
Tụ cầu không sản xuất penicillinase	Penicillin[6]	Một cephalosporin,[8] vancomycin, imipenem, meropenem, một fluoroquinolon,[5] clindamycin
Tụ cầu có sản xuất penicillinase	Penicillin kháng penicillinase	Vancomycin, một cephalosporin,[7] clindamycin, amoxidlin - clavulanic acid, ticarcillin - clavulanic acid, ampicillin-sulbactam, piperacillin - tazobactam, imipenem, meropenem, một fluoroquinolon, TMP - SMZ[2]
Enterococcus faecalis	Ampicillin + gentamicin	Vancomycin + gentamicin

Tác nhân gây bệnh nghi ngờ hoặc đã chứng minh	Các thuốc chọn đầu tiên	Các thuốc thay thế
Enterococcus faecium	Vancomycin + gentamicin	Quinupristin - dalfopristin
Các trực khuẩn gram âm *Acinetobacter*	Imipenem hoặc meropenem	Minocyclin, TMP - SMZ, [2] doxycyclin, aminoglycosid,[10] pipericillin, ceftazidim, một fluoroquinolon[5]
Prevotella, các chủng ở mũi họng	Clindamycin	Penicillin,[6] metronidazol, cefoxitin, cefotetan
Bacteroides, các chủng ở đường ruột	Metronidazol	Cefoxitin, chloramphenicol, clindamycin, cefotetan, cefmetazol, imipenem, meropenem, ticarcillin - clavulanic acid, ampicillin - sulbactam, piperacillin - tazobactam
Brucella	Tetracyclin[4] + gentamicin	TMP - SMZ[2] ± gentamicin; chloramphenicol ± gentamicin; doxycyclin +rifampin
Campylobacter jejuni	Một fluoroquinolon[5]	Tetracyclin [4], erythromycin [3]
Enterobacter	TMP-SMZ[2], imipenem, meropenem	Aminoglycosid [10], aztreonam, một fluoroquinolon [5] cefepim
Escherichia coli (nhiễm khuẩn)	Cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefepim	Ampicillin, TMP-SMZ[2] ,limipenem, hoặc meropenem, aminoglycosid[10] một fluoroquinolon [5]
Escherichia coli (nhiễm trùng tiết niệu)	Sulfonamid,[11] TMP-SMZ, [2] cephalosporin uống	Ampicillin, ciprofloxacin, ofloxacin, nitrofurantoin, fosfomycin
Haemophilus (viêm màng não và các nhiễm trùng nặng khác)	Cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon, ceftazidim	Chloramphenicol, meropenem
Haemophilus (nhiễm trùng đường hô hấp, viêm tai)	TMP-SMZ[2]	Ampicillin, amoxicillin, doxycyclin, azithromycin, clarithromycin, cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon, cefepim, cefuroxim, cefuroxim axetil

Tác nhân gây bệnh nghi ngờ hoặc đã chứng minh	Các thuốc chọn đầu tiên	Các thuốc thay thế
Helicobacter pylori	Tetracyclin + metronidazol + bismuth subsalicylat	Amoxicillin + metronidazol + bismuth subsalicylat, tetracyclin + clarithromycin + bismuth subsalicylat, amoxicillin + clarithromycin
Klebsilla	Một cephalosporin	TMP - SMZ[2], aminoglycosid[10], imipenem, hoặc meroenem , một fluoroquinolon[5], piperacillin, mezlocillin, aztreonam
Các loài legionella (viêm phổi)	Erythromycin[2] ± clarithromycin, azithromycin hoặc ciprofloxacin ± rifampin	TMP-SMZ [2] clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin
Proteus mirabilis	Ampicillin	Một aminoglycosid[10] TMP-SMZ [2] một fluoroquinolon[5], một cephalosporin [7]
Proteus vulgaris và các loài khác (morganella, providencia)	Cefotaxim, ceftizoxim, ceftriaxon, ceftazidim, cefepim	Aminoglycosid[10], imipenem, TMP-SMZ[2] một fluoroquinolon[5]
Pseudomonas aeruginosa	Aminoglycosid[10] + penicillin kháng pseudomonas[12]	Ceftaxidim ± aminoglycosid; imipenem hoặc meropenem ± aminoglycosid; aztreonam ± aminoglycosid;ciprofloxacin hoặc trovafloxacin hoặc clinafloxacin ± piperacillin; ciprofloxacin hoặc trovafloxacin hoặc clinafloxacin ± ceftazidim
Pseudomonas pseudomallei	Ceftazidim	Chloramphenicol, tetracyclin[4] TMP - SMZ,[2] amoxicillin - clavulanic acid, imipenem hoặc meropenem
Pseudomonas mallei	Sreptomycin + tetracyclin [4]	Chloramphenicol + streptomycin
Salmonella (vi khuẩn huyết)	Ceftriaxon, một fluoroquinolon[5]	TMP - SMZ,[2] ampicillin, chloramphenicol
Serratia	Cefotaxim, ceftizoxim,ceftriaxon, ceftazidim, cefepim	TMP - SMZ, [2] aminoglycosid, [10] imipenem hoặc meropenem, một fluoroquinolon[5]
Shigella	Một fluoroquinolon[5]	Ampicillin, TMP - SMZ,[2] ceftriaxon
Phẩy khuẩn (tả, nhiễm khuẩn)	Tetracyclin [4]	TMP - SMZ,[2] một fluoroquinolon[5]

Tác nhân gây bệnh nghi ngờ hoặc đã chứng minh	Các thuốc chọn đầu tiên	Các thuốc thay thế
Yersinia pestis (dịch hạch, tularemia)	Streptomycin ± một tetracyclin[4]	Chloramphenicol, TMP - SMZ[2]
Các trực khuẩn gram dương		
Actinomyces	Penicillin[6]	Tetracyclin,[4] clindamycin
Bacillus (ví dụ: bệnh than)	Penicillin[6]	Erythomycin,[3] tetracyclin[4]
Clostridium (ví dụ: hoại thư sinh hơi, bệnh uốn ván)	Penicillin[6]	Metronidazol, chloramphenicol, clindamycin, imipenam hoặc meropenam
Corynebacterium diphtheriae	Erythromycin[3]	Penicillin[4]
Corynebacterium jeikeium	Vancomycin	Ciprofloxacin, penicillin + gentamicin
Listeria	Ampicillin ± aminoglycosid	TMP - SMZ[2]
Các trực khuẩn kháng acid		
Mycobacterium tuberculosis[11]	INH + rifampin + pyrazinamid ± ethambutol hoặc streptomycin	Các thuốc chống lao khác
Mycobacterium kansasii	INH + rifampin ± ethambutol	Ethionamid, cycloserin
Mycobacterium avium complex	Clarithromycin hoặc azithromycin + một hoặc vài loại sau: ethambutol, rifampin or rifabutin, ciprofloxacin	Các thuốc chống lao khác
Mycobacterium fortuitum - chelonei	Amikacin + doxycyclin	Cefoxitin, erythromycin, sulfonamid
Nocardia	TMP - SMZ[2]	Minocyclin, imipenam hoặc meropenam, sulfisoxazol [11]
Các xoắn khuẩn		
Borrelia burgdorferi (bệnh Lyme)	Doxycyclin	Amoxicillin, ceftriaxon, cefuroxim axetil, penicillin
Borrelia recurrentis (sốt tái phát)	Tetracyclin[4]	Penicillin[6]
Leptospira	Penicillin[6]	Tetracyclin[4]
Treponema pallidum (giang mai)	Penicillin[6]	Tetracyclin[4], ceftriaxon
Treponema pertenue (ghẻ cóc)	Penicillin[6]	Tetracyclin[4]

Mycoplasma	Erythromycin[3] hoặc tetracyclin[4]	Clarithromycin, azithromycin, một fluoroquinolon
Chlamydiae		
C.psittaci	Tetracyclin[4]	Chloramphenicol
C. trachomatis (bệnh viêm niệu đạo hoặc viêm tiểu khung)	Doxycyclin hoặc azithromycin	Ofloxacin hoặc sulfisoxazol
C. pneumoniae	Tetracyclin[4]	Erythromycin,[3] clarithromycin, azithromycin, fluoroquinolon
Rickettsiae	Tetracyclin[4]	Chloramphenicol, một floroquinolon

1 Chỉnh lý từ Med Lett Drugs Ther 1998; 40:33.

2 TMP-SMZ là một hỗn hợp gồm một phần trimethoprim và 5 phần sulfamethoxazol

3 Erythromycin estolat được hấp thu tốt qua đường uống nhưng độc nhất ở gan; cũng có sẵn erythromycin stearat và erythromycin ethylsuccinat

4 Tất cả các tetracyclin có khả năng kháng khuẩn tương đương nhau. Minocyclin và doxycyclin tác dụng với *S.aureus* tốt hơn. Liều dùng được xác định qua tỉ lệ giữa độ hấp thu và độ thải trừ của các chế phẩm khác nhau.

5 Các fluoroquinolon bao gồm ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin, grepafloxacin và các loại khác (xem bài). Levofloxacin, sparfloxacin, và trovafloxacin tác dụng tốt nhất với các vi khuẩn gram dương, gồm cả *S.pneumoniae* kháng penicillin và *S. aureus* nhạy cảm methicillin. Tác dụng với enterococci và *S. epidermidis* thì thay đổi. Clinafloxacin và trovafloxacin có tác dụng với vi khuẩn kỵ khí và ciprofloxacin, clinafloxacin và trovafloxacin tác dụng tốt nhất với *P. aeruginosa*.

6 Penicillin G được ưa dùng đường tiêm; penicillin V dùng đường uống - chỉ dùng điều trị các nhiễm khuẩn do những vi khuẩn nhạy cảm cao.

7 Hầu hết các cephalosporin (trừ ceftazidim) tác dụng tốt với các cầu khuẩn gram dương

8 Tính kháng penicillin trung bình hoặc ở mức độ cao đã được mô tả. Nhiễm khuẩn do các chủng kháng thuốc trung bình có thể đáp ứng với liều cao penicillin, cefotaxim hoặc ceftriaxon. Nhiễm khuẩn do các chủng kháng thuốc cao nên điều trị bằng vancomycin ± rifampin. Nhiều chủng phế cầu kháng penicillin cũng kháng với erythromycin, macrolid, TMP-SMZ và chloramphenicol.

9 Nafcillin hoặc oxacillin dùng đường tiêm; dicloxacilin, cloxacillin hoặc oxacillin dùng đường uống.

10 Các aminoglycosid-gentamycin, tobramycin, amikacin, netilmycin nên được lựa chọn dựa trên những kiểu mẫn cảm địa phương.

11 Sulfisoxazol uống có khả năng hoà tan cao trong nước tiểu; TMP-SMZ có thể dùng tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân nặng.

12 Các penicillin chống pseudomonas: ticarcillin, mezlocillin, pipericillin.

13 Kháng thuốc có thể là vấn đề, nên làm kháng sinh đồ.

Bảng 20 - 2. Các ví dụ về điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm với bệnh cấp tính ở người lớn dựa trên dịnh dạng vi khuẩn gây bệnh

	Chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ	Chẩn đoán căn nguyên	Thuốc được chọn
A	Viêm màng não mủ	Pneumococcus,[1] meningococcus	Ceftriaxon[2], 2g IV mỗi 12 giờ, kết hợp vancomycin, 30 - 40mg/kg/ngày chia 2 - 3 lần
B	Viêm màng não mủ, tuổi >50 hoặc suy giảm miễn dịch	Pneumococcus, meningococcus, *Listeria monocytogenes*,[3] trực khuẩn gram âm	Ampicillin, 2g IV mỗi 4 giờ , kết hợp ceftriaxon và vancomycin như ở (A)
C	Viêm màng não sau mổ	*S aureus*, các trực khuẩn gram âm kể cả P aeudomonas	Vancomycin, 10mg/kg mỗi 8 giờ, kết hợp ceftazidim, 3g IV mỗi 8 giờ
D	Viêm màng não sau chấn thương	*P.neumococcus, H.inluenzae*	Ceftriaxon[2] như ở (A)
E	Áp xe não	Phức hợp ky khí, phế cầu, liên cầu	Penicillin G, 4 triệu đơn vị IV mỗi 4 giờ, hoặc metronidazol, 500mg IV mỗi 8 giờ, kết hợp ceftriaxon như ở (A)
F	Viêm phổi cấp, mắc phải ở cộng đồng, nặng, ở người miễn dịch toàn vẹn	Phế cầu,*M. pneumoniae*, legionella, C. *pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* (người nghiện rượu)	Ceftriaxon, 1g IV mỗi 24 giờ, hoặc cefuroxim, 750mg IV mỗi 8 giờ, ± erythromycin[4], 0,5g uống hoặc IV bốn lần mỗi ngày, hoặc doxycyclin 100mg IV hoặc uống mỗi 12 giờ
G	Viêm phổi sau mổ hoặc tại bệnh viện	*S.aureus*, phức hợp ky khí, các trực khuẩn gram âm	Piperacillin - tazobactam 3,375g IV mỗi 6 giờ, hoặc ceftazidim 2g IV mỗi 8 giờ, ± một quinolon (nếu nghi ngờ trực khuẩn mủ xanh)[5]
H	Viêm nội tâm mạc cấp (cả ở người tiêm chích)	*S.aureus*, *E faecalis*, các vi khuẩn ái khí gram âm, liên cầu viridans	Penicillin G 3 triệu đơn vị IV mỗi 4 giờ, kèm nafcillin, 2g IV mỗi 4 giờ, kèm gentamicin, 2mg/kg mỗi 8 giờ
I	Viêm tĩnh mạch huyết khối nhiễm khuẩn (như dật dây thông tĩnh mạch hoặc nối tắt tĩnh mạch)	*S. aureus*, *S. epidermidis*, các trực khuẩn gram âm và nấm [7]	Nafcillin 2g IV mỗi 6 giờ, cộng với gentamicin[6], 6mg/kg mỗi 24 giờ
J	Viêm xương tuỷ	*S. aureus*	Nafcillin 2g IV mỗi 4 - 6 giờ, hoặc cefazolin, 2g IV mỗi 8 giờ
K	Viêm khớp nhiễm khuẩn	*S. aureus*, *N. gonorrhoeae*	Ceftriaxon, 1 - 2g IV mỗi 24 giờ

	Chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ	Chẩn đoán căn nguyên	Thuốc được chọn
L	Viêm thận bể thận có đau vùng mạn sườn và sốt (nhiễm trùng tiết niệu tái phát)	*E. coli, Klebsiella, S. saprophyticus*, proteus	Ciprofloxacin 400mg IV mỗi 12 giờ, hoặc ceftriaxon 1g IV mỗi 24 giờ
M	Nghi ngờ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm bạch cầu do dùng hoá chất chống ung thư	*S. aureus*, pseudomonas, liên cầu viridans, citrobacteriaceae	Ceftazidim 2g IV mỗi 8 giờ, hoặc cefepim 2g IV mỗi 8 giờ
N	Nhiễm trùng trong ổ bụng (ví dụ: sau mổ, viêm phúc mạc, viêm túi mật)	Các vi khuẩn gram âm, bacteroides, liên cầu, cầu khuẩn ruột	Piperacillin - tazobactam 3,375g IV mỗi 6 giờ cộng với gentamicin 5mg/kg mỗi 24 giờ, hoặc ciprofloxacin 400mg IV mỗi 12 giờ
O	Viêm mô tế bào	*S. aureus*, các liên cầu nhóm A	Cefazolin 1g IV mỗi 8 giờ, hoặc nafcillin 1 - 2g IV mỗi 6 giờ

[1] Nếu phế cầu kháng penicillin thì dùng kèm vancomycin. Nếu không có kháng thuốc thì có thể cho cetriaxon đơn độc.

[2] Có thể dùng cefotaxim, ceftriaxon, ceftazidim hoặc ceftizoxim. Phần lớn các nghiên cứu về viêm màng não đều dùng cefotaxim hoặc ceftriaxon (xem bài)

[3] Có thể dùng TMP-SMZ điều trị *Listeria monocytogenes* ở bệnh nhân dị ứng penicillin, với liều 15-20mg/kg TMP chia ra 3 hoặc 4 lần.

[4] Có thể dùng các macrolid khác như azithromycin hoặc clarithromycin

[5] Tuỳ theo kiểu nhạy cảm thuốc tại chỗ, có thể dùng tobramycin 5-7mg/kg/ngày, hoặc amikacin 15mg/kg/ngày thay cho gentamicin.

[6] Các fluoroquinolon có hoạt tính tốt nhất chống pseudomonas là: clinofloxacin, trovafloxacin và ciprofloxacin

[7] Nếu nghi ngờ *S. aureus* hoặc *S. epidermidis* kháng methicillin thì có thể thay nafcillin bằng vancomycin 10mg/kg mỗi 12 giờ.

F. Tính đáp ứng nhanh

Đáp ứng phụ thuộc nhiều yếu tố, gồm vật chủ (những bệnh nhân bị tổn thương miễn dịch đáp ứng chậm hơn những bệnh nhân có miễn dịch toàn vẹn, vị trí nhiễm khuẩn (nhiễm khuẩn ở sâu như viêm xương tuỷ, viêm nội tâm mạc, đáp ứng chậm hơn các nhiễm khuẩn nông như viêm bàng quang hay viêm mô tế bào), tác nhân gây bệnh (những vi khuẩn có độc tính mạnh như *Staphylococcus aureus* đáp ứng chậm hơn các liên cầu viridans; nhiễm mycobacterium và nấm đáp ứng chậm hơn nhiễm khuẩn), và thời gian bị bệnh (nói chung, bệnh càng kéo dài thì đáp ứng càng chậm). Do vậy, tuỳ theo tình trạng lâm sàng, sốt dai dẳng và tăng bạch cầu nhiều ngày sau khi bắt đầu điều trị cũng không hẳn do lựa chọn kháng sinh không phù hợp, mà có thể do diễn biến tự nhiên của bệnh đang được điều trị. Trong phần lớn các nhiễm khuẩn, có thể dùng một chất kìm khuẩn hoặc một chất diệt khuẩn. Trong một số nhiễm khuẩn (Ví dụ, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn và viêm màng não), phải tiêu diệt vi khuẩn mới chữa khỏi được. Khi dùng các thuốc có khả năng gây độc (Ví dụ, các aminoglycosid, flucytosin), nên đo nồng độ thuốc trong huyết thanh để tránh tình trạng ngộ độc thuốc và bảo đảm liều lượng thích hợp. Ở những bệnh nhân mà độ thanh thải thuốc bị biến đổi, cần điều chỉnh liều lượng thuốc và khoảng cách dùng thuốc. Đặc biệt ở những người bệnh nhiều tuổi, bệnh béo phì hoặc có biến đổi chức năng thận, tốt nhất là đo nồng độ trực tiếp và điều chỉnh điều trị theo đó.

Trong các trường hợp suy gan hoặc suy thận, cần chỉnh liều như trong bảng 20-4.

G. Thời gian điều trị kháng sinh

Nói chung, điều trị kháng sinh hiệu quả làm đảo ngược các thông số lâm sàng và xét nghiệm của nhiễm khuẩn hoạt động, cải thiện rõ rệt về lâm sàng. Tuy nhiên, thời gian để chữa khỏi có thể rất khác nhau. Các yếu tố chính là (1) loại vi khuẩn gây bệnh (nhiễm vi khuẩn có thể được chữa khỏi nhanh hơn so với nhiễm nấm hay nhiễm các mycobacterium), (2) vị trí bị bệnh (ví dụ, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn và viêm xương tuỷ cần điều trị lâu), và (3) khả năng miễn dịch của bệnh nhân. Cần nhớ rằng có rất ít nghiên cứu về thời gian điều trị thích hợp để chữa khỏi nhiễm khuẩn và thời gian này thường là tuỳ ý.

Bảng 20 - 3. Các ví dụ về lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm cho bệnh nhân ngoại trú bị nhiễm khuẩn

Chẩn đoán lâm sàng	Các tác nhân gây bệnh có thể	Các thuốc lựa chọn	Các thuốc thay thế
Viêm quầng, chốc lở, viêm mô tế bào	Liên cầu nhóm A	Phenoxymethyl penicillin, uống 0,5g, 4 lần mỗi ngày	Erythromycin, 0,5g uống 4 lần 1 ngày hoặc cephalexin, 0,5g uống 4 lần 1 ngày, dùng 7 - 10 ngày; azithromycin, 500mg ngày thứ nhất, 250mg từ ngày thứ 2 - 5
Nhọt có viêm mô tế bào	*Staphylococcus aureus*	Dicloxacillin, uống 0,5g, 4 lần một ngày. Dùng 7 - 10 ngày	Cephalexin, 0,5g uống 4 lần1 ngày, dùng 7 - 10 ngày.
Viêm họng	Liên cầu nhóm A	Phenoxymethyl penicillin 0,5g, uống 4 lần một ngày. Dùng 10 ngày	Erythromycin, 0,5g uống 4 lần 1 ngày dùng 10 ngày; azithromycin, 500mg ngày 1 và 250mg ngày thứ 2 - 5, hoặc clindamycin 200 mg uống 2 - 4 lần 1 ngày, hoặc clarithromycin 800mg 4 lần 1 ngày, dùng 10 ngày.
Viêm tai giữa	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis*	Amoxicillin, 0,5g uống 3 lần 1 ngày; hoặc TMP - SMZ, 1 viên liều kép 2 lần một ngày, trong 10 ngày	Augmentin[2] 0,5g uống 3 lần 1 ngày. Cefuroxim, 0,5g uống 2 lần 1 ngày hoặc cefpodoxim, 0,2 - 0,4g 1 ngày. Dùng 10 ngày
Viêm xoang cấp	*S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis*	Amoxicillin, 0,5g uống 3 lần 1 ngày hoặc TMP- SMZ 1 viên liều kép, 2 lần một ngày, dùng 10 ngày	Augmentin[2], 0,5g uống 3 lần một ngày; cefuroxim 0,5g uống 2 lần một ngày; hoặc cefpodoxim 0,2g - 0,4g mỗi ngày, trong 10 ngày
Viêm phổi hít	Phức hợp vi khuẩn chí miệng họng, bao gồm cả vi khuẩn kỵ khí	Clindamycin, 0,3g uống 4 lần, trong 10 - 14 ngày	Phenoxymethyl penicillin 0,5g uống 4 lần 1 ngày. Dùng 10 - 14 ngày.
Viêm phổi	*S. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia pneumoniae*	Erythromycin 0,5g uống 4 lần 1 ngày, hoặc dxycyclin 100mg 2 lần 1 ngày, hoặc clarithromycin 0,5g 2 lần 1 ngày. Dùng 10 - 14 ngày; azithromycin 0,5g ngày thứ nhất và 0,25g ngày thứ 2 - 5	Amoxicillin 0,5g 4 lần 1 ngày, hoặc fluoroquinolon[5]

Viêm bàng quang	*Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae*, các loài *proteus, Staphylococcus saprophyticus*	TMP - SMZ[1] một viên liều kép 2 lần mỗi ngày trong 3 ngày; cephalexin, 0,5g uống 4 lần mỗi ngày trong 7 ngày	Fluoroquinolon[4]
Viêm thận bể thận	E. coli, K. pneumoniae, *các loài proteus,S. sapropnyticus*	Các fluoroquinolon[4]	TMP - SMZ[1], một viên liều kép, hai lần mỗi ngày.
Viêm dạ dày - ruột	Salmonella, shigella, campylobacter, *Entamoeba histolytica*	Xem ghi chú 3	
Viêm niệu đạo, viêm mào tinh hoàn	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis*	Ceftriaxon, 250mg IM một lần đối với *N.gororrhoeae;* doxycyclin, 100mg hai lần mỗi ngày trong 10 ngày với *C. trachomatis*	Ofloxacin, 400mg một lần, hoặc ciprofloxacin, 500mg một lần đối với *N. gonorrhoeae*; doxycyclin 100mg 2 lần mỗi ngày trong 10 ngày, hoặc ofloxacin, 300mg uống 2 lần mỗi ngày trong 10 ngày đối với *C. trachomatis*
Nhiễm trùng vùng chậu	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis*, kỵ khí, trực khuẩn gram âm	Ceftriaxon, 250mg IM một lần, tiếp đó cho doxycyclin 100mg uống 2 lần mỗi ngày trong 4 ngày	Cefoxitin, 2g IM kèm probenecid 1g uống, tiếp đó doxycyclin 100mg uống 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày, hoặc ofloxacin 400mg uống 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày, cùng với metronidazol 500mg uống 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày
Bệnh giang mai Giang mai sớm (giai đoạn 1,2 hoặc 3) kéo dài < 1 năm	*Treponema pallidum*	Benzathin penicillin G 2,4 triệu đơn vị IM một lần	Doxycycline, 100mg uống 2 lần mỗi ngày hoặc tetracycline, 0,5g uống 4 lần mỗi ngày trong 2 tuần
Giang mai muộn kéo dài > 1 năm hoặc giang mai lim mạch		Benzathin penicillin G, 2,4 triệu đơn vị IM một lần mỗi tuần trong 3 tuần (tổng liều: 7,2 triệu đơn vị)	Tetrcyclin, 0,5g uống 4 lần mỗi ngày; hoặc doxycyclin, 100mg uống 2 lần mỗi ngày trong 4 tuần.
Giang mai thần kinh		Penicillin G nước, 12 - 24 triệu đơn vị /ngày IV trong 10 - 14 ngày	Procain penicillin G, 2 - 4 triệu đơn vị/ngày IM, cùng với probenecid, 500mg uống 4 lần mỗi ngày, dùng cả hai loại trong 10 - 14 ngày

[1] TMP-SMZ là một kết hợp cố định gồm một phần trimethoprim và 5 phần sulfamethoxazol Viên đơn gồm 80mg TMP, 400mg SMZ; viên kép: 160mg TMP và 800mg SMZ.

[2] Augmentin là kết hợp của amoxicillin, 250mg, 500mg, hoặc 875mg với 125mg acid clavulanic.

[3] Cần nuôi cấy trước điều trị để xác nhận chẩn đoán. Viêm dạ dày ruột do salmonella không cần điều trị. Với các shigella nhạy cảm, cho TMP-SMZ viên liều kép 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày; hoặc ampicillin 0,5g uống 4 lần mỗi ngày trong 5 ngày; hoặc ciprofloxacin 0,5g uống 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày. Với campylobacter, cho erythromycin 0,5g uống 4 lần mỗi ngày trong 5 ngày, hoặc ciprofloxacin 0,5g uống 4 lần mỗi ngày trong 5 ngày. Với *E. histolytica*, cho metronidazol 750mg uống 3 lần mỗi ngày trong 5-10 ngày, sau đó dùng diiodohydroxyquin 600mg ba lần mỗi ngày trong 3 tuần.

[4] Các fluoroquinolon với liều dùng là: ciprofloxacin, 500mg uống 2 lần mỗi ngày; ofloxacin, 400mg uống 2 lần mỗi ngày; levofloxacin, 500mg mỗi ngày; và sparfloxacin, 500mg liều tấn công, sau đó 200mg một lần mỗi ngày. Với các loại khác xem trong bài.

[5] Các fluoroquinolon có hoạt tính chống *S. pneumoniae*, kể cả các chủng kháng penicillin, gồm levofloxacin (500mg một lần mỗi ngày), grepafloxacin (600mg một lần mỗi ngày), sparfloxacin (400mg vào ngày đầu, sau đó 200mg một lần mỗi ngày), và trovafloxacin (200mg một lần mỗi ngày).

Bảng 20-4. Sử dụng kháng sinh ở những bệnh nhân có suy thận [1] và suy gan

	Kiểu thải trừ hoặc giải độc chính	Khoảng thời gian bán thải trong huyết thanh		Liều dùng đề nghị trong suy thận giai đoạn cuối		Loại trừ thuốc bằng lọc máu	Liều dùng sau lọc máu	Liều dùng trong suy gan
		Bình thường	Suy thận[2]	Liều khởi đầu[3]	Liều duy trì			
Acyclovir	Thận	2,5 - 3,5 giờ	20 giờ	2,5 mg/kg	2,5 mg/kg mỗi 24 giờ	Có	2,5 mg/kg	Không đổi
Ampicillin - sulbactam	Thận	0,5 - 1 giờ	8 - 12 giờ	3g	1,5g mỗi 8 - 12 giờ	Có	1,5g	Không đổi
Amphotericin B	Không rõ	360 giờ	360 giờ	Không đổi	Không đổi	Không	Không	Không đổi
Ampicillin	Bài tiết ở ống thận	0,5 - 1 giờ	8 - 12 giờ	1g	1g mỗi 8 - 12 giờ	Có	1g	Không đổi
Azithromycin	Thận 20%; gan 35%	3 - 4 giờ	Không rõ	500mg	250mg mỗi 24 giờ	Không	Không	Không rõ[4]
Aztreonam	Thận	1,7 giờ	6 giờ	1 - 2 g	0,5 - 1g mỗi 6 - 8 giờ	Có	0,5 - 1g	Không đổi
Chloramphenicol	Chủ yếu ở gan	3 giờ	4 giờ	0,5g	0,5g mỗi 6 giờ	Có	0,5g	0,25- 0,5g mỗi 12 giờ
Ciprofloxacin	Thận và gan	4 giờ	8,5 giờ	0,5g	0,25 - 0,75g mỗi 24 giờ	Không	Không	Không đổi
Clarithromycin	Thận 30%; gan >50%	3 - 4 giờ	15 giờ	500mg	250mg mỗi 12 giờ	Không	Không	Không rõ[4]
Clinafloxacin	Thận	6 giờ	Không rõ	400mg	200 - 400mg mỗi 12 giờ	Không rõ	Không rõ	Không rõ [4]
Clindamycin	Gan	2 - 4 giờ	2 - 4 giờ	0,6g TM	0,6mg mỗi 8 giờ	Không	Không	0,3 - 0,6g mỗi 8 giờ
Doxycyclin	Thận	15 - 24 giờ	15 - 24 giờ	100mg	100mg mỗi 1 giờ	Không	Không	Không rõ[4]

Erythromycin	Chủ yếu ở gan	1,5 giờ	1,5 giờ	0,5 - 1g	0,5 - 1g mỗi 6 giờ	Không	Không	0,25 - 0,5g mỗi 6 giờ
Famciclovir[5]	Thận	2,5 giờ	13 - 20 giờ	500mg	500mg mỗi 24 giờ	Có	500mg	Không đổi
Fluconazol	Thận	30 giờ	98 giờ	0,2g	0,1g mỗi 24 giờ	Có	Liều mỗi 24 giờ	Không đổi
Flucytosin	Thận	3 - 6 giờ	30 - 250 giờ	37,5 mg/kg	25mg/kg mỗi 24 giờ	Có	25mg/kg	Không đổi
Foscarnet	Thận	3 - 8 giờ	Không rõ	90 - 120mg	Không rõ[6]	Không	Không	Không đổi
Fosfomycin	Thận	6 giờ	11 - 50 giờ	Không thể áp dụng	Không thể áp dụng	Không thể áp dụng	Không thể áp dụng được	Không đổi
Ganciclovir[7]	Thận	3 giờ	11 - 28 giờ	1,25mg/kg	1,25mg/kg mỗi 24 giờ	Có	Liều mỗi 24 giờ	Không đổi
Grepafloxacin	Gan/mật	15 giờ	15 giờ	600mg	600mg mỗi 24 giờ	Không	Không	Không rõ[4]
Imipenem	Lọc ở cầu thận	1 giờ	3 giờ	0,5g	0,25 - 0,5g mỗi 12 giờ	Có	0,25 - 0,5g	Không đổi
Isoniazid	Thận	1 - 5 giờ	2,5 giờ	300mg	300mg mỗi 24 giờ	Có	Không	Không rõ [4]
Itraconazol	Gan	21 giờ	25 giờ	50 - 200mg	50 - 200mg mỗi 24 giờ	Không	Không	Không rõ[4]
Ketoconazol	Gan	8 giờ	8 giờ	200mg	200 - 400mg mỗi 24 giờ	Không	Không	Không rõ[4]
Levofloxacin	Thận	6 - 8 giờ	36 giờ	500mg	250mg mỗi 24 giờ	Không	Không	Không đổi
Lomefloxacin	Thận	10 - 12 giờ	25 giờ	400mg	200mg mỗi 24 giờ	Không	Không	Không đổi
Meropenem	Thận	1 igờ	5 - 10 giờ	1g	0,5 - 1g mỗi 24 giờ	Có	0,5g	Không đổi
Metronidazol	Gan	6 - 10 giờ	6 - 10 giờ	0,5g TM	0,5g mỗi 8 giờ	Có	0,25g	0,25g mỗi 12 giờ
Mezlocillin	Thận 50 - 70%, Mật 20 - 30%	1 giờ	3 - 6 giờ	3g	2g mỗi 6 - 8 giờ	Có	1g	1 - 2g mỗi 8 giờ

Nafcillin	Gan 60%, Thận 20%	0,75 giờ	1,5 giờ
Ofloxacin	Thận	6 - 8 giờ	36 giờ
Penicillin G	Bài tiết ở ống thận	0,5 giờ	7 - 10 giờ
Pentamidine	Không rõ	6 - 9 giờ	6 - 9 giờ
Piperacillin và Piperacillin + tazobactam	Thận 60 - 70% Mật 20 - 30%	1 giờ	3 - 5 giờ
Rifampin	Gan	2 - 3 giờ	3 - 5 giờ
Sparfloxacin	Thận 50%, gan 50%	2 - 3 giờ	3 - 5 giờ
Ticarcillin	Bài tiết qua ống thận	1,1 giờ	15 - 20 giờ
Trimethoprim sulfamethoxazol	Một phần qua gan	TMP 10 - 12 giờ SMZ 8 - 10 giờ	TMP 24 - 48 giờ SMZ 18 - 24 giờ
Trimetrexat	Gan	16 giờ	Không rõ
Trovafloxacin	Thận	6 giờ	Không rõ
Vancomycin	Lọc ở cầu thận	6 giờ	6 - 10 ngày

1,5g	1,5g mỗi 4 giờ	Không	Không	2 - 3g mỗi 12 giờ
400mg	200mg mỗi 24 giờ	Không	Không	Không đổi
1 - 2 triệu đơn vị	1 triệu đơn vị mỗi 8 giờ	Có	500 000 đơn vị	Không đổi
4mg/kg	4mg/kg mỗi 24 giờ	Không	Không cần thiết	Không đổi
3g	2g mỗi 8 - 8 giờ	Có	1g	1 - 2g mỗi 8 giờ
600mg	600mg mỗi 24 giờ	Không	Không	Không rõ[4]
600mg	600mg mỗi 24 giờ	Không	Không	Không rõ[4]
3g	2g mỗi 8 - 8 giờ	Có	1g	Không đổi
320mg TMP + 1600mg SMZ	80mg TMP + 400 mg SMZ mỗi 24 giờ	Có	80mg TMP + 400mg SMZ	Không đổi
45mg/m^2	40mg/mg/m^2 mỗi 24 giờ	Không	Không	Không rõ
400mg	200 - 400mg mỗi 12 giờ	Không	Không	100mg mỗi 24 giờ
1g	1g mỗi 6 - 10 ngày, dựa trên nồng độ huyết thanh[5]	Không	Không	Không đổi

[1] Với các cephalosporin, xem trong bài và bảng 20-7; với các aminoglycosid xem bảng 20-8

[2] Ở đây coi như độ thanh thải creatinin là 10ml/phút hoặc ít hơn.

[3] Cho bệnh nhân 70kg bị nhiễm khuẩn toàn thân nặng.

[4] Điều chỉnh liều trong suy gan chưa được nghiên cứu, nhưng nếu thuốc thải trừ chủ yếu qua gan thì có thể cần giảm liều.

[5] Dược động học và liều dùng liên quan đến hoạt chất penciclovir.

[6] Nếu độ thanh thải creatinin là 30ml/phút thì liều 60mg/kg một lần mỗi ngày. Nếu độ thanh thải creatinin dưới 30ml/phút, không dùng thuốc.

[7] Ganciclovir uống cũng giống như ganciclovir tiêm tĩnh mạch, chỉ khác ở liều khởi đầu là 1000mg, liều duy trì là 500mg mỗi ngày, và liều sau lọc máu là 500g.

[8] Khi nồng độ huyết thanh đạt 5-10µg/ml, nên cho liều tiếp.

H. Các phản ứng có hại

Tất cả các kháng sinh đều có thể có phản ứng có hại. Hay gặp nhất là (1) các phản ứng quá mẫn (ví dụ, sốt, nổi ban, phản vệ), (2) ngộ độc trực tiếp (ví dụ, ỉa chảy, nôn, làm suy thận, hay suy gan, nhiễm độc thần kinh), (3) bội nhiễm các vi khuẩn kháng thuốc, hoặc (4) các tương tác thuốc như là tăng INR khi dùng trimethoprim - sulfamethoxazol cùng với warfarin.

Nếu nhiễm khuẩn nguy hiểm đến tính mạng và không thể dừng điều trị, có thể điều trị triệu chứng với các phản ứng (nhất là nếu nhẹ) hoặc chọn một thuốc khác không có phản ứng chéo với thuốc trên (bảng 20-1). Nếu nhiễm khuẩn nhẹ hơn, có thể ngừng điều trị kháng sinh và theo dõi người bệnh cẩn thận.

I. Đường dùng thuốc

Điều trị đường tiêm được ưa dùng cho những bệnh cấp tính có nhiễm khuẩn nặng (vi dụ, viêm nội tâm mạc, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi nặng) vì cần nồng độ kháng sinh cao.

Một số thuốc (ví dụ, fluconazol, rifampin, metronidazol, và các fluoroquinolon) được hấp thu rất tốt nên có thể dùng đường uống ngay cả ở những bệnh nhân nặng.

Thức ăn không có ảnh hưởng đáng kể đến sinh khả dụng của phần lớn các kháng sinh uống. Ngoại trừ tetracyclin và các quinolon bị chelat bởi các kim loại nặng. Viên nang azithromicin bị giảm sinh khả dụng nếu dùng với thức ăn, do vậy nên uống trước khi ăn một giờ hặc sau khi ăn hai giờ.

Biến chứng chính của điều trị kháng sinh đường tĩnh mạch là nhiễm khuẩn catheter. Để hạn chế nhiễm khuẩn, cần thay catheter ngoại biên Teflon thường qui mỗi 48 - 72 giờ để phòng viêm tắc tĩnh mạch. Phần lớn nhiễm khuẩn liên quan với catheter có dấu hiệu nhiễm khuẩn tại chỗ (đỏ, ấn đau) ở chỗ đặt catheter; đôi khi ở chỗ đặt catheter có vẻ bình thường. Khi xem xét một bệnh sốt đang dùng thuốc đường tĩnh mạch, phải luôn xem catheter như một nguồn bệnh tiềm tàng. Một số loại catheter ngoại biên có ống thông nhỏ (20 - 23F) bằng silicon hoặc polyurethan (Per Q Cath, A - Cath, Ven - A - Cath, và vài loại khác) có tỷ lệ nhiễm khuẩn rất thấp và có thể giữ được 3 - 6 tháng không cần thay. Những loại catheter này rất lý tưởng cho những bệnh nhân ngoại trú điều trị kháng sinh kéo dài.

J. Giá thành của kháng sinh

Do việc sử dụng kháng sinh phổ biến nên giá cả của các thuốc này có thể rất quan trọng đối với bệnh viện lẫn cá nhân người bệnh. Ngoài chi phí mua thuốc trực tiếp, còn phải tính đến chi phí để theo dõi độc tính (nồng độ thuốc, kiểm tra chức năng gan, điện giải, vv...), chi phí để điều trị các phản ứng có hại, chi phí cho điều trị thất bại, và những chi phí do đòi hỏi khoảng cách đều giữa các lần dùng thuốc. Mặc dù giá thuốc không phải là tiêu phí duy nhất cho việc lựa chọn kháng sinh, nhưng nếu có nhiều thứ thuốc có hiệu quả và độc tính như nhau, nên chọn loại rẻ nhất. Bảng 20-5 đưa ra giá thành của các kháng sinh thường dùng.

CÁC PENICILLIN

Các penicillin là một nhóm chất kháng sinh lớn, tất cả đều có một nhân hoá học chung (6-amino penicillanic acid) chứa một vòng β-lactam thiết yếu với hoạt tính sinh học của chúng. Tất cả các kháng sinh β - lactam đều ức chế sự tạo nên thành tế bào của các vi khuẩn.

Các penicillin được chia làm 4 loại chính và được bàn luận dưới đây.

Hoạt tính kháng khuẩn và sự đề kháng

Bước đầu tiên trong hoạt động của các penicillin là gắn thuốc vào các thụ thể - các protein gắn penicillin - trong số này có những enzym vận chuyển peptid. Các protein gắn penicillin của các vi khuẩn khác nhau thì khác nhau về số lượng và ái tính với thuốc được cho. Sau khi các penicillin gắn vào các thụ thể, sự tổng hợp các peptidoglycan bị ức chế do hoạt động của các enzym vận chuyển peptid bị nghẽn. Tác động diệt khuẩn cuối cùng là thủ tiêu (dỡ bỏ) một chất ức chế các enzym tự ly giải ở thành tế bào, làm hoạt hoá các enzym này và gây ra ly giải tế bào. Những vi khuẩn bị khiếm khuyết chức năng tự ly giải thì bị ức chế nhưng không bị các kháng sinh β-lactam tiêu diệt ("dung nạp"). Những vi khuẩn sản xuất ra các β-lactamase (penicillinase) thì đề kháng với một số penicillin do vòng β-lactam bị phá vỡ và thuốc bị bất hoạt. Chỉ có vi khuẩn đang tích cực tổng hợp peptidoglycan (đang trong quá trình nhân lên) mới nhạy cảm với các kháng sinh β-lactam. Những vi khuẩn không nhân lên hoặc những vi khuẩn thiếu màng tế bào (dạng L) thì không nhạy cảm mà có thể hoạt động dai dẳng. Có 4 yếu tố làm cho vi khuẩn đề kháng với penicillin:

(1) Sản xuất các β-lactamase, ví dụ như tụ cầu, lậu cầu, các loài haemophilus, và các khuẩn dạng coli.

(2) Thiếu các protein gắn penicillin hoặc giảm ái tính của các protein gắn penicillin với các thụ thể của kháng sinh β-lactam (ví dụ như phế cầu kháng thuốc, tụ cầu kháng methicilin, cầu khuẩn ruột) hoặc vỏ tế bào không thấm làm cho các penicillin không thể tới được các thụ thể (ví dụ, các vi khuẩn bất hoạt chuyển hoá).

(3) Không hoạt hoá được các enzym tự ly giải ở thành tế bào; "dung nạp", ví dụ như ở các tụ cầu, liên cầu nhóm B.

(4) Có dạng tế bào không có thành (dạng L) hoặc các mycoplasma, là những vi khuẩn không tổng hợp peptidoglycan.

1. CÁC PENICILLIN TỰ NHIÊN

Các penicillin tự nhiên gồm các dạng penicillin G để tiêm (kết tinh dạng nước như procain, và benzathin penicillin G) hoặc để uống (penicillin G và phenoxymethyl penicillin [penicillin V]). Chúng tác dụng tốt với các vi khuẩn gram dương, kém tác dụng với các vi khuẩn gram âm, và dễ bị thuỷ phân bởi các β-lactamase. Chúng được dùng cho các nhiễm khuẩn do phế cầu nhạy cảm (tuy nhiên, nay có tới 25% các chủng kháng cao hoặc trung bình với penicillin), các liên cầu (gồm cả các liên cầu kỵ khí), não mô cầu, các tụ cầu không sản xuất penicillinase và lậu cầu, *Treponema pallidum* và các xoắn khuẩn khác, *Bacillus anthracis* và các trực khuẩn gram dương khác, clostridia, actinomyces, và phần lớn các vi khuẩn kỵ khí trừ những chủng tiết β-lactamase như *Bacteroides fragilis* (Bảng 20-1).

Dược độc học và đường dùng

Mặc dù penicillin G dạng tinh thể nước có thể dùng tiêm bắp, nhưng tiêm tĩnh mạch được ưa dùng hơn để tránh đau tại chỗ. Sau khi tiêm, thuốc được phân phối rộng rãi vào các mô. Một triệu đơn vị penicillin G cho nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 10 μg/ml. Ở nhiều mô cũng đạt được nồng độ trên, nhưng ở mắt, tiền liệt tuyến và hệ thần kinh trung ương thì nồng độ thấp hơn. Tuy vậy, khi màng não bị viêm nhiễm cấp tính (ví dụ, trong viêm màng não mủ) thì nồng độ penicillin G trong dịch não tuỷ cũng trên 2 μg/ml với liều tiêm hàng ngày 20 triệu đơn vị. Nồng độ này thừa đủ để diệt các phế cầu nhạy cảm và các não mô cầu có MIC < 0,1 μg/ml, do vậy dùng penicillin G đường toàn thân là thích hợp để điều trị viêm màng não do các vi khuẩn nhạy cảm.

Các dạng đặc biệt của penicillin cho phép làm chậm sự hấp thụ để có nồng độ thuốc trong máu và ở mô thấp trong thời gian dài, ví dụ như, benzathin penicillin G. Sau mũi tiêm bắp duy nhất 1,2 triệu đơn vị, nồng độ huyết thanh trên 0,02 μg/ml được duy trì trong 10 ngày và nồng độ trên 0,004 μg/ml trong 3 tuần. Nồng độ 0,004 μg/ml cũng đủ để bảo vệ chống lại các nhiễm khuẩn do liên cầu tan huyết B; còn nồng độ 0,02 μg/ml để điều trị nhiễm khuẩn chắc chắn do những vi khuẩn này. Procain penicillin cũng được hấp thụ chậm. Sau khi tiêm bắp 1-2 triệu đơn vị, nồng độ huyết thanh 0,1 μg/ml sẽ kéo dài trong 18-24 giờ.

Phenoxymethyl penicillin (penicillin V) được chọn làm loại penicillin uống. Nó bền với acid hơn so với penicillin G loại uống, được hấp thụ tốt hơn, và cho nồng độ trong huyết thanh cao hơn. Một liều 250 mg cho nồng độ huyết thanh 2-3 μg/ml.

Phần lớn penicillin được hấp thụ bị thận bài tiết nhanh chóng vào nước tiểu; một lượng nhỏ bị bài tiết bằng các đường khác. Khoảng 10% sự bài tiết của thận là do lọc ở cầu thận và 90% do sự bài xuất ở ống thận. Sự bài xuất ở ống thận có thể bị ngăn chặn một phần bằng probenecid, 0,5g (10 mg/kg) uống mỗi 6 giờ, nên đạt tới nồng độ toàn thân cao hơn. Cũng như vậy, những người suy thận có xu hướng giữ nồng độ penicillin trong máu cao hơn kéo dài, nên cần giảm liều dùng trong suy thận vừa đến nặng. Dưới đây là một công thức thường dùng để tính liều penicillin tối đa bằng triệu đơn vị ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 40 ml/phút (xem thêm bảng 20-4).

$$\text{Liều dùng} = 3{,}2 + \frac{\text{Độ thanh thải creatinin}}{7}$$

Ứng dụng lâm sàng

Phần lớn các nhiễm khuẩn do những vi khuẩn nhạy cảm với penicillin sẽ đáp ứng với penicillin G chế với nước ở liều hàng ngày 0,6-5 triệu đơn vị tiêm tĩnh mạch chia ra dùng cách nhau 4-6 giờ. Đối với những nhiễm khuẩn nặng hoặc đe doạ tính mạng (viêm màng não, viêm nội tâm mạc), cần tăng liều hàng ngày (10-24 triệu đơn vị) và nên được chia đều để tiêm hoặc truyền tĩnh mạch cách quãng mỗi 2-4 giờ.

Penicillin V được chỉ định cho những nhiễm khuẩn nhẹ như nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, viêm họng và nhiễm khuẩn da và mô mềm. Liều dùng là 1-2 g/ngày chia đều 4 lần.

Tiêm bắp mỗi lần 1,2 triệu đơn vị benzathin penicillin là đủ để điều trị viêm họng do liên cầu tan huyết β. Tiêm một mũi 1,2-2,4 triệu đơn vị mỗi 3-4 tuần là đủ để điều trị dự phòng bệnh thấp chống tái nhiễm các liên cầu nhóm A. Có thể điều trị giang mai bằng benzathin penicillin, tiêm bắp 2,4 triệu đơn vị hàng tuần trong 1-3 tuần, tuỳ theo giai đoạn bệnh (xem bảng 20-3).

Procain penicillin ít được dùng song vẫn được khuyến nghị là thuốc thay thế để điều trị giang mai thần kinh (bảng 20-3).

2. CÁC PENICILLIN PHỔ RỘNG

Nhóm các penicillin phổ rộng gồm có các aminopenicillin, ampicillin và amoxicillin; các carboxypenicillin: ticarcillin; và các ureidopenicillin: piperacillin và mezlocillin. Các thuốc này đều dễ bị phá huỷ bởi các β-lactamase của tụ cầu (và các vi khuẩn khác). Chúng có tác dụng chống lại nhiều trực khuẩn gram âm và cũng có tác dụng chống các vi khuẩn gram dương như các penicillin tự nhiên.

Hoạt tính kháng khuẩn

Ampicillin và amoxicillin có tác dụng với phần lớn các chủng *Proteus mirabilis*, listeria và các chủng *Haemophilus influenzae* không tiết β-lactamase, nhưng không có tác dụng với phần lớn các chủng klebsiella, pseudomonas, serratia, enterobacter, và proteus indol dương tính. Tác dụng với các loài salmonella và shigella rất thay đổi. Trong khi amoxicillin có tác dụng với pneumococcus tương đương penicillin thì ampicillin tác dụng kém hơn 1-2 lần; cả hai thuốc này đều tác dụng với enterococus tốt hơn penicillin.

Ticarcillin mở rộng tác dụng của ampicillin với nhiều chủng pseudomonas, serratia và proteus indol dương tính, nhưng vẫn kém tác dụng với phần lớn các chủng klebsiella và enterococci.

Các ureidopenicillin tương tự như ticarcillin nhưng có chút khác biệt trong tác dụng với vi khuẩn gram âm. Piperacillin tác dụng mạnh hơn ticarcillin với *Pseudomonas aeruginosa* và klebsiella, nhưng phổ tác dụng với gram âm tương tự như ticarcillin. Mezlocillin tác dụng tương tự như piperacillin nhưng tác dụng với *P.aeruginosa* kém hơn một chút. Cả mezlocillin và piperacillin đều có tác dụng với enterococci. Các penicillin phổ rộng có tác dụng với phần lớn các chủng kỵ khí. Ampicillin và amoxicillin không có tác dụng với các chủng *B.flagilis* sinh β-lactamase - trái ngược với các thuốc khác trong lớp này có tác động ở nồng độ cao.

Dược động học và đường dùng

Ampicillin có thể dùng đường uống hoặc tiêm. Liều uống thông thường là 1-2 g/ngày (15-50 mg/kg/ngày), cho nồng độ huyết thanh 4-6 μg/ml. Liều tiêm tĩnh mạch từ 20-200 mg/kg/ngày (viêm màng não cần liều cao hơn), cho nồng độ huyết thanh tới 40 μg/ml. Amoxicillin chỉ dùng đường uống với liều 25-100 mg/kg/ngày, thường dùng viên 250 mg hoặc 500 mg ba lần mỗi ngày, và được hấp thu tốt hơn ampicillin, cho nồng độ huyết thanh gấp đôi so với cùng liều dùng ampicillin.

Các carboxy và ureidopenicillin được dùng tiêm tĩnh mạch (200-300 mg/kg/ngày) với liều 3-4 g mỗi 4-6 giờ, khi điều trị nhiễm khuẩn do *P. aeruginosa*, cho nồng độ huyết tương 250-300 μg/ml.

Cần điều chỉnh liều dùng các penicillin phổ rộng trong suy thận (xem bảng 20-4).

Ứng dụng lâm sàng

Ampicillin và amoxicillin được dùng đường uống với các nhiễm khuẩn nhẹ như đợt cấp của viêm phế quản mạn tính, viêm xoang, hoặc viêm tai. Ampicillin được dùng đường tiêm tĩnh mạch trong viêm phổi, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết, hoặc viêm nội tâm mạc. Trong viêm màng não ở trẻ sơ sinh hoặc người già, cho ampicillin để trị listeria.

Amoxicillin cũng được dùng như một kháng sinh dự phòng để phòng ngừa viêm nội tâm mạc. Do có nồng độ cao trong huyết tranh và dịch tiết đường hô hấp, thuốc này rất giá trị trong điều trị pneumococcus nhạy cảm penicillin trung bình. Nó cũng được dùng kết hợp với metronidazol và bismuth subsalicylat để điều trị loét dạ dày và hành tá tràng tái phát do *Helicobacter pylori*. Mặc dù ticarcillin, mezlocillin và piperacillin có thể dùng đơn độc, chúng vẫn thường được dùng kết hợp với một aminoglycosid hoặc một quinolon để điều trị nhiễm pseudomonas nặng và để điều trị theo kinh nghiệm với những bệnh nhân sốt giảm bạch cầu.

3. CÁC PENICILLIN KẾT HỢP VỚI CÁC CHẤT ỨC CHẾ β-LACTAMASE

Thêm các chất ức chế β-lactamase (acid clavulanic, sulbactam, tazobactam) có thể ngăn cản các β-lactamase của vi khuẩn làm bất hoạt penicillin. Augmentin (amoxicillin 250 mg, 500 mg hoặc 875 mg với 125 mg acid

clavulanic), Timentin (ticarcillin 3g với 100 mg acid clavulanic), Unasyn (ampicillin 1g với sulbactam 0,5g, và ampicillin 3g với sulbactam 1,5g) và Zosyn (piperacillin 3g với tazobactam 0,375g và tazobactam 0,5g) đã có sẵn. Augmentin dùng đường uống, các thuốc còn lại tiêm tĩnh mạch. Nói chung, các chất ức chế β-lactamase bất hoạt hiệu quả những β-lactamase do các vi khuẩn kỵ khí, *S.aureus, H. influenzae, Moraxella catarrhalis*, và *Bactoroides fragilis* sinh ra, nên Augmentin, Timentin, Unasyn và Zosyn là những thuốc hiệu quả với các nhiễm khuẩn do những vi khuẩn này. Ngược lại, các chất ức chế β-lactamase có hiệu quả không ổn định và khó lường trước đối với một số β-lactamase do một số trực khuẩn gram âm ái khí, như các enterobacter sản xuất ra, do vậy không đủ tin cậy để điều trị các vi khuẩn này trừ khi có kết quả thử tính nhạy cảm đặc hiệu. Trong số các thuốc tiêm kể trên, Zosyn có phổ tác dụng rộng nhất. Giống như Unasyn (chứ không giống Timentin), nó có tác dụng với các enterococcus nhạy cảm ampicillin. Nó có tác dụng với *P. aeruginosa* mạnh hơn đối với các loài serratia và klebsiella.

Augmentin, do giá thành cao và không dung nạp ở dạ dày - ruột, nên chỉ dùng điều trị các trường hợp viêm xoang và viêm tai khó chữa, không đáp ứng với các thuốc rẻ tiền hơn, dùng cho điều trị và dự phòng các nhiễm khuẩn do người hoặc động vật cắn. Timentin, Unasyn và Zosyn rất cần thiết trong điều trị các nhiễm trùng đa vi khuẩn như viêm phúc mạc do thủng tạng, viêm xương tuỷ ở bệnh nhân đái đường, hoặc viêm xương tuỷ do chấn thương.

Liều dùng các thuốc này giống như liều các thuốc tiền thân của chúng. Timentin hoặc Zosyn được dùng điều trị nhiễm khuẩn do pseudomonas với liều 200-300 mg/kg/ngày. Đối với các nhiễm khuẩn không phải do pseudomonas, có thể dùng liều thấp hơn (100-200 mg/kg/ngày).

4. CÁC PENICILLIN KHÁNG PENICILLINASE

Methicillin, oxacillin, cloxacillin, dicloxacillin, nafcillin, và vài loại khác tương đối đề kháng với sự huỷ hoại của các β-lactamase do tụ cầu sinh ra, nên được dành cho điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này. Chúng tác dụng với các vi khuẩn gram dương kém hơn các penicillin tự nhiên; tuy vậy, vẫn đủ để điều trị các nhiễm khuẩn do liên cầu.

Oxacillin, cloxacillin và dicloxacillin được dùng đường uống với liều 0,25-0,5g mỗi 6 giờ với những nhiễm khuẩn do tụ cầu nhẹ hoặc khu trú (50-100 mg/kg/ngày đối với trẻ em).

Với các nhiễm khuẩn toàn thân nặng do tụ cầu, dùng nafcillin, 6-12g/ngày, chia ra tiêm tĩnh mạch 4-6 lần (50-100 mg/kg/ngày đối với trẻ em). Có tới 80% nafcillin đưa vào cơ thể được bài tiết vào đường mật và chỉ có 20% được bài xuất qua ống thận.

5. TÁC DỤNG PHỤ CỦA CÁC PENICILLIN

Dị ứng

Tất cả các penicillin có mẫn cảm chéo và phản ứng chéo với nhau. Nhìn chung, quá mẫn xảy ra tương xứng với thời gian và tổng lượng penicillin đã dùng trong quá khứ. Các quyết định kháng nguyên gây dị ứng có vẻ là các sản phẩm giáng hoá của penicillin, nhất là acid penicilloic và các sản phẩm thuỷ phân kiềm (các quyết định kháng nguyên nhỏ) gắn với protein của vật chủ. Các test da với penicilloyl - polylysin, với các quyết định kháng nguyên nhỏ và với penicillin chưa bị giáng hoá có thể xác định được phần lớn những người bị quá mẫn. Trong số những người phản ứng dương tính với test da, tỷ lệ phản ứng nặng với penicillin ngay lập tức rất cao. Mặc dù nhiều người có kháng thể IgG với các quyết định kháng nguyên của penicillin, nhưng sự có mặt của những kháng nguyên này không tương quan với phản ứng dị ứng (trừ các trường hợp thiếu máu do tan huyết hiếm gặp), và các test huyết thanh ít có giá trị tiên lượng. Tiền sử phản ứng với penicillin cũng không chắc chắn. Chỉ một phần tư những bệnh nhân có tiền sử dự ứng với penicillin là có phản ứng có hại khi thử dùng thuốc. Quyết định dùng penicillin hoặc những thuốc liên quan (các β-lactamase khác) cho những bệnh nhân có tiền sử dị ứng tuỳ thuộc vào mức độ nặng của phản ứng trước đây, mức độ nặng của nhiễm khuẩn đang điều trị, và có sẵn các thuốc thay thế hay không. Với những bệnh nhân có tiền sử phản ứng nặng (phản vệ), nên dùng các thuốc thay thế. Trong số ít trường hợp có chỉ định tuyệt đối dùng penicillin (ví dụ, giang mai ở phụ nữ có thai) mặc dù có tiền sử phản ứng nặng nhưng cần tiến hành giải mẫn cảm. Nếu tiền sử dị ứng là không rõ ràng hoặc phản ứng nhẹ (nổi ban), có thể cho bệnh nhân thử dùng lại penicillin hoặc có thể cho một kháng sinh nhóm β-lactam khác. Xem chương 30 về bàn luận và các phương pháp giải mẫn cảm).

Các phản ứng dị ứng gồm: phản vệ, bệnh huyết thanh (mày đay, sốt, sưng khớp, phù mạch thần kinh 7-12 ngày sau), và nhiều kiểu ban ở da, tổn

thương miệng, sốt, viêm thận kẽ, tăng bạch cầu ái toan, thiếu máu tan huyết, các rối loạn về máu khác, và viêm mạch. Tỷ lệ quá mẫn với penicillin được đánh giá vào khoảng 1-5% bệnh nhân ở Mỹ. Phản ứng phản vệ đe doạ đến tính mạng rất hiếm (0,05%). Ampicillin thường gây ban da dạng dát sẩn hơn các loại penicillin khác, nhưng một vài loại ban của ampicillin không phải do dị ứng. Ban khi dùng ampicillin không do dị ứng thường xuất hiện sau 3-4 ngày điều trị, dạng dát sẩn, hay gặp ở những bệnh nhân có kèm bệnh do virus (nhất là nhiễm Epstein - Barr) và mất đi khi tiếp tục điều trị. Các penicillin có thể gây viêm thận với tổn thương ông thận tiên phát liên quan với các kháng thể kháng màng đáy.

Những người đã biết là mẫn cảm với penicillin đôi khi có thể dùng thuốc cùng với dùng corticosteroid.

Độc tính

Vì penicillin chỉ tác động trực tiếp lên một cấu trúc vi khuẩn duy nhất là thành tế bào, nên nó không tác động lên các tế bào động vật. Tác dụng độc của penicillin G do bị kích thích bởi các mũi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch và gồm có đau và rắn cứng tại chỗ, viêm tắc tĩnh mạch, hoặc thoái hoá một dây thần kinh không may bị tiêm phải. Tất cả các penicillin đều kích thích hệ thần kinh trung ương và có thể gây cơn động kinh. Không có chỉ định tiêm nội tuỷ vì các thuốc này đủ qua được hàng rào máu não khi màng não bị viêm. Ở những trường hợp hiếm gặp, bệnh nhân suy thận dùng thuốc liều cao có thể có biểu hiện kích thích vỏ não do một lượng lớn bất thường penicillin đi vào hệ thần kinh trung ương. Với những liều lớn này, có thể có nhiễm độc các cation trực tiếp (Na^+, K^+).

Trong số các penicillin uống, Augmentin hay gây ra tiêu chảy nhất. Nafcillin dùng liều cao gây giảm bạch cầu vừa phải. Liều cao ticarcillin, mezlocillin hoặc piperacillin có thể gây nhiễm kiềm hạ kali máu và tăng các aminotransferase huyết thanh, và có thể ức chế ngưng tập tiểu cầu.

CÁC CEPHALOSPORIN

(Bảng 20-6 và 20-7)

Các cephalosporin có liên quan về mặt cấu trúc với các penicillin. Chúng có một vòng β-lactam gắn với một vòng dihydrothiazolin. Thay thế các nhóm hoá học ở các vị trí khác nhau trên vòng đã tạo ra nhiều thuốc mới có các đặc điểm dược học và hoạt tính kháng khuẩn khác nhau.

Cơ chế tác dụng của các cephalosporin cũng giống như các penicillin: (1) gắn với các protein gắn penicillin đặc hiệu coi như những thụ thể của thuốc trên vi khuẩn, (2) ức chế sự tổng hợp thành tế bào, và (3) hoạt hoá các men tự ly giải ở thành tế bào gây chết vi khuẩn. Đề kháng các cephalosporin có thể do thấm thuốc kém vào trong vi khuẩn, thiếu các protein gắn penicillin, hoặc bị các β-lactamase phá huỷ.

Các cephalosporin được chia làm 4 nhóm chinh hay là bốn "thế hệ" (bảng 20-6) chủ yếu dựa trên hoạt tính kháng khuẩn của chúng: các cephalosporin thế hệ thứ nhất tác dụng tốt với các vi khuẩn gram dương và một số vi khuẩn gram âm mắc phải trong cộng đồng (*P. mirabilis, E.coli,* các loài klebsiella); các thuốc thế hệ thứ hai có phổ rộng hơn một chút với các vi khuẩn gram âm, và một số có tác dụng với các vi khuẩn kỵ khí; và các cephalosporin thê hệ thứ ba kém tác dụng với các vi khuẩn gram dương nhưng tác dụng rất tốt với phần lớn các vi khuẩn gram âm (trừ enterobacter và citrobacter). Không phải tất cả các cephalosporin đều phù hợp với phân loại này, và có những ngoại lệ khác với đặc điểm chung của các thuốc trong các nhóm riêng; tuy vậy, việc phân loại các cephalosporin theo thế hệ rất thuận tiện cho mục đích thảo luận. Cefepim được coi là một thuốc thế hệ thứ tư vì nó bền vững hơn đối với β -lactamase qua trung gian plasmid và có ít hoặc không có khả năng sinh β-lactamase. Cefepim có thể sánh được với ceftazidim về mặt tác dụng với vi khuẩn gram âm; hơn nữa, tính bền vững của nó với các β-lactamase do plasmid truyền làm cho nó mở rộng tác dụng cả với enterobacter và citrobacter. Tác dụng với các vi khuẩn gram dương của cefepim gần như của cefotaxim hoặc ceftriaxon.

Các cephalosporin cả loại uống lẫn loại tiêm - nhất là các thuốc thế hệ thứ hai và thứ ba - đều khá đắt (bảng 20-5). Do có phổ tác dụng rộng và ít độc tính, các thuốc này được dùng để điều trị nhiều loại nhiễm khuẩn. Cũng vì lý do này, những lo ngại về việc chọn lọc các vi khuẩn kháng thuốc có thể hạn chế việc dùng các cephalosporin cho những trường hợp mà ưu thế rõ ràng thuộc về các thuốc có phổ tác dụng hẹp hơn nhưng rẻ hơn.

Bảng 20 - 5. Giá thành gần đúng của các kháng sinh

Thuốc	Liều dùng hàng ngày[1]	Giá /đơn vị[2] (dola)	Giá điều trị hàng ngày[3] (dola)
THUỐC TIÊM			
Acyclovir	15mg/kg (herpes viêm mạc)	52,80 dola/0,5g	158,40
Acyclovir	30mg/kg (herpes CNS)	106,00 dola/1g	318,00
Amikacin	15mg/kg	73,50 dola/0,5g	147,00
Ampicillin	100mg/kg	4,00 dola/2g	16,00
Ampicillin và sulbactam	3g mỗi 8 giờ	13,00 dola/3g (TM)	39,00
Aztreonam	50mg/kg	16,00 dola/1g	48,00
Cefazolin	50mg/kg	3,00 dola/1g (TM)	9,00
Cefepim	500mg/kg	17,00 dola/0,5g	51,00
Cefoxitin	80mg/kg	10,00 dola/1g	30,00
Ceftazidim	50mg/kg	14,50 dola/1g	43,50
Ceftizoxim	50mg/kg	12,00 dola/1g	36,00
Ceftriaxon	30mg/kg	37,00 dola/1g	74,00
Cefuroxim	60mg/kg	13,50 dola/1,5g	40,50
Ciprofloxacin	0,8g	15,60 dola/0,2g	62,40
Clindamycin	2400mg	14,00 dola/0,8g	56,00
Fluconazol	0,2 - 0,4g	81,00 dola/0,2g 119,00 dola/0,4g	81,00 - 119,00
Foscarnet	180 mg/kg (tấn công) 90 - 120mg/kg (duy trì)	73,00 (24mg/ml x 250ml =6000mg)	146,00 73,00 - 102,00

Ganciclovir	10mg/kg	35,00 dola/0,5g	70,00
Gentamicin	5mg/kg	2,30 dola/80mg	11,50
Imipenem	50mg/kg	28,00 dola/0,5g	112,00
Levofloxacin	500mg hai lần mỗi ngày	39,60 dola/0,5g	79,20
Meropenem	50mg/kg	25,92 dola/0,5g	77,76 - 103,68
Metronidazol	1500mg	9,00 dola/0,5g (B) 7,00 dola/0,5g (G)	27,00 (B) 21,00 (G)
Mezlocillin	250mg/kg	13,00 dola/3g	52,00
Nafcillin	100mg/kg	8,00 dola/2g	32,00
Ofloxacin	400mg hai lần mỗi ngày	27,60 dola/0,4g	55,20
Penicillin	12 triệu đơn vị	1,50 dola/1 triệu đơn vị	18,00
Piperacillin	250mg/kg	18,00 dola/3g	72,00
Piperacillin và tazobactam	3,75 mỗi 6 - 8 giờ	15,00 dola/3,75g	60,00
Ticarcillin	250mg/kg	12,00 dola/3g	48,00
Ticarcillin - kali clavulanic acid	3,1g mỗi 6 giờ	15,00 dola/3,1g	60,00
Tobramycin	5mg/kg	7,00 dola/80mg	35,00
Trimethoprim - sulfamethoxazol	15mg/kg TMP	35,00 (0,48g TMP trong 30ml)	70,00
Trimetrexat	45mg/m^2	60,80 dola/25mg	(Phụ thuộc diện tích da)
Trovafloxacin (alatrofloxacin)	200mg một lần mỗi ngày	36,88 dola/0,2g	36,88
Vancomycin	20 - 30mg/kg	7,00 dola/0,5g	28,00

THUỐC UỐNG			
Acyclovir	100mg (điều trị herpes)	0,32 dola/0,2g	1,60
Acyclovir	800mg ba lần mỗi ngày (ức chế herpes ở bệnh nhân bị thương tổn miễn dịch)	4,00 dola/0,8g	12,00
Amoxicillin	20 - 30mg/kg	0,23 dola/0,5g	0,69
Ampicillin	20 - 30mg/kg	0,07 dola/0,5g	0,28
Augmentin (0,5 g amoxicillin và 0,125g clavulanic acid)	30mg/kg	3,00 dola/0,5g	9,00
Azithromycin	500mg (liều tấn công), sau đó 250mg mỗi ngày	6,00 dola/0,25g	12,00 dola liều tấn công, sau đó 6 dola
Azithromycin	1 g liều duy nhất với nhiễm trùng *C. trachomatic*	58,00 dola/gói 1g	58,00/1gói 1g
Cefacior	20 - 30 mg/kg	4,50 dola/0,5g	13,50
Cefixim	400mg	7,00 dola/0,4g	7,00
Cefpodoxim proxetil	400mg	3,70 dola/0,2g	7,40
Cefprozil (0,5g)	15mg/kg	5,75 dola/0,5g	11,50
Ceftibuten	400mg	6,10 dola/0,4g	6,10
Cefuroxim (0,5g)	0,5g hai lần mỗi ngày	6,65 dola/0,5g	13,30
Cephalexin(0,5g)	30mg/kg	1,40 dola/0,5g	5,60
Ciprofloxacin(0,5g) Ciprofloxacin (0,75g)	0,5 - 0,75g hai lần mỗi ngày	2,50 dola/0,5g 5,60 dola/0,75g	5,00 11,20
Clarithromcycin (0,25 hoặc 0,5g)	250 - 500mg hai lần mỗi ngày	3,26 dola/0,5g	6,25
Clindamycin (0,3g)	15mg/kg	2,50 dola/0,3g	10,00
Doxycyclin (0,1g)	3mg/kg	0,47 dola/0,1g	0,94

Erythromycin (0,5g)	30mg/kg	0,41 dola/0,5g	1,23
Famciclovir(0,5g)	500mg ba lần mỗi ngày	6,15 dola/0,5g	18,45
Fluconazol (0,1g)	0,1 - 0,2 g mỗi ngày	6,90 dola/0,1g	6,90
Fluconazol (0,2g)		11,25 dola/0,2g	11,25
Flucytosin (0,5g)	150mg/kg	2,00 dola/0,5g	40,00
Ganciclovir (0,25g)	1g ba lần mỗi ngày	3,90 dola/0,25g	46,80
Grepafloxacin	600mg một lần mỗi ngày	6,18 dola/0,6g	6,18
Itraconazol (0,1g)	200 - 400mg	6,00 dola/0,1g	12,00 - 24,00
Ketoconazol (0,2g)	0,2 - 0,4g	3,00 dola/0,2g	3,00 - 6,00
Levofloxacin (0,5g)	0,5g mỗi ngày	7,00 dola/0,5g	7,00
Lomefloxacin (0,4g)	400mg	6,60 dola/0,4g	6,60
Loracarbef (0,4mg)	800mg	4,00 dola/0,4g	8,00
Metronidazol (0,5g)	2g (trichomonas) 20mg/kg	0,30 dola/0,5g (G) 2,50 dola/0,5g (B)	1,20(G), 10,00 (G) 0,85 (G), 7,00 (G)
Ofloxacin (0,4g)	400mg hai lần mỗi ngày	4,00 dola/0,4g	8,00
Phenoxymethyl penicillin (0,5g)	30mg/kg	0,23 dola/0,5g (G)	0,92
Sparfloxacin (0,2g)	0,2g mỗi ngày	6,65 dola/0,2g	13,30 ngày thứ nhất, sau đó 6,65/ngày
Tetracyclin (0,5g)	30mg/kg	0,11 dola/0,5g	0,44
Trimethoprim - sulfamethoxazol	5mg/kg TMP	0,34 dola/160mg TMP và 800mg SMZ	0,68
Trovafloxacin	200mg một lần mỗi ngày	7,17 dola/0,2g	7,17
Valacyclovir (0,5g)	0,5 - 1g ba lần mỗi ngày	2,75 dola/0,5g	8,25 - 16,50
Vancomycin	125mg ba lần mỗi ngày	5,40 dola/125mg	16,20

[1] Liều dựa trên bệnh nhân nặng 70kg có chức năng thận bình thường.

[2] Giá cho dược sĩ (giá bán sỉ trung bình). B = Biệt dược ; G = Tên khoa học. Trích: *Drug Topics Red Book*, March 1998; Vol. 17, No.3.

[3] Giá thuốc kháng sinh tiêm tĩnh mạch hàng ngày mới chỉ tính giá thuốc, chưa tính giá chuẩn bị và tiêm truyền.

Bảng 20-6. Các nhóm cephalosporin chính

Thế hệ thứ nhất	Thế hệ thứ hai	Thế hệ thứ ba	Thế hệ thứ tư
Cephalothin	Cefamandol	Cefotaxim	Cefepim
Cephapirin	Cefuroxim	Ceftizoxim	
Cephazolin	Cefonicid	Ceftriaxon	
Cephalexin[1]	Cefaclor[1]	Ceftazidim	
Cephadrin[1]	Cefoxitin	Celoperazon	
Cephadroxil[1]	Ceforanid	Cefixim[1]	
	Cefotetan	Cefpodoxim proxetil	
	Cefproril[1]	Ceftibuten[1]	
	Cefuroxim axetil[1]		
	Cefmetazol		

[1]Các thuốc uống

1. CÁC CEPHALOSPORIN THẾ HỆ THỨ NHẤT

Hoạt tính kháng khuẩn

Các thuốc này có tác dụng rất tốt với các cầu khuẩn gram dương, gồm các phế cầu nhạy cảm penicillin, các liên cầu viridans, các liên cầu tan huyết nhóm A, và *S.aureus*. Như tất cả các cephalosporin, chúng không có tác dụng với enterococci và các tụ cầu kháng methicillin. Tác dụng kém với *H.influenzae*, và nhiều chủng liên cầu kháng penicillin (cả mức kháng trung bình và cao) cũng đề kháng với các cephalosporin thế hệ thứ nhất. Trong các vi khuẩn gram âm, *E.coli, K. pneumoniae* và *P.mirabilis* thường nhạy cảm, trừ một vài chủng mắc phải ở bệnh viện. Rất ít tác dụng với các vi khuẩn gram âm như *P. aeruginosa, proteus indol* dương tính, enterobacter, *H. influenzae, Serratia marcescens*, citrobacter, và acinetobacter. Các cầu khuẩn kỵ khí thường nhạy cảm, nhưng *B.fragilis* không nhạy cảm.

Dược động học và đường dùng

A. Uống

Cephalexin, cephradin và cefadroxil được hấp thu thất thường. Nồng độ các thuốc này trong nước tiểu cao gấp hàng trăm lần trong huyết thanh, nhưng nồng độ ở các mô khác thì thay đổi và thường thấp hơn nồng độ trong huyết thanh. Riêng cefadroxil có thời gian bán huỷ dài nên có thể dùng hai lần mỗi ngày. Cần điều chỉnh liều trong suy thận.

B.Tiêm tĩnh mạch

Cefazolin được ưa dùng hơn cephalothin và cephapirin do có thời gian bán huỷ dài hơn, nên có thể dùng thuốc thưa hơn và đạt được nồng độ cao trong huyết thanh. Trong suy thận, cần chỉnh liều của tất cả các thuốc này.

C. Tiêm bắp

Cả cephapirin và cefazolin đều có thể tiêm bắp, nhưng cefazolin tiêm bắp ít đau hơn.

Ứng dụng lâm sàng

Mặc dù các cephalosporin thế hệ thứ nhất có phổ kháng khuẩn rộng và tương đối ít độc tính, chúng vẫn ít khi được lựa chọn. Các thuốc uống được chỉ định để điều trị các nhiễm khuẩn đường niệu ở những bệnh nhân bị dị ứng với sulfonamid, và có thể dùng cho những nhiễm khuẩn tụ cầu nhẹ. Các cephalosporin uống cũng được ưa dùng trong những nhiễm đa vi khuẩn nhẹ (ví dụ như viêm mô tế bào, áp xe mô mềm). Không nên dùng các cephalosporin uống cho các nhiễm khuẩn toàn thân nặng.

Các cephalosporin thế hệ thứ nhất dùng đường tĩnh mạch thâm nhập tốt vào hầu hết các mô và là thuốc được lựa chọn để dự phòng phẫu thuật trong nhiều trường hợp. Các cephalosporin thế hệ hai và ba đắt tiền hơn nhưng không có lợi ích gì hơn so với các thuốc thế hệ thứ nhất trong việc dự phòng phẫu thuật, trừ trong những trường hợp do vi khuẩn kỵ khí, như phẫu thuật đại trực tràng hay cắt tử cung.

Các ứng dụng chính khác của các cephalosporin thế hệ thứ nhất tiêm tĩnh mạch là các nhiễm khuẩn mà nó là thuốc ít độc nhất (ví dụ nhiễm khuẩn klebssiella) và các nhiễm khuẩn ở người có tiền sử dị ứng nhẹ với penicillin (không có sốc phản vệ).

Các cephalosporin thế hệ thứ nhất không xâm nhập vào dịch não tuỷ nên không dùng để điều trị viêm màng não.

Bảng 20 - 7. Dược động học của các cephalosporin

Thuốc	Nồng độ huyết thanh đỉnh (µg/ml) sau tiêm TM 1 giờ	Thời gian bán thải trong huyết thanh (phút)	Tổng liều hàng ngày (mg/kg)	Khoảng cách liều (giờ)	Chỉnh liều trong suy thận		
					Trung bình (Cl_{cr} 10 - 50ml/phút)	Nặng (Cl_{cr}<10ml/phút)	Liều sau lọc máu
Cephalothin, cephapirin	40 - 60	40	50 - 200	4 - 6	1 - 2g mỗi 6 - 12 giờ	1g mỗi ngày	1g
Cefazolin	90 - 120	90	25 - 100	8	0,5 - 1g mỗi 12 giờ	0,5g mỗi ngày	0,5g
Cephalexin, cephradin[1]	15 - 20	50 - 60	15 - 30	6	0,25 - 0,5g mỗi 8 - 12 giờ	0,25 - 0,5g mỗi ngày	0,5g
Cefadroxil[1]	15	75	15 - 30	12 - 24	1g mỗi ngày	0,5 g mỗi ngày	0,5g
Cefamandol	60 - 80	45	75 - 200	6 - 8	1g mỗi 12 giờ	1 - 2g mỗi ngày	0,5g
Cefepim	60 - 70	120	50 - 75	8 - 12	1g mỗi 12 giờ	1g mỗi 24 giờ	1g
Ceftibuten[1]	20	120	9	12 - 24	0,4g mỗi ngày	0,1 - 0,2g mỗi ngày	0,7g
Cefuroxim	80 - 100	80	50	6 - 12	1g mỗi 12 giờ	1 - 2g mỗi ngày	0,5g
Cefuroxim axetil[1]	6 - 8	75	5 - 15	12	0,5g mỗi 24 giờ	0,25g mỗi ngày	0,25g
Cefoonicid	200 - 250	240	15 - 30	24	0,5g mỗi ngày	1g mỗi 72 giờ	0,25g
Ceforanid	125	180	15 - 30	12	1g mỗi ngày	1g mỗi 48 giờ	0,25g
Cefaclor[1]	15 - 20	50	trẻ em:20 - 40 người lớn:10 - 15	6 - 8	0,5g mỗi 8 - 12 giờ	0,25 - 0,5g mỗi 12 - 24 giờ	0,25 - 0,5g
Cefixime[1]	3 - 5	180 - 240	8 (với tổng liều tối đa là 0,4g/ngày)	12 - 24	0,4g mỗi ngày	0,1g mỗi ngày	Không dùng

Cefpodoxim proxetil[1]	2	150	5	12	0,2g mỗi 24 giờ	0,2g ba lần mỗi tuần sau lọc máu	0,2g
Cefprozil[1]	10	90	10- 15	12	0,5g mỗi 12 - 24 giờ	0,25 - 0,5g mỗi 12 - 24 giờ	0,5g
Cefotetan	60 - 80	150	50 - 100	8 - 12	1g mỗi 8 - 12 giờ	0,5 - 1g mỗi ngày	0,5g
Cefotaxim	40 - 60	60	50 - 75	6 - 8	1 - 2g mỗi 6 - 8 giờ	1 - 2g mỗi 24 giờ	1 - 2g
Cefoxitin	60 - 80	60	50 - 100	6 - 8	1g mỗi 12 giờ	1 - 2g mỗi ngày	0,5g
Cefmetazol	70 - 100	60 - 80	50 - 100	6 - 8	1g mỗi 12 - 24 giờ	1 - 2g mỗi 24 - 48 giờ	1g
Ceftizoxim	80 - 100	100	50 - 75	8 - 12	0,5 - 1g mỗi 8 -12 giờ	0,25 - 0,5g mỗi 12 - 24 giờ	0,5g
Ceftriaxon	150	480	30 - 50	12 - 24	1 - 2g mỗi ngày	1 - 2g mỗi ngày	Không dùng
Ceftazidim	100 - 120	120	50 - 75	8 - 12	1g mỗi 12 giờ	0,5 - 1g mỗi ngày	0,5g
Cefoperazon	150	120	30 - 200	8 - 12	1 - 2g mỗi 12 giờ	1 - 2g mỗi 12 giờ	Không dùng
Loracarbef[1]	10	60	10 - 15	12	0,2g mỗi 24 giờ	0,2g ba lần mỗi tuần sau lọc máu	0,2g

[1] Các thuốc uống : Nồng độ huyết thanh với liều uống 3,5g

2. CÁC CEPHALOSPORIN THẾ HỆ THỨ HAI

Các cephalosporin thế hệ thứ hai là một nhóm không đồng nhất, với những khác biệt rõ rệt về hoạt tính, dược động học và độc tính. Nói chung, tất cả đều có tác dụng với những vi khuẩn cũng chịu tác dụng của các thuốc thế hệ thứ nhất, nhưng chúng còn mở rộng thêm tác dụng với các vi khuẩn gram âm. Các proteus indole dương tính và klebsiella (kể cả những chủng kháng cephalothin) cũng như *Moraxella catarrhalis* và các loài neisseria cũng thường nhạy cảm. Cefamandol, cefuroxim, cefonicid, ceforanid, cefuroxim axetil, và cefprozil có tác dụng với *H. influenzae*, kể cả các chủng sinh β-lactamase, nhưng ít tác dụng với serratia và *B.fragilis*. Trái lại, cefoxitin và cefotetan có tác dụng với 80-90% các chủng *B.fragilis* và một số chủng serratia. Cefmetazol có hoạt tính tương tự như cefoxitin và cefotetan nhưng tác dụng tốt hơn với *H. influenzae*. Với các vi khuẩn gram dương, nói chung các thuốc này kém tác dụng hơn các cephalosporin thế hệ thứ nhất (trừ cefuroxim và cefamandol). Các thuốc thế hệ thứ hai cũng không có tác dụng với *P aeruginosa* hay các enterococci.

Dược động học và đường dùng

A. Uống

Chỉ có cefaclor, cefuroxim axetil và cefprozil có thể dùng đường uống. Các thuốc này đều có sẵn dạng viên nang (0,25 hoặc 0,5g) và dạng dịch treo (0,125 hoặc 0,25g/5ml). Sau khi được hấp thụ, cefuroxim axetil sẽ phóng thích cefuxim. Do có thời gian bán huỷ dài hơn nên có thể cho phép dùng hai lần mỗi ngày, và thuốc này được hấp thụ tăng lên nếu dùng cùng với thức ăn (khác với nhiều loại kháng sinh đường uống khác)

B. Tiêm tĩnh mạch và tiêm bắp

Do sự khác nhau về thời gian bán huỷ và protein gắn thuốc, nồng độ huyết thanh đỉnh đạt được và khoảng cách liều dùng rất khác nhau giữa các thuốc trong nhóm này (bảng 20-7). Các thuốc có thời gian bán huỷ ngắn hơn (cefoxitin, cefamandol) cần liều cao và dùng thường xuyên hơn các thuốc có thời gian bán huỷ dài hơn (cefuroxim, cefonicid, ceforanid, cefotetan). Cần chỉnh liều trong suy thận.

Ứng dụng lâm sàng

Do có tác dụng với *H. influenzae* và *M.catarrhalis* sinh β-lactamase,

cefprozil và cefuroxim axetil có thể dùng điều trị viêm xoang và viêm tai giữa ở những bệnh nhân bị dị ứng nhẹ hoặc không đáp ứng với ampicillin hoặc amoxicillin.

Do có tác dụngvới *B.fragilis*, cefoxitin cefmetazol và cefotetan có thể được dùng để điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí hỗn hợp, như viêm màng bụng và viêm túi thừa. Tuy nhiên, vì có 10-15% *B. fragilis* và nhiều vi khuẩn gram âm đường ruột kháng với các thuốc trên, nên trong những trường hợp nhiễm khuẩn ở ổ bụng nặng đe doạ tính mạng nên dùng metronidazol với một aminoglycosid hoặc một cephalosporin thế hệ thứ ba. Cefoxitin và cefotetan được dùng điều trị dự phòng cho phẫu thuật đại trực tràng, cắt tử cung qua đường bụng hoặc qua âm đạo, và cắt ruột thừa vì các thuốc này có tác dụng với *B. fragilis*. Cefonicid và ceforanid cũng được khuyến khích dùng dự phòng cho phẫu thuật, nhưng chưa chắc hiệu quả hơn các cephalosporin thế hệ thứ nhất, mà lại đắt hơn. Cefamandol như cefuroxim, có thể dùng điều trị viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, nhưng nó ít có ứng dụng khác.

3. CÁC CEPHALOSPORIN THẾ HỆ THỨ BA VÀ THỨ TƯ

Hoạt tính kháng khuẩn

Hầu hết các thuốc này có tác dụng với tụ cầu (chủng không kháng methicillin), nhưng kém hơn các cephalosporin thế hệ thứ nhất. Tuy vậy, ceftazidim có hoạt tính kháng tụ cầu kém đáng kể. Chúng không có tác dụng với các enterococci nhưng ức chế được phần lớn các liên cầu. Ưu điểm chính của các cephalosporin này là sự mở rộng phổ kháng khuẩn gram âm. Ngoài những vi khuẩn bị các cephalosporin khác ức chế, thuốc còn có tác dụng ổn định với *S. marcescens*, providencia, haemophilus, và neisseria, kể cả những chủng tiết β-lactamase. Hai thuốc ceftazidim và cefoperazon tác dụng tốt với *P.aeruginosa*. Acinetobacter, citrobacter, enterobacter và các chủng pseudomonas không phải aeruginosa nhạy cảm thất thường với các cephalosporin thế hệ thứ ba, còn listeria luôn luôn kháng. Tác dụng với *B. fragilis* thất thường, và không nên dùng các thuốc này để điều trị các nhiễm khuẩn nặng do *B. fragilis*. Trái với các thuốc thế hệ thứ ba, cefepim - một cephalosporin thế hệ thứ tư duy nhất hiện nay - có tác dụng với enterobacter và citrobacte, tác dụng với *P. aeruginosa* tương đương với ceftazidim, và có tác dụng với các vi khuẩn gram dương tương tự ceftriaxon.

Cefixim, cepodoxim proxetil, và aftibuten, các thuốc uống duy nhất trong nhóm này, tác dụng hơn cefuroxime coxetil nhưng kém hơn các cephalosporin thế hệ ba loại tiêm đối với các vi khuẩn gram âm như pseudomonas, enterobacter, morganella và *S. marcescens*. Khác biệt chủ yếu ở các thuốc này là hoạt tính với các vi khuẩn gram dương. Tất cả đều có tác dụng với *Streptococcus pyogenes* (liên cầu nhóm A). Cefpodoxim proxetil có tác dụng với *S. aureus* nhạy cảm với methicillin, trong khi cefixim và ceftibuten thì ít tác dụng (cả ba thuốc đều không có tác dụng với các chủng kháng methicillin). Cả cefixim và cefpodoxim proxetil đều tác dụng với các chủng *Streptococcus pneumoniae* (phế cầu) nhạy cảm với penicillin, nhưng ceftibuten thì tác dụng không đáng kể. Không có cephalosporin uống nào tác dụng với các *S. pneumoniae* kháng hoặc nhạy trung gian với penicillin. Chúng cũng không tác dụng với entercocci và *Listeria monocytogenes*, như các cephalosporin thế hệ ba khác.

Dược động học và đường dùng

Các thuốc tiêm tĩnh mạch thâm nhập tốt vào thể dịch và các mô - trừ cefoperazon - đạt được nồng độ trong dịch não tuỷ cần có để ức chế phần lớn các tác nhân gây bệnh, kể các trực khuẩn gram âm. Thời gian bán huỷ của các thuốc này rất khác nhau, do vậy khoảng cách liều dùng cũng khác nhau (bảng 20-7). Cefoperazon và ceftriaxon bị đào thải chủ yếu qua đường mật, và không cần chỉnh liều trong suy thận. Các thuốc khác đào thải chủ yếu qua thận, do vậy cần phải điều chỉnh liều trong suy thận.

Ứng dụng lâm sàng

Do thâm nhập tốt vào dịch não tuỷ nên các cephalosporin thế hệ ba - trừ cefoperazon - có thể dùng điều trị viêm màng não. Viêm màng não do các phế cầu nhạy cảm (các chủng kháng trung bình và kháng cao với penicillin có thể có MIC cao với các cephalosporin thế hệ ba, do vậy không nên dùng các thuốc này để điều trị viêm màng não do phế cầu kháng penicillin), não mô cầu, *H.influenzae*, và các trực khuẩn ruột gram âm đều được điều trị thành công. Trong viêm màng não ở người già, các cephalosporin thế hệ ba nên dùng kết hợp với ampicillin cho đến khi loại trừ được nguyên nhân do *L.monocytogenes*. Ceftazidim được dùng điều trị viêm màng não do pseudomonas. Liều điều trị viêm màng não nên ở giới hạn cao của khuyến cáo, vì nồng độ trong dịch não tuỷ của các thuốc này chỉ bằng 10-20% nồng độ huyết thanh. Ceftazidim hoặc cefepim thường được dùng theo kinh nghiệm ở những

bệnh nhân sốt giảm bạch cầu. Ceftriaxon được chỉ định cho bệnh lậu, hạ cam và những thể phức tạp hơn của bệnh Lyme (xem chương 17). Do có thời gian bán huỷ dài và chỉ cần dùng một liều duy nhất mỗi ngày, nên ceftriaxon rất thích hợp để điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm cho những bệnh nhân ngoại trú dùng đường tiêm.

Cefepim dùng được cho những chỉ định tương tự ceftazidim, kể cả điều trị những bệnh nhân sốt giảm bạch cầu. Thuốc này cũng được chỉ định để điều trị những chủng enterobacter và citrobacter nhạy cảm.

Cefixime có thể dùng một lần mỗi ngày do có thời gian bán huỷ dài. Thuốc này cũng là lựa chọn hàng đầu trong điều trị viêm xoang và viêm tai ở trẻ em. Ceftibuten cũng dùng một lần 400mg mỗi ngày. Tuy đã được chấp nhận để điều trị viêm tai giữa và đợt cấp của viêm phế quản mạn, nhưng do tác dụng hạn chế với *Moraxella catarrhalis* và *Streptococcus pneumoniae* - là những tác nhân gây bệnh thường xuyên của các cơ quan này nên nó ít khi được lựa chọn để điều trị các nhiễm khuẩn này. Cefixim (liều duy nhất 400mg) và cefpodoxim proxetil (liều duy nhất 200mg) cũng hiệu quả như ceftriaxon (125 mg tiêm bắp) trong điều trị bệnh lậu ở sinh dục, trực tràng và hầu họng.

4. CÁC TÁC DỤNG PHỤ CỦA CÁC CEPHALOSPORIN

Dị ứng

Các cephalosporin gây mẫn cảm và nhiều loại phản ứng quá mẫn, gồm phản vệ, sốt, ban da, viêm thận, giảm bạch cầu hạt, và thiếu máu do tan máu. Tần xuất dị ứng chéo giữa các cephalosporin và các penicillin còn chưa rõ nhưng được đánh giá là khoảng 6-10%. Những người có tiền sử phản vệ với penicillin không nên dùng các cephalosporin.

Độc tính

Có thể đau tại chỗ sau khi tiêm bắp hoặc viêm tắc tĩnh mạch sau khi tiêm tĩnh mạch. Giảm prothrombin máu là tác dụng xấu thường gặp của các cephalosporin có nhóm methylthiotetrazol (như cefamandol, cefmetazol, cefoperazon, cefotetan). Để phòng ngừa biến chứng này có thể dùng vitamin K 10mg mỗi tuần hai lần. Các thuốc chứa vòng methyl thiotetrazol cũng có thể gây các phản ứng kiểu disulfiram nặng, nên cần tránh dùng cồn

hoặc các thuốc có chứa cồn (như theophyllin elixir). Ceftriaxon liên quan với hội chứng bùn mật phụ thuộc liều và sỏi đường mật do thuốc bị kết tủa khi độ hoà tan thuốc trong mật bị bão hoà. Tất cả các β-lactamase đều có thể gây giảm bạch cầu, và tác dụng có hại này hay gặp hơn ở những người đã có suy gan nặng.

Bội nhiễm

Các cephalosporin thế hệ thứ ba và thứ tư ít tác dụng với các vi khuẩn gram dương, đặc biệt là các tụ cầu kháng methicillin và các enterococci. Có thể có bội nhiễm với các vi khuẩn này, và nấm.

CÁC THUỐC BETA - LACTAM KHÁC

Các monobactam

Các thuốc này có một vòng β -lactam bền vững với các β -lactamase và tác dụng với các vi khuẩn gram âm (kể cả pseudomonas) nhưng không có tác dụng với các vi khuẩn gram dương và kỵ khí. Aztreonam tác dụng với các vi khuẩn gram âm giống ceftazidim. Liều thường dùng là 1-2g tiêm tĩnh mạch mỗi 6-8 giờ, đạt tới nồng độ huyết thanh đỉnh 100 µg/ml. Ứng dụng lâm sàng của aztrionam bị hạn chế do có sẵn các cephalosporin thế hệ ba có phổ tác dụng rộng hơn và ít độc tính. Mặc dù aztreonam có cấu trúc tương tự như penicillin, nhưng ít có phản ứng chéo, nên có thể dùng ở phần lớn các bệnh nhân bị dị ứng penicillin.

Các carbapenem

Nhóm thuốc này có cấu trúc gần với các kháng sinh β-lactam. Imipenem, thuốc đầu tiên trong loại này, có phổ hoạt tính rất rộng, gồm cả phần lớn các trực khuẩn gram âm (kể cả *P. aeruginosa*), các vi khuẩn gram dương và kỵ khí, trừ *Pseudomonas cepacia, Stenotrophomonas* (Tên cũ là *Xanthomonas*) *maltophilia, Enterococcus faecium*, và phần lớn *S. aureus* kháng methicillin và *S. epidermidis*. Thuốc này bền vững với các β-lactamase nhưng bị bất hoạt bởi men dipeptidase trong ống thận. Do vậy cần được gắn với cilastin, một chất ức chế dipeptidase, để dùng trong lâm sàng.

Thời gian bán huỷ của imipenem là 1 giờ. Thâm nhập tốt vào các mô và dịch thể, kể cả dịch não tuỷ. Liều thường dùng là 0,5-1g tiêm tĩnh mạch mỗi

6 giờ (liều tối đa 50mg/kg/ngày). Cần chỉnh liều trong suy thận. Với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 10-30ml/phút thì cho nửa liều thường dùng; với những bệnh nhân có độ thanh thải 10ml/phút, cho 0,5g mỗi 12 giờ. Sau lọc máu cần cho liều bổ sung.

Meropenem tương tự như imipenem về phổ tác dụng và dược lý học nhưng không bị dipeptidase bất hoạt. Thuốc này ít gây cơn động kinh hơn imipenem, mặc dù nguy cơ gây động kinh của imipenem cũng thấp nếu như được chỉnh liều thích hợp trong suy thận. Meropenem ít gây nôn và buồn nôn hơn imipenem, đây là một đặc điểm quan trọng khi muốn dùng liều cao như trong điều trị nhiễm khuẩn do pseudomonas ở bệnh nhân xơ bàng quang. Liều thường dùng là 1-2g mỗi 8 giờ. Cần chỉnh liều trong suy thận như sau: với độ thanh thải creatinin 26-50ml/phút/1,73m^2, liều thường dùng được cho cách 12 giờ; với độ thanh thải 10-25ml/phút/1,73m^2, cho nửa liều trên mỗi 12 giờ; và với độ thanh thải < 10ml/phút/1,73m^2, cho nửa liều trên mỗi 24 giờ.

Imipenem và meropenem không nên dùng thường quy như là điều trị ban đầu trừ khi vi khuẩn gây bệnh đa kháng và đã biết là có nhạy cảm với các thuốc này. Ở những bệnh nhân nằm viện lâu ngày có thể bị nhiễm những vi khuẩn đa kháng thuốc thì dùng imipenem hoặc meropenem theo kinh nghiệm trong khi chờ kết quả nuôi cấy là hợp lý. Các pseudomonas có thể nhanh chóng trở nên kháng với các thuốc này. Dùng imipenem hoặc meropenem đơn độc cũng hiệu quả như điều trị kết hợp với bệnh nhân sốt giảm bạch cầu và cũng hiệu quả như điều trị kết hợp trong một số nhiễm khuẩn đa vi khuẩn như viêm phúc mạc và nhiễm khuẩn trong khung chậu.

Tác dụng có hại phổ biến nhất của imipenem và meropenem là nôn, buồn nôn, tiêu chảy, phản ứng tại nơi tiêm, và ban da. Những bệnh nhân dị ứng với penicillin cũng có thể dị ứng với imipenem và meropenem.

Các carbacephem

Loracarbef là một kháng sinh β-lactam có cấu trúc tương tự với cefaclor trừ một nhóm methylen thay cho sulfur trong vòng dihydrothiazin. Sự thay đổi cấu trúc này làm cho thuốc bền vững về mặt hoá học nhưng không tăng cường hoạt tính kháng khuẩn, gần như giống cefaclor, cefuroxim axetil, và cefprozil. Do giá cao nên loracarbef không được dùng như một thuốc khởi đầu, và nên để dành cho điều trị viêm xoang, viêm tai giữa, viêm phế quản, và nhiễm khuẩn đường niệu ở những bệnh nhân đã điều trị thất bại với các thuốc rẻ hơn (như ampicillin, amoxicillin, trimethoprim - sulfamethoxazol). Liều thường dùng là 200-400mg uống mỗi 12 giờ.

NHÓM ERYTHROMYCIN (CÁC MACROLID)

Các erythromycin là nhóm các hợp chất được đặc trưng bởi một vòng macrocyclic lacton gắn với các đường khác nhau.

Hoạt tính kháng khuẩn

Các erythromycin ức chế sự tổng hợp protein bằng cách gắn vào phần 50S của sibosom vi khuẩn. Thuốc có tác dụng kìm khuẩn và đôi khi diệt khuẩn với các vi khuẩn gram dương, gồm phần lớn các phế cầu, liên cầu, và corynebacteria ở nồng độ 0,02-2μg/ml. Tương tự như peniciliin, *S. pneumoniae* kháng macrolid được báo cáo ngày càng nhiều (15-20%), và nhiều liên cầu nhóm A cũng kháng thuốc. Các phế cầu kháng erythromycin thì cũng kháng azalid (azithromycin, clarithromycin). Chlamydiae, mycoplasmas, legionella, và campylobacter cũng nhạy cảm.

Dược động học và đường dùng

Các chế phẩm dùng uống gồm erythromycin base, erythromycin stearat, estolat, và ethyl succinat. Loại base thì bền với acid nhất, và loại estolat hấp thu tốt nhất; không có chế phẩm uống nào ưu việt hơn các loại khác. Liều thường dùng cho người lớn là 250-500mg bốn lần mỗi ngày, cho nồng độ huyết thanh 1-2 μg/ml. Erythromycin bài tiết chủ yếu vào mật, chỉ có 5% bài tiết qua nước tiểu, do vậy không cần chỉnh liều trong suy thận.

Erythromycin lactobionat và gluceptat được dùng đường tĩnh mạch. Liều thường dùng là 250-500mg mỗi 6 giờ, nhưng đôi khi dùng liều cao hơn (1g mỗi 6 giờ) để điều trị khởi đầu với bệnh do legionella.

Ứng dụng lâm sàng

Các erythromycin là kháng sinh được lựa chọn cho các nhiễm khuẩn do legionella, mycoplasma, ureaplasma corynebacterium (kể cả bạch cầu và vi khuẩn huyết) và chlamydia (gồm nhiễm khuẩn mắt và hô hấp). Chúng hiệu quả với các bệnh do liên cầu và phế cầu ở những bệnh nhân dị ứng penicillin, mặc dù sự gia tăng tính kháng thuốc đang mở thành một vấn đề. Chúng cũng được dùng kết hợp với sulfisoxazol cho viêm tai giữa cấp tính và với neomycin cho dự phòng phẫu thuật ruột. Nếu được dùng sớm erythromycin có thể rút ngắn diễn biến viêm ruột do campylobacter. Các erythromycin hiệu quả với một số loài bartonella (bệnh u mạch do thực khuẩn) và các loài rhodococcus.

Tác dụng phụ

Có thể buồn nôn, nôn và tiêu chảy sau khi uống thuốc. Các erythromycin, nhất là estolat - có thể gây viêm gan ứ mật cấp tính (sốt, vàng da, suy chức năng gan), có lẽ là một phản ứng quá mẫn. Phần lớn bệnh nhân sẽ hồi phục nhưng viêm gan sẽ tái phát nếu lại dùng thuốc. Nếu dùng liều cao (4g/ngày hay nhiều hơn) cho những bệnh nhân có suy chức năng gan hoặc thận có thể gây suy thính giác có khả năng hồi phục. Erythromycin có thể tăng hiệu quả của các thuốc đông, digoxin, theophyllin, các thuốc kháng histamin không gây an thần và cyclosporin do ức chế cytochrom P450. Những bệnh nhân dùng những thuốc này cùng với erythromycin cần được theo dõi nồng độ và chỉnh liều cho phù hợp.

CÁC AZALID

Các azalid (azithromycin, clarithromycin, dithromycin, và những thuốc khác) là nhóm kháng sinh có cấu trúc gần với các macrolid. Giống như erythromycin, chúng tác dụng với *Streptococcus pneumoniae*, liên cầu nhóm A, các liên cầu viridans, *M. catarrhalis*, legionella, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*, và tác dụng với H. influenzae in vitro tốt hơn một chút so với erythromycin (azithromycin tác dụng tốt hơn clarithromycin và dirythromycin là hai thuốc tác dụng tương đương erythromycin). Chúng cũng tác dụng với *Chlamydia trachamatis, N. gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum*, và *Haemophilus ducreyi*. Ngoài ra, các thuốc này còn có tác dụng in vitro với nhiều tác nhân gây bệnh ít gặp, như các mycobacteria không điển hình *(Mycobacterium avium - intracellulare, Mycobacterium cheloei, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium marinum), Toxoplasma gondii, Campylobacter jejuni, Helicobacter pylori, và Borrelia burgdoferi.*

Các azalid bền với acid hơn erythromycin, thâm nhập tốt vào mô, và có thời gian bán huỷ dài, với nồng độ thuốc cao trong mô kéo dài nhiều ngày. Azithromycin, clarithromycin, và dithromycin thích hợp cho điều trị viêm họng do liên cầu, nhiễm khuẩn da không biến chứng, và các đợt cấp do vi khuẩn của viêm phế quản mạn. Do có thời gian bán huỷ dài, điều trị bằng azithromycin chỉ cần dùng một lần mỗi ngày và trong 5 ngày (500 mg ở ngày thứ nhất và sau đó 250 mg ở ngày 2-5). Clarithromycin thường dùng ở liều 250-500 mg hai lần mỗi ngày, và dirythromycin dùng liều 500 mg một lần mỗi ngày.

Các azalid đắt hơn erythromycin. Không rõ sự giảm bớt các rối loạn dạ dày - ruột và liều dùng thưa hơn có trội hơn sự tăng giá thành hay không.

Azithromycin cũng được tán thành dùng liều 1g duy nhất cho điều trị nhiễm khuẩn phụ khoa do chlamydia. Thuốc này đắt hơn nhiều so với điều trị bằng doxycyclin 7 ngày (bảng 20-5), nhưng azithromycin vẫn được chuộng dùng hơn cho một số bệnh nhân do bảo đảm giám sát đầy đủ việc điều trị. Azithromycin cũng được dùng liều duy nhất 1g để điều trị săng giang mai, và liều duy nhất 1g cũng hiệu quả như 7 ngày doxycyclin trong điều trị viêm niệu đạo không do lậu cầu ở nam giới. Dùng liều 2g azithromycin để điều trị bệnh lậu thấy kém hiệu quả hơn quinolon hay ceftriaxon. Hơn nữa, ở liều này có tăng tỉ lệ tác dụng phụ ở đường tiêu hoá trên. Do phổ tác dụng của erythromycin và các macrolid nên có thể dùng những thuốc này để điều trị viêm phổi cộng đồng và cho những ca viêm phổi nhẹ đến trung bình thích hợp với điều trị đường uống; tuy vậy, các chủng kháng penicillin cũng thường kháng với các thuốc này. Liều 1200 mg azithromycin mỗi tuần có tác dụng dự phòng nhiễm khuẩn phức hợp *Mycobacterium avium* ở bệnh nhân HIV dương tính, và liều 600 mg mỗi ngày có thể hiệu quả với viêm phổi do phức hợp *M. avium* ở những bệnh nhân không nhiễm HIV. Azithromycin cũng được cân nhắc để điều trị bệnh ly do shigella đa kháng thuốc. Dùng điều trị dự phòng, azithromycin (500 mg mỗi tuần) cũng hiệu quả như benzathin penicillin trong dự phòng nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, và ở liều 250 mg hàng ngày đủ để dự phòng bệnh sốt rét (tuy kém hơn doxycyclin). Clarithromycin được dùng điều trị các nhiễm khuẩn phức hợp *M. avium*, thường kết hợp với các thuốc khác (ví dụ, rifabutin và ethambutol). Clarithromycin (500 mg hai lần mỗi ngày trong 6 tháng) điều trị rất hiệu quả các nhiễm khuẩn *Mycobacterium chelonei* rải rác và có thể là thuốc lựa chọn cho tác nhân gây bệnh này. Clarithromycin cũng được dùng trong công thức kết hợp để điều trị các nhiễm khuẩn do *Helicobacter pylori*. Khi dùng clarithromycin cùng với omeprazol, đạt được tỉ lệ chữa khỏi trên 80%. Vai trò của các thuốc này trong điều trị viêm não do toxoplasma còn đang được nghiên cứu.

Các tác dụng có hại của các azalid tương tự như của erythromycin, nhưng các azalid gây rối loạn tiêu hoá (tác dụng phụ chủ yếu) ít hơn khoảng 50%. Tăng men gan, viêm thận kẽ, đau đầu, hoa mắt chóng mặt, và nhiễm độc tai ở liều cao đôi khi được thông báo.

NHÓM TETRACYCLIN

Các tetracyclin là một nhóm lớn các thuốc có chung cấu trúc hoá học cơ bản, hoạt tính kháng khuẩn và các đặc điểm dược lý. Các vi khuẩn kháng với nhóm này biểu hiện tính kháng chéo rộng rãi với tất cả các tetracyclin.

Hoạt tính kháng khuẩn

Các tetracyclin ức chế tổng hợp protein và có tính kìm khuẩn đối với nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm. Chúng ức chế mạnh sự tăng trưởng của mycoplasma, rickettsiae, chlamydiae, spirochetes, và một số đơn bào (ví dụ như amíp). Trên 85% phế cầu cũng như 99% *H. influenzae* vẫn nhậy cảm với các thuốc này. Các tetracyclin có tác dụng trung bình đối với các enterococcus kháng vancomycin. Có sự khác biệt lớn về tính nhậy cảm của các chủng khác nhau trong cùng một loài vi khuẩn. Do xuất hiện các chủng kháng thuốc nên tetracyclin đã bị mất đi một số công dụng trước dây. Proteus và pseudomonas thường là đề kháng; bacteroides, streptococci, shigellae, và vibrios cũng đề kháng ngày càng tăng.

Dược động học và sự phân bố

Các tetracyclin được hấp thụ không đều ở đường tiêu hoá. Thức ăn, nhôm hidroxid dạng gel (kháng acid) và chelat với các cation hoá trị 2 như Ca^{++}, Fe^{++} làm giảm hấp thu thuốc. Được hấp thu kém nhất là chlortetracyclin (30%); trung bình là tetracyclin, oxytetracyclin, và demeclocyclin (60 - 80%); và cao nhất là doxycyclin và minocyclin (95% hay hơn nữa). Một liều uống 250 mg tetracyclin hydrochlorid cho nồng độ huyết thanh 2 - 3 µg/ml, và 100 mg doxycyclin cho nồng độ huyết thanh 1 - 2 µg/ml. Các tetracyclin được phân bố rộng rãi, và có nồng độ thấp ở nhiều mô. Có lẽ do hoà tan được trong mỡ nên minocyclin và doxycyclin thâm nhập được vào dịch não tuỷ, nước mắt và nước bọt.

Liều thường dùng của tetracyclin là 250 - 500 mg bốn lần mỗi ngày. Doxycyclin và minocyclin dùng 100 mg hai lần mỗi ngày; và demeclocyclin và methacyclin 150 mg bốn lần mỗi ngày hoặc 300 mg hai lần mỗi ngày.

Tetracyclin được chuyển hoá ở gan và tập trung trong mật. Bài tiết chủ yếu qua mật và nước tiểu. Tất cả các tetracyclin - trừ doxycyclin - đều tích luỹ trong suy thận và kháng đồng hoá ở liều cao. Doxycyclin không cần chỉnh liều trong suy thận; các tetracyclin khác thì nên tránh dùng hoặc giảm liều.

Với các bệnh nhân không thể uống thuốc, một số loại tetracyclin (doxycyclin, mimocyclin) được điều chế dạng tiêm với liều dùng tương tự như dạng uống. Dạng mỡ tetracyclin 1% dùng cho viêm kết mạc.

Ứng dụng lâm sàng

Các tetracyclin là những thuốc được lựa chọn cho các nhiễm khuẩn do chlamydiae, mycoplasma, rickettsiae, ehrlichia, phẩy khuẩn và một số nhiễm khuẩn do xoắn khuẩn. Các bệnh lây truyền qua đường tình dục thường có vai trò của chlamydae - như viêm nội mạc cổ tử cung, viêm niệu đạo, viêm trực tràng, và viêm mào tinh hoàn - nên được điều trị bằng tetracyclin trong 7 - 14 ngày. Các bệnh viêm nhiễm vùng chậu hông thường được điều trị bằng doxycyclin kèm với cefoxitin hoặc cefotetan. Các nhiễm khuẩn do chlamydiae khác (bệnh virus vẹt, u hạt lympho hoa liễu, bệnh mắt hột) và các bệnh lây qua đường tình dục (u hạt bẹn) cũng đáp ứng với các tetracyclin. Các ứng dụng khác gồm điều trị trứng cá, nhiễm khuẩn đường hô hấp, bệnh Lyme và sốt hồi qui, bệnh do brucella, bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces mallei*, bệnh tularemia (thường kết hợp với streptomycin) tả, bệnh viêm phổi do mycoplasma, bệnh do actinomyces, bệnh vi sinh vật Nocardia, và các nhiễm khuẩn do *M.marinum* và *Pasteurella multocida* (thường sau khi bị súc vật cắn). Tetracyclin cũng được dùng kết hợp với các thuốc khác trong bệnh do amíp, sốt rét falciparum, và loét tái phát do *H. pylori*. Do thường tác dụng tốt với phế cầu, *Haemophilus influenzae*, chlamydiae, legionella, và mycoplasma nên doxycyclin có thể xem là một thuốc điều trị theo kinh nghiệm đối với những bệnh nhân viêm phổi ngoại trú.

Minocyclin đạt được nồng độ cao trong nước bọt, do vậy có thể dùng để quét sạch não mô cầu ở những người mang khuẩn mà không dung nạp được rifampin. Minocyclin cũng hiệu quả như doxycyclin trong điều trị viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung không do lậu cầu.

Tác dụng phụ

A. Dị ứng

Các phản ứng quá mẫn biểu hiện bằng sốt hay phát ban là ít gặp.

B. Tác dụng phụ ở đường tiêu hoá

Thường gặp các tác dụng phụ ở đường tiêu hoá, nhất là tiêu chảy, buồn nôn và chán ăn. Các triệu chứng bớt đi khi giảm liều, nhưng đôi khi nặng tới mức phải ngừng thuốc.

C. Xương và răng

Các tetracyclin gắn với calci lắng đọng ở các xương đang tăng trưởng và răng, gây ra biến màu, mất màu, loạn sản men, dị dạng hoặc ức chế sự phát triển. Do vậy, không được dùng các tetracyclin cho phụ nữ có thai hoặc trẻ em dưới 6 tuổi.

D. Tổn thương gan

Các tetracyclin có thể làm suy chức năng gan hoặc thậm chí gây hoại tử gan, đặc biệt khi có thai hoặc khi có tổn thương gan trước đó.

E. Tác động lên thận

Demeclocyclin có thể gây đái tháo nhạt do thận và được dùng điều trị chứng tiết hormon chống bài niệu không thích hợp. Các tetracyclin có thể làm tăng urê nguồn gốc nitơ trong máu khi dùng các thuốc lợi tiểu.

F. Tác dụng phụ khác

Nấm âm đạo là biến chứng thường gặp khi điều trị bằng tetracyclin và các kháng sinh khác. Các tetracyclin, chủ yếu là demeclocyclin có thể gây nhạy cảm ánh sáng, nhất là ở người da trắng. Minocyclin gây các phản ứng tiền đình (hoa mắt, chóng mặt, buồn nôn, nôn) với tần suất 35-70% sau khi dùng liều 200 mg mỗi ngày, và cũng bị xem là nguyên nhân gây viêm phổi quá mẫn. Demeclocyclin ức chế hormon chống bài niệu.

CLORAMPHENICOL

Hoạt tính kháng khuẩn

Cloramphenicol tác dụng với nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm và rickettsiae. Nó gắn với phần 50S của ribosom và ức chế tổng hợp protein. Thuốc có tác dụng kìm khuẩn với phần lớn vi khuẩn nhưng lại có tác dụng diệt khuẩn với *S. pneumoniae, H.influenzae*, và *Neisseria meningitidis*. Tác dụng diệt khuẩn này giải thích hiệu quả của cloramphenicol trong điều trị viêm màng não do các vi khuẩn này. Trong các thuốc hiện có, đây là một trong số ít ỏi các thuốc có hoạt tính với một số enterococci kháng vancomycin.

Dược động học và đường dùng

Đối với phần lớn các nhiễm khuẩn toàn thân, dùng liều 30 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch, nhưng viêm màng não ở người lớn có thể cần 50 mg/kg/ngày chia bốn lần. Với liều 1g tiêm tĩnh mạch, nồng độ huyết thanh đạt 15-20 μg/ml. Do dạng tiêm tĩnh mạch - cloramphenicol natri succinat - cần được thuỷ phân để hoạt hoá thuốc nhờ các esterase huyết tương không đặc hiệu, nên nó sẽ có nồng độ huyết thanh thấp hơn dạng uống. Liều uống 1g cho nồng độ huyết thanh 20-25 μg/ml.

Cloramphenicol được phân bố rộng rãi ở các mô, gồm cả mắt và hệ thần kinh trung ương. Nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 70-80% nồng độ đỉnh huyết thanh, và nồng độ trong mô não thậm chí có thể cao hơn trong huyết thanh.

Cloramphenicol được chuyển hoá ở gan, và dưới 10% được bài xuất nguyên vẹn qua nước tiểu. Do vậy, không cần điều chỉnh liều trong suy thận. Những bệnh nhân có bệnh gan có thể tích kuỹ thuốc nên cần được theo dõi nồng độ thuốc.

Ứng dụng lâm sàng

Cloramphenicol có thể được lựa chọn trong các tình huống sau: (1) Các nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương do não mô cầu, *H. influenzae*, hoặc phế cầu ở những bệnh nhân có tiền sử phản vệ với các β-lactam. (2) Các nhiễm khuẩn kỵ khí hoặc phối hợp ở hệ thần kinh trung ương, ví dụ như áp xe não. (3) Dùng như một thuốc để thay thế các tetracyclin trong các nhiễm khuẩn do rickettsia, đặc biệt ở phụ nữ có thai, vì ở những người này có chống chỉ định với tetracyclin. (4) Để điều trị các nhiễm khuẩn do enterococcus kháng vancomycin nếu nó nhạy cảm với cloramphenicol .

Các tác dụng phụ

Buồn nôn, nôn và tiêu chảy ít xảy ra. Tác dụng có hại nghiêm trọng nhất thuộc về hệ tạo máu. Người lớn dùng cloramphenicol quá 50mg/kg/ngày thường biểu hiện rối loạn sự trưởng thành hồng cầu trong 1-2 tuần. Có thiếu máu, tăng sắt trong máu, giảm tế bào lưới và xuất hiện các hồng cầu có nhân tạo không bào trong tuỷ xương. Những biến loạn này sẽ thoái lui khi ngưng thuốc và không liên quan với thiếu máu bất sản. Thiếu máu là hậu quả không đảo ngược được của việc dùng cloramphenicol và là kết quả

của một khiếm khuyết cá nhân đặc biệt, có thể do di truyền. Nó xảy ra trong 1/40000 đến 1/25000 trường hợp điều trị bằng cloramphenicol .

Cloramphenicol ức chế chuyển hoá của một số thuốc. Do vậy, nó có thể kéo dài tác dụng và tăng nồng độ trong máu của tolbutamid, phenitoin, chloropamid và warfarin natri.

Cloramphenicol chủ yếu độc với tuỷ xương, nhất là ở trẻ nhỏ. Do ở những bệnh nhân này thiếu cơ chế khử độc cloramphenicol ở gan, nên thuốc có thể tích luỹ, gây "hội chứng đứa trẻ xám" có tỷ lệ chết cao, với biểu hiện nôn, mềm nhũn, hạ thân nhiệt và hạ huyết áp.

CÁC AMINOGLYCOSID

Các aminoglycosid là một nhóm thuốc diệt khuẩn có chung các đặc tính hoá học, kháng khuẩn, dược học và độc tính. Hiện nay nhóm này gồm có streptomycin, neomycin, kanamycin, amikacin, gentamicin, tobramycin, sisomicin, netilmicin, paromomycin, và spectinomycin. Tất cả các thuốc này ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn do gắn vào và ức chế chức năng của phần 30S của ribosom vi khuẩn. Kháng thuốc là do (1) thiếu thụ thể ribosom (đột biến nhiễm sắc thể), (2) phá huỷ thuốc nhờ enzym (kháng thuốc truyền qua plasmid, rất quan trọng trên lâm sàng) bằng cách acetyl hoá, phosphoryl hoá hoặc adenyl hoá; hoặc (3) thiếu khả năng thấm phân tử thuốc hoặc hỏng sự vận chuyển chủ động qua màng tế bào. (Có thể do đột biến nhiễm sắc thể, ví dụ như các liên cầu không thấm tương đối với các aminoglycosid; hoặc qua trung gian plasmid, ví dụ như các vi khuẩn gram âm đường ruột). Các vi khuẩn kỵ khí để kháng với các aminoglycosid do vận chuyển qua màng tế bào là một quá trình cần năng lượng phụ thuộc oxy.

Tất cả các aminoglycosid đều hoạt động tốt ở pH kiềm hơn là pH acid. Tất cả đều có khả năng gây độc cho tai và cho thận, tuy ở các mức độ khác nhau. Tất cả đều tích luỹ trong suy thận; do vậy cần chỉnh liều ở những bệnh nhân suy chức năng thận (xem bảng 20-8).

Do thuốc có độc tính đáng kể và có sẵn nhiều kháng sinh phổ rộng khác ít tác dụng phụ hơn (như các cephalosporin thế hệ ba, quinolon, imipenem, meropenem), nên ngày nay các aminoglycosid ít được dùng hơn. Chúng được dùng chủ yếu để điều trị các vi khuẩn gram âm kháng thuốc mà chỉ nhạy cảm với các aminoglycosid, hoặc dùng liều thấp kết hợp với các thuốc β-lactam để có tác dụng cộng hưởng (ví dụ như enterococci, các liên cầu

viridans kháng penicillin, viêm nội mạc tim phải do *S. aureus*) nhiễm trùng van nhân tạo do *S.aureus* vá *S.epidermidis*). Mặc dù các aminoglycosid có tác dụng in vitro với nhiều vi khuẩn gram dương, nhưng không khi nào được dùng đơn độc để điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này - vừa vì lý do không có thử nghiệm lâm sàng nào để điều trị các nhiễm khuẩn này, vừa do có sẵn nhiều thuốc ít độc hơn để chọn lựa.

Các đặc tính chung của các aminoglycosid

Do các aminoglycosid tương tự như nhau, nên các đặc tính sẽ được trình bày tóm tắt dưới đây.

A. Sự hấp thụ, phân bố, chuyển hoá và bài tiết

Các aminoglycosid được hấp thụ tốt sau khi tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch, nhưng không hấp thụ trong đường tiêu hoá. Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô và thấm vào màng phổi, màng bụng và dịch khớp bị viêm. Sau khi tiêm thuốc khuyếch tán kém vào mắt, tuyến tiền liệt, mật, hệ thần kinh trung ương, và dịch não tuỷ.

Không có sự phân huỷ chuyển hoá đáng kể nào của các aminoglycosid. Thời gian bán huỷ trong huyết thanh là 2-3 giờ ở bệnh nhân chức năng thận bình thường. Bài tiết hoàn toàn qua lọc cầu thận. Nồng độ trong nước tiểu thường cao gấp 10-50 lần so với nồng độ huyết thanh. Các aminoglycosid bị loại bỏ khá hiệu quả khi lọc máu, nhưng bị loại trừ không đều nếu thẩm phân màng bụng.

B. Liều dùng và hiệu quả trong suy thận

Ở những người chức năng thận bình thường, liều dùng amikacin là 15 mg/kg/ngày, dùng liều duy nhất mỗi ngày; với gentamicin, tobramycin, hoặc netilmicin là 5 mg/kg tiêm một lần mỗi ngày. Liều dùng duy nhất mỗi ngày của gentamicin, tobramycin, netilmicin hoặc amikacin cũng hiệu quả và không độc hơn liều dùng truyền thông cách 8-12 giờ. Có thể không phát hiện được nồng độ thấp xuống aminoglycosid ở những bệnh nhân có cấu tạo cơ thể và chức năng thận bình thường dùng liều một lần mỗi ngày. Một số thầy thuốc đề nghị theo dõi nồng độ huyết thanh 12-18 giờ sau khi dùng thuốc và kéo dài khoảng cách tới 48-72 giờ với những bệnh nhân có nồng độ aminoglycosid cao. Những người khác lại đề xuất duy trì liều cách quãng nhưng giảm liều. Những bệnh nhân bị suy thận, quá tải thể tích hoặc béo phì làm thay đổi độ thanh thải kháng sinh hoặc thể tích phân bố. Ở những

bệnh nhân có chức năng thận hoặc cấu tạo cơ thể bất thường, không khuyên dùng liều một lần mỗi ngày và cần định liều theo chỉ dẫn. Nói chung, nồng độ đỉnh trên 6 μg/ml mới có kết quả điều trị khả quan đối với nhiễm trùng gram âm nặng, kể cả viêm phổi. Nồng độ lõm trên 2 μg/ml thường làm tăng tỉ lệ nhiễm độc thận. Với bệnh nhân cấu tạo cơ thể bình thường, nên tuân theo công thức dùng liều 1 lần mỗi ngày được đưa ra trong bảng 20-8. Giảm liều gentamicin (1 mg/kg mỗi 8 giờ) được khuyên dùng khi dùng cộng hưởng với β-lactam hoặc vancomycin trong điều trị các nhiễm khuẩn gram dương nặng (như viêm nội tâm mạc do enterococcus).

Bảng 20-8. Định liều các aminoglycosid[1]

	Độ thanh thải creatinin			
	> 60ml/phút[2]	**40 - 60ml/phút**	**20-40 ml/phút**	**< 20ml/phút**
Gentamicin, tobramycin Netilmicin	5mg/kg liều cách 24 giờ	1,2 - 1,5mg/kg/liều cách 12 giờ	1,2 - 1,5mg/kg/liều cách 12 giờ	2mg/kg liều tấn công sau đó chỉnh theo nồng độ huyết thanh
Amikacin	15mg/kg/liều cách 24 giờ	3 - 5mg/kg/liều cách 12 giờ	3 - 5mg/kg/liều cách 12 - 24 giờ	7,5mg/kg liều tấn công rồi chỉnh theo nồng độ huyết thanh

[1] Với liều truyền thống chia nhiều lần trong ngày của các aminoglycosid, nồng độ đỉnh và lõm được đề nghị với những bệnh nhân được dự định điều trị 7 ngày hoặc hơn cho nhiễm khuẩn gram âm nặng. Nồng độ đỉnh cần ≥ 6 g/ml và nồng độ lõm < 2 mg/ml với gentamicin, tobramycin và netilmicin.

[2] Tổng liều dùng các aminoglycosid mỗi ngày có thể được dùng 1 lần mỗi ngày ở những bệnh nhân chức năng thận bình thường (thanh thải creatinin ≥ 60ml/phút). Bệnh nhân bị giảm chức năng thận hoặc cấu tạo cơ thể bất thường cần định liều trên cơ sở nồng độ aminoglycosid. Nồng độ đỉnh không có ích với "dùng liều một lần mỗi ngày"; nhưng nồng độ lõm cần được đề nghị, và trong phần lớn các trường hợp là không phát hiện được.

C. Tác dụng phụ

Tất cả các aminoglycosid có thể gây nhiễm độc tai và nhiễm độc thận. Nhiễm độc tai mặc dù hiếm nhưng đáng lo ngại vì có thể không hồi phục và tích luỹ. Nhiễm độc tai biểu hiện bằng điếc (tổn thương ốc tai), nhất là với những âm tần số cao, hoặc tổn thương tiền đình biểu hiện bằng chóng mặt và mất điều hoà. Amikacin tỏ ra độc với tai hơn gentamicin, tobramycin và netilmicin. Nhiễm độc thận hay gặp hơn nhiễm độc tai, đi đôi với tăng nồng

độ creatinin huyết thanh hoặc giảm thanh thải creatinin. Nhiễm độc thận thường hồi phục và hay xảy ra như nhau với gentamicin, tobramycin, netilmicin và amikacin.

Ở liều rất cao, đặc biệt khi rửa phúc mạc bị viêm, các aminoglycosid có thể gây nhiễm độc thần kinh, có tác dụng như curare do phong toả thần kinh cơ, gây liệt hô hấp. Calci gluconat hoặc neostigmin có thể dùng như thuốc giải độc với phản ứng này.

1. STREPTOMYCIN

Streptomycin có tính diệt khuẩn với cả vi khuẩn gram dương lẫn gram âm. Liều thông thường là 15-25 mg/kg/ngày (khoảng 1g/ngày) tiêm bắp một lần hoặc chia hai lần. Streptomycin biểu lộ tất cả những tác dụng phụ điển hình của các aminoglycosid; tuy nhiên nó gây độc tiền đình nhiều hơn và ít độc cho thận hơn gentamicin.

Sự kháng thuốc xuất hiện nhanh chóng và phổ biến đến mức chỉ còn rất ít chỉ định đặc hiệu dùng thuốc này:

(1) Bệnh dịch hạch và bệnh tularemia.

(2) Viêm nội tâm mạc do *Enterococcus faecalis* hoặc liên cầu viridans (dùng kết hợp với penicillin hoặc vancomycin) với các chủng còn nhạy cảm với streptomycin nồng độ cao (tức là ≤ 2000 μg/ml). Gentamicin thường có thể thay thế cho streptomycin trong các trường hợp này.

(3) Bệnh lao hoạt động nặng, khi không thể dùng các thuốc ít độc hơn.

(4) Bệnh do brucella cấp tính (dùng kết hợp với tetracyclin).

2. NEOMYCIN VÀ KANAMYCIN

Các aminoglycosid này gần như nhau, có hoạt tính tương tự và kháng chéo hoàn toàn. Do độc tính tai và thận nên không dùng đường toàn thân.

Thuốc mỡ chứa 1-5 mg/g neomycin, thường gắn với bacitracin và polymyxin, có thể dùng bôi tổn thương da nông bội nhiễm. Phức hợp thuốc này bao vây được phần lớn tụ cầu và vi khuẩn gram âm có mặt, nhưng hiệu quả của việc dùng tại chỗ vẫn còn nghi ngờ. Dung dịch neomycin 2,5-5 mg/ml được dùng để rửa khớp hoặc vết thương nhiễm trùng. Cần giữ tổng lượng thuốc dưới 15mg/kg/ngày vì hấp thu thuốc gây nhiễm độc toàn thân.

Để chuẩn bị cho một số phẫu thuật ruột, dùng 1g neomycin uống mỗi 6-8 giờ trong 1-2 ngày (thường kèm với erythromycin, 1g) để giảm hệ vi khuẩn ruột ái khí. Tác dụng lên các vi khuẩn kỵ khí gram âm không đáng kể. Trong hôn mê gan, có thể ức chế các vi khuẩn dạng coli bằng dùng kéo dài neomycin hoặc kanamycin đường uống, 1g mỗi 6-8 giờ cùng với làm giảm lượng protein nhận vào, sẽ làm giảm sinh ammonia.

Kanamycin ít độc hơn neomycin và được dùng với cùng chỉ định và cùng liều lượng như neomycin cho dùng tại chỗ và đường uống.

Ngoài độc tính tai và thận do hấp thụ đường toàn thân, neomycin hoặc kanamycin có thể gây dị ứng khi dùng tại chỗ ở da hoặc mắt. Có thể có ngừng thở sau khi nhỏ giọt 3-5g kanamycin vào khoang màng bụng sau phẫu thuật ruột; khi đó, điều trị bằng neostigmin.

Paromomycin, gần giống với neomycin và kanamycin, hấp thụ kém, sau khi uống và được dùng chủ yếu trong điều trị bệnh amíp ruột, không triệu chứng, và ở liều 25 - 30 mg/kg/ngày chia ba lần trong 7 ngày để điều trị bệnh do giardia ở phụ nữ có thai. Liều 500 mg uống 3 hoặc 4 lần mỗi ngày rất có hiệu quả trong điều trị bệnh do crytosporidium ở bệnh nhân AIDS.

3. AMIKACIN

Amikacin là một dẫn xuất bán tổng hợp của kanamycin. Thuốc tương đối đề kháng với nhiều loại enzym gây bất hoạt gentamicin và tobramycin, và tính kháng thuốc của vi khuẩn chỉ tăng chậm. Nhiều vi khuẩn ruột gram âm, gồm nhiều chủng proteus, pseudomonas, enterobacter và serratia - bị ức chế bởi amikacin 1 - 20 μg/ml in vitro. Sau khi tiêm bắp 500 mg mỗi 12 giờ (15 mg/kg/ngày), nồng độ đỉnh trong huyết thanh là 10 - 30 μg/ml. Một số nhiễm khuẩn do Enterobacteriaceae kháng với gentamicin lại đáp ứng với amikacin. Nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương cần tiêm vào tuỷ sống hoặc vào não thất 5 - 10 mg mỗi ngày. Ngoài điều trị các nhiễm khuẩn gram âm nặng, amikacin còn được dùng kèm với các thuốc khác trong điều trị phức hợp *M. avium* hoặc phức hợp *Mycobacterium fortuitum*.

Giống như các aminoglycosid khác, amikacin gây độc thận và tai (đặc biệt với phần nghe của dây thần kinh số VIII). Cần theo dõi nồng độ thuốc ở bệnh nhân suy thận.

4. GENTAMICIN

Với liều gentamicin 5 mg/kg/ngày, nồng độ huyết thanh đã đủ để có tác dụng diệt khuẩn với nhiều chủng tụ cầu, khuẩn dạng coli, và các vi khuẩn gram âm khác. Các enteroccocci thì kháng thuốc trừ khi cho kèm một penicillin hoặc vancomycin. Gentamicin có thể tác dụng cộng hưởng với penicillin chống lại pseudomonas, proteus, enterobacter, klebsiella, và các vi khuẩn gram âm khác. Sisomicin giống với phần C1a của gentamicin.

Chỉ định, liều dùng và cách dùng

Gentamicin được dùng trong những nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn gram âm; bao gồm nhiễm khuẩn huyết, bỏng nhiễm khuẩn, viêm phổi, viêm đài bể thận, và các nhiễm khuẩn nặng khác. Liều thông thường là 5 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch một lần mỗi ngày. Trong viêm nội tâm mạc do liên cầu viridans hoặc *E.faecalis*, dùng gentamicin liều thấp (3 mg/kg/ngày chia ba lần) kết hợp với penicillin hoặc ampicillin. Trong suy thận, cần chỉnh liều như trên. Trong bỏng nhiễm khuẩn hoặc bỏng tổn thương da, dùng kem chứa 0,1% gentamicin. Nên hạn chế dùng tại chỗ để tránh phát triển vi khuẩn kháng thuốc ở bệnh viện. Trong viêm màng não ở người lớn do vi khuẩn gram âm, tiêm 5 - 10 mg gentamicin vào não thất mỗi ngày.

5. TOBRAMYCIN

Tobramycin gần giống gentamicin về hoạt tính kháng khuẩn, độc tính, đặc trưng dược học và có biểu hiện kháng chéo một phần. Tobramycin có thể hiệu quả với một số chủng pseudomonas kháng gentamicin nhưng không dùng để cộng hưởng với penicillin trong viêm nội tâm mạc do enterococcus. Liều dùng giống như gentamicin. Tobramycin còn được dùng ở dạng hơi (600 mg chia ba liều) cho bệnh nhân xơ hoá dạng nang. Thuốc có hiệu quả cải thiện chức năng phổi và giảm xâm nhiễm pseudomonas mà không độc và không chọn lọc các chủng kháng thuốc.

Neltimicin có chung nhiều đặc tính với gentamicin và tobramycin, và có thể dùng ở liều 5-7 mg/kg/ngày. Thuốc ít độc với tai và thận hơn các aminoglycosid khác.

6. SPECTINOMYCIN

Spectinomycin là một kháng sinh aminocyclit (họ hàng với các aminoglycosid) dùng tiêm bắp. Thuốc dùng đơn độc trong điều trị bệnh lậu niệu sinh dục và hậu môn trực tràng không biến chứng ở người dị ứng với penicillin và không dung nạp fluoroquinolon. Thuốc không có tác dụng trong bệnh lậu họng. Dùng một mũi tiêm 2g (40mg/kg). Khoảng 5-10% lậu cầu có thể kháng thuốc. Thường gây đau nơi tiêm, có thể có buồn nôn và sốt.

CÁC POLYMYXIN

Các polymyxin là các polypeptid base có tính diệt khuẩn với phần lớn các trực khuẩn gram âm ái khí, kể cả pseudomonas. Do thấm kém vào các mô và độc tính mạnh (chủ yếu độc cho thận và tai), nên hạn chế dùng đường toàn thân, chỉ dùng cho các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc mà chỉ nhạy cảm với polymyxin. Polymyxin B và E (colistin) là những thuốc duy nhất có thể dùng đường tiêm. Polymyxin B có thể dùng tiêm tĩnh mạch liều 1,5-2,5 mg/kg/ngày chia 4 lần hoặc tiêm bắp 2,5-5 mg/kg/ngày. Colistin tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 2,5-5 mg/kg/ngày chia hai lần. Cần chỉnh liều trong suy thận.

Các chế phẩm dùng tại chỗ hay được dùng hơn nhưng hiệu quả chưa được chứng minh. Dung dịch polymyxin B sulfat 1mg/ml có thể bôi lên bề mặt nhiễm khuẩn; tiêm vào khớp, khoang màng phổi hoặc dưới kết mạc; hoặc hít dưới dạng hơi. Thuốc mỡ chứa 0,5 mg/g polymyxin B sulfat trộn với neomycin hoặc bacitracin (hoặc cả hai) thường dùng bôi lên tổn thương da bội nhiễm nông. Polymyxin bị dịch mủ bất hoạt. Hiếm khi gây mẫn cảm tại chỗ.

CÁC THUỐC KHÁNG LAO

Có những vấn đề đặc biệt trong điều trị bệnh lao và các nhiễm khuẩn mycobacteriae khác. Các vi khuẩn sống nội bào, có thời gian bất hoạt chuyển hoá dài và có xu hướng phát sinh đề kháng với bất cứ thuốc nào. Do vậy, điều trị phối hợp nhằm làm chậm sự bùng nổ của đề kháng. Các thuốc hàng đầu được dùng cùng với nhau ngày càng tăng là isoniazid, ethambutol, rifampin và pyrazinamid. Loạt thuốc đứng hàng thứ hai sẽ được đề cập đến một cách ngắn gọn.

1. ISONIAZID

Isoniazid là một hydrazid của isonicotinic acid (INH), là thuốc kháng lao hiệu quả nhất. Isoniazid ở nồng độ 0,2μg/ml hoặc ít hơn ức chế và diệt phần lớn các trực khuẩn lao. Tuy nhiên, một số mycobacteriae không điển hình cũng như một số chủng *M. tuberculosis* lại kháng thuốc. Trong quần thể lớn các *M. tuberculosis* nhậy cảm thuốc, đột biến kháng isoniazid xảy ra ở tỉ lệ $1/10^6$ vi khuẩn, có một thuốc thứ hai đi cùng sẽ làm chậm sự xuất hiện kháng thuốc. Không có kháng chéo giữa isoniazid và các thuốc kháng lao khác.

Isoniazid được hấp thụ tốt ở ống tiêu hoá và dễ dàng phân bố vào tất cả các mô, kể cả hệ thần kinh trung ương. Sự bất hoạt thuốc - đặc biệt là acetyl hoá - có tính di truyền. Tuy nhiên, tốc độ acetyl hoá isoniazid ít ảnh hưởng đến sự lựa chọn chế độ điều trị. Isoniazid và các chất liên hợp của nó được bài xuất chủ yếu vào nước tiểu.

Chỉ định, liều lượng và đường dùng

Isoniazid là thuốc được dùng rộng rãi nhất trong bệnh lao. Không nên dùng đơn độc để điều trị bệnh lao hoạt động để tránh kháng thuốc, nhưng được dùng một mình để dự phòng (xem chương 8, tập I). Liều uống thông thường của người lớn là 300mg/ngày. Trong điều trị phải theo dõi trực tiếp, có thể cho hai lần mỗi tuần với liều lượng 15mg/kg/liều (tối đa là 900mg/liều).Ở những bệnh nhân không có thận, giảm liều tới 200mg/ngày. Ngoài dạng viên còn có dạng dung dịch để tiêm.

Các phản ứng độc của isoniazid là mất ngủ, bồn chồn, sốt, đau cơ, tăng phản xạ, thậm chí co giật và cơn loạn thần. Một vài phản ứng này có thể quy cho thiếu pyridoxin và cùng với bệnh thần kinh ngoại biên có thể phòng ngừa bằng cách dùng pyridoxin 25-50mg/ngày. Isoniazid gây viêm gan. Tổn thương gan tiến triển hiếm khi xảy ra ở người dưới 20 tuổi, chiếm 1,5% ở những người 30-50 tuổi, và chiếm 2,5% ở những người già. Nguy cơ viêm gan càng lớn ở những người nghiện rượu. Thường có tăng nhự men gan (gấp 2 hoặc 3 lần bình thường) ở 10-20% những bệnh nhân dùng isoniazid. Nếu men gan tăng trên ba đến năm lần bình thường thì phải dừng thuốc. Cũng dừng thuốc nếu có viêm gan. Isoniazid có thể làm giảm chuyển hoá của phenytoin làm tăng nồng độ trong máu và độc tính của phenytoin.

2. ETHAMBUTOL

Ethambutol là một hợp chất tổng hợp, tan trong nước và bền nhiệt, được pha chế như hydrochlorid.

Nhiều chủng *M. tuberculosis* và các mycobacteria "không điển hình bị ethambutol ức chế in vitro, ở nồng độ 1-5μg/ml. Cơ chế tác dụng còn chưa rõ.

Ethambutol được hấp thu tốt trong đường tiêu hoá. Khoảng 20% thuốc được bài tiết vào phân, 50% vào nước tiểu ở dạng không thay đổi. Trong suy thận bài tiết bị chậm lại và cần chỉnh liều; nếu thanh thải creatinin là 10-30ml/phút, thì cho nửa liều thông thường, và với creatinin dưới 10ml/phút, thì cho 35% liều thông thường. Trong viêm màng não, ethambutol có trong dịch não tuỷ với nồng độ tương đối thấp (1-2μg/ml).

Nếu dùng thuốc đơn độc thì xuất hiện kháng với ethambutol khá nhanh. Do vậy cần dùng ethambutol 15mg/kg liều duy nhất mỗi ngày kết hợp với các thuốc kháng lao khác.

Ít gặp quá mẫn với ethambutol. Thuốc có thể gây tăng acid uric trong huyết thanh. Tác dụng phụ hay gặp nhất là rối loạn thị giác: giảm nhìn rõ nét, viêm dây thần kinh thị giác, và có thể tổn thương võng mạc ở một số bệnh nhân dùng ethambutol 25mg/kg/ngày trong nhiều tháng. Phần lớn các thay đổi này có thể hồi phục, nhưng nếu dùng liều trên 15mg/kg/ngày thì phải kiểm tra thị lực định kỳ. Dùng liều thấp thì ít có tác dụng phụ.

3. RIFAMPIN VÀ RIFABUTIN

Rifampin là một dẫn xuất bán tổng hợp của rifamycin. Rifampin, 1μg/ml hoặc nhỏ hơn, ức chế được nhiều cầu khuẩn gram dương, não mô cầu và các mycobacterium in vitro. Các vi khuẩn gram âm thường hay kháng thuốc. Các đột biến kháng thuốc mạnh thường xảy ra trong quần thể vi khuẩn nhạy cảm (một phần 10^6-10^8 vi khuẩn).

Rifampin gắn mạnh với RNA polymerase của vi khuẩn phụ thuộc DNA và do vậy ức chế sự tổng hợp RNA của vi khuẩn. Rifampin thấm tốt vào các tế bào thực bào và có thể tiêu diệt vi khuẩn ở nội bào.

Rifampin dùng uống được hấp thụ tốt và phân bố rộng rãi trong các mô, kể cả hệ thần kinh trung ương. Nồng độ trong dịch não tuỷ bằng khoảng 50% trong huyết thanh. Thuốc được bài tiết chủ yếu qua gan và không cần chỉnh liều trong suy thận. Với liều uống 600mg, nồng độ huyết thanh vượt quá 5μg/ml trong 4-6 giờ. Cũng có dung dịch dùng tiêm tĩnh mạch.

Trong điều trị bệnh lao, dùng liều uống 600mg (10-20mg/kg) một lần mỗi ngày, hoặc trong điều trị theo dõi trực tiếp cho 600mg hai lần mỗi tuần. Nhằm làm chậm sự xuất hiện kháng thuốc, cần điều trị kết hợp với một thuốc kháng lao khác. Rifampin hiệu quả trong điều trị bệnh phong (xem dưới), và dùng 600mg hai lần mỗi ngày trong 2 ngày có thể kết thúc tình trạng mang não mô cầu; xuất hiện các chủng kháng rifampin ở 10% người bệnh. Những người có tiếp xúc gần gũi với trẻ có biểu hiện nhiễm *H. influenzae* (như trong gia đình hoặc ở trung tâm điều trị banngày) có thể dùng rifampin, 20mg/kg/ngày trong 4 ngày để dự phòng. Rifampin kết hợp với trimethoprim-sulfamethoxazol có thể quét sạch tình trạng mang tụ cầu ở mũi họng. Kết hợp rifampin với penicillin hoặc clindamycin có hiệu quả quét sạch các liên cầu tan huyết β nhóm A ở họng của những người mang mạn tính. Tác dụng cộng hưởng của rifampin với nafcillin và vancomycin đối với tụ cầu in vitro có ý nghĩa không chắc chắn về lâm sàng. Tuy nhiên, những bệnh nhân viêm nội tâm mạc van nhân tạo do *S.aureus* hoặc *S. epidermidis*, rifampin được đề nghị dùng ở liều 300mg cách 8 giờ trong 6 tuần, cùng với nafcillin hoặc vancomycin trong 6 tuần và gentamicin trong 2 tuần. Trừ trường hợp để dự phòng, không khi nào dùng rifampin đơn độc.

Rifampin làm cho nước tiểu, mồ hôi và kính áp tròng có màu da cam. Đôi khi có tác dụng phụ, gồm ban, giảm tiểu cầu, tổn thương chức năng gan, protein niệu chuỗi nhẹ, và một số tổn thương đáp ứng miễn dịch. Dùng thuốc cách quãng thì nên cho rifampin ít nhất hai lần mỗi tuần để tránh "hội chứng cúm" và thiếu máu. Rifampin làm tăng chuyển hoá của các thuốc chống đông và tránh thai uông, và làm giảm nồng độ huyết thanh của methadon, ketoconazol, chloramphenicol, các thuốc uống làm hạ đường huyết, một số thuốc chống loạn nhịp, và cyclosporin.

Rifabutin có cấu trúc tương tự rifampin nhưng tác dụng gấp 10-20 lần đối với phức hợp *M. avium*. Ở liều 300mg/ngày, thuốc có hiệu quả phòng ngừa bệnh do phức hợp *M. avium* ở những bệnh nhân nhiễm HIV có số lượng CD4 dưới 100/μl. Dùng azithromycin một lần mỗi tuần cũng hiệu quả như rifabutin trong dự phòng nhiễm phức hợp *M. avium*. Khi dùng rifabutin trong công thức nhiều thuốc để điều trị nhiễm trùng phổi do phức hợp *M. avium*, thường có tác dụng phụ (giảm bạch cầu, buồn nôn, nôn, đau nhiều khớp, viêm màng mạch nho) - đặc biệt khi có clarithromycin trong công thức; trong trường

hợp này thì liều dùng rifabutin không được vượt quá 300mg/ngày. Các tác dụng phụ và tương tác thuốc giống như của rifampin. Rifabutin cũng có thể gây viêm màng mạch nho.

4. STREPTOMYCIN

Các đặc điểm dược học chung và độc tính của streptomycin đã được mô tả ở trên trong phần về các aminoglycosid. Streptomycin, 1-10 μg/ml, có tính ức chế và diệt khuẩn với phần lớn các trực khuẩn lao, trong khi phần lớn các mycobacteria không điển hình lại kháng thuốc. Tất cả những quần thể trực khuẩn lao lớn đều có chứa vài đột biến kháng streptomycin. Do vậy, streptomycin chỉ được dùng kết hợp với các thuốc kháng lao khác.

Streptomycin thâm rất ít vào trong tế bào và tác dụng chủ yếu với các vi khuẩn bên ngoài tế bào. Do luôn luôn có 90% trực khuẩn lao ở trong tế bào và không bị streptomycin tác động, nên cần điều trị trong nhiều tháng.

Để điều trị phối hợp trong lao màng não, lao kê và lao nội tạng nặng, cho streptomycin tiêm bắp 0,5-1g/ngày (30mg/kg/ngày với trẻ em) trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Sau đó cho tiếp streptomycin 1g tiêm bắp hai hoặc ba lần mỗi tuần trong vài tháng.

Điều trị streptomycin kéo dài có thể làm tổn thương chức năng dây VIII. Tổng liều tích luỹ không nên vượt quá 120g, và nên dùng thuốc thận trọng ở những người trên 60 tuổi vì họ dễ bị nhiễm độc tai và thận hơn.

5. PYRAZINAMID

Pyrazinamid có tính diệt khuẩn với phần lớn các chủng *M. tuberculosis* và với nhiều mycobacterium không điển hình. Nó được hấp thu tốt sau khi uống và phân bố rộng rãi vào các mô. Thuốc thấm tốt vào dịch não tuỷ và đạt được nồng độ như trong huyết thanh. Liều dùng thông thường là 20-30mg/kg (1,5-2g) uống một lần mỗi ngày, tạo ra nồng độ 30-50μg/ml trong huyết thanh. Trong điều trị kiểm soát trực tiếp, cho 50mg/kg (không quá 3g) hai lần mỗi tuần. Pyrazinamid thường được dùng trong bệnh lao do thuốc có hiệu quả rõ ràng trong công thức điều trị ngắn ngày.

Nếu dùng pyrazinamid ở liều được khuyến cáo 20-30mg/kg/ngày thì thuốc được dung nạp tốt. Nếu dùng liều cao hơn có thể gây độc cho gan ở 5% bệnh nhân. Có thể buồn nôn, nôn, sốt do thuốc và tăng urê huyết.

6. CÁCH KẾT HỢP LIỀU CỐ ĐỊNH

Ở Hoa Kỳ, có 2 cách kết hợp liều cố định. **Rifamate** chứa rifampin 300mg và isoniazid 150mg. Liều thông thường cho người lớn là 2 viên mỗi ngày. **Rifater** chứa rifampin 120mg, isoniazid 50mg và pyrazinamid 300mg. Liều dùng thay đổi theo cân nặng (ví như, 4 viên cho người < 44kg, 5 viên cho người nặng 45-64 kg, và 6 viên cho người nặng > 55kg). Các kết hợp này ngăn ngừa sự chọn lọc tính kháng thuốc có thể xảy ra với đơn trị liệu. Các kết hợp này là hợp lý và nên được khuyến khích.

7. CÁC THUỐC ĐỂ CHỌN LỰA THAY THẾ TRONG ĐIỀU TRỊ LAO

Các thuốc được thông kê theo vần abc dưới đây thường chỉ được xét tới trong trường hợp có đề kháng với các thuốc hàng đầu (trên lâm sàng hoặc xét nghiệm).

Aminosalicylic acid (PAS)

Có họ gần với p-aminobenzoic acid, ức chế phần lớn trực khuẩn lao ở nồng độ 1-5μg/ml nhưng không có tác dụng với các vi khuẩn khác.

Aminosalicylic acid được hấp thu dễ dàng ở đường tiêu hoá. Liều uống 8-12g/ngày cho nồng độ máu đỉnh là 50-70 μg/ml. Thuốc phân bố rộng rãi trong các mô (trừ hệ thần kinh trung ương) và được bài tiết nhanh chóng vào nước tiểu.

Các tác dụng phụ phổ biến là chán ăn, buồn nôn, ỉa lỏng và đau thượng vị. Có thể dùng natri aminosalicylat đường tiêm. Các phản ứng quá mẫn gồm sốt, ban ở da, giảm bạch cầu hạt, bệnh hạch bạch huyết và đau khớp.

Clofazimin

Là chất nhuộm phenazin được dùng trong điều trị bệnh phong và có tác dụng in vitro với phức hợp *M. avium* và *M. tuberculosis*. Thuốc được dùng đường uống liều duy nhất mỗi ngày 100mg trong điều trị bệnh do phức hợp *M. avium*. Hiệu quả lâm sàng trong diều trị bệnh lao chưa được xác minh. Các tác dụng phụ là buồn nôn, nôn, đau bụng và đổi màu da từ nâu đỏ tới đen.

Capreomycin

Là thuốc dùng tiêm bắp ở liều 15-30mg/kg/ngày (liều tối đa là 1g). Các tai biến chính là nhiễm độc tai (cả tiền đình lẫn ốc tai) và nhiễm độc thận. Nếu phải dùng cho bệnh nhân nhiều tuổi thì liều dùng không được vượt quá 750mg.

Cycloserin

Một thuốc kìm khuẩn, dùng liều uống 15-20mg/kg (không quá 1g) và được dùng trong các công thức tái điều trị và điều trị ban đầu với *M. tuberculosis* kháng thuốc cao. Thuốc có thể gây nhiều rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương và các phản ứng loạn thần. Các rối loạn này được kiểm soát nhờ phenytoin, 100mg/ngày uống, hoặc pyridoxin 50-100mg/ngày.

Ethionamid

Giống như cycloserin, có tính kìm khuẩn và dùng uống với liều 15-20mg/kg (liều tối đa là 1g). Thuốc được dùng trong điều trị kết hợp nhưng có thể gây kích ứng dạ dày và là thuốc dung nạp kém nhất trong các thuốc kháng mycobacterium.

Các fluoroquinolon

Ofloxacin, ciprofloxacin và sparfloxacin có tác dụng in vitro đối với *M. tuberculosis*, với MIC là 0,25-2 μg/ml. Các nghiên cứu còn hạn chế đưa ra giả thiết rằng các thuốc này có hiệu quả trong điều trị lao, đặc biệt trong các công thức tái điều trị. Trong liệu trình tái điều trị hoặc cho nhiễm các vi khuẩn kháng thuốc, cần dùng liều cao (ciprofloxarin 750mg hai lần mỗi ngày, ofloxacin 400mg uống hai lần mỗi ngày).

CÁC SULFONAMID VÀ CÁC THUỐC KHÁNG FOLAT

Trên 150 sulfonamid khác nhau đã lần lượt được đưa ra thị trường. Sự biến đổi chủ yếu nhằm đạt được hoạt tính kháng khuẩn lớn hơn, phổ kháng khuẩn rộng hơn, độ hoà tan lớn hơn hoặc tác dụng kéo dài hơn. Do có giá rẻ và tương đối hiệu quả trong nhiều nhiễm trùng nên các sulfonamid vẫn được sử dụng rộng rãi.

Hoạt tính kháng khuẩn

Các sulfonamid có cấu trúc tương tự p-aminobenzoic acid (PABA) và cạnh tranh với PABA để ngăn chặn sự biến đổi của chúng thành dihydrofolic acid. Những vi khuẩn nào cần có PABA ngoại sinh để tổng hợp folat và pyrimidin sẽ bị ức chế. Các tế bào động vật và một số vi khuẩn để kháng sử dụng folat ngoại sinh thì không bị các sulfonamid tác động.

Trimethoprim, pyrimethamin và trimetrexat là những hợp chất ức chế chuyển dạng dihydrofolic acid thành tetrahydrofolic acid do ngăn chặn enzym dihydrofolat reductase. Các thuốc này được dùng đơn độc hay phối hợp (phổ biến hơn) với các thuốc khác (thường là các sulfonamid) để phòng ngừa hoặc điều trị nhiều nhiễm trùng do vi khuẩn và ký sinh trùng. Trimetrexat là thuốc mạnh nhất và có hoạt tính cao hơn hẳn trimethoprim khoảng 1500 lần. Ở liều cao còn có thể ức chế dihydrofolat reductase của động vật có vú, nhưng trên lâm sàng đây chỉ là vấn đề của pyrimethamin và trimetrexat. Folinic acid (leucovorin) được dùng đồng thời với pyrimethamin và trimetrexat để phòng ngừa suy tuỷ xương.

Các sulfonamid ức chế nhiều vi khuẩn gram dương (kể cả nocardia) và gram âm. Do xuất hiện các kháng thuốc, nhất là các liên cầu, lậu cầu, não mô cầu và các vi khuẩn gram âm đường ruột nên thuốc bị hạn chế sử dụng. Các sulfonamid cũng tác dụng với một số chủng chlamydia và toxoplasma, plasmodium và *Pneumocystis carinii*.

Kết hợp trimethoprim (TMP) (một phần) với sulfamethoxazol (SMZ) (năm phần) có tác dụng diệt các vi khuẩn gam âm như *E. coli*, klebsiella, enterobacter, salmonella, và shigella, mặc dù bắt đầu xuất hiện kháng thuốc. Thuốc cũng có tác dụng với nhiều chủng serratia, providencia, *Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia* (trước đây là *Pseudomonas cepacia*) và *P. pseudomallei*, nhưng không tác dụng với *P. aeruginosa*. Thuốc không có tác dụng với các vi khuẩn kỵ khí và enterococci nhưng ức chế *S. aureus* và khoảng 50% *S. epidermidis*. Kết hợp thuốc này cũng ức chế được *M. catarrhalis*, *H. influenzae, H. ducreyi, L. monocytogenes*, và một số mycobacteria không điển hình như *M. marinum, M. kansasii* và *M. scrofulaceum*.

Dược động học và đường dùng

Sulfisoxazol, giống như các sulfonamid hoà tan khác (sulfadiazin, sulfamethoxazol), được hấp thu tốt trong ống tiêu hoá và được phân bố rộng rãi trong các mô. Trong các nhiễm khuẩn nhẹ do các vi khuẩn nhậy cảm

(như nhiễm khuẩn đường niệu), liều thông thường là 0,5-1g bốn lần mỗi ngày (30-60mg/kg/ngày).

Với những bệnh nhân không thể uống thuốc thì có trimethoprim - sulfamethoxazol tiêm tĩnh mạch. Mỗi lọ chứa 80mg TMP + 400mg SMZ trong thể tích 5ml, cần được pha loãng trong 125ml dung dịch dextrose 5%. Trong nhiễm khuẩn do nhiều vi khuẩn, liều dùng là 10mg TMP + 50mg SMZ /kg/ ngày chia hai lần; trong nhiễm khuẩn do pneumocystis, cho 15-20mg TMP + 75-100mg SMZ/kg/ngày chia 4 lần. Liều này phù hợp với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin trên 50ml/phút; độ thanh thải creatinin từ 10-50ml/phút dùng liều nửa tới ba phần tư liều trên, và dùng một phần tư liều này nếu độ thanh thải dưới 5ml/phút.

Các sulfonamid dùng tại chỗ gồm dung dịch natri sulfocetamid (30%) hoặc thuốc mỡ (10%) dùng cho kết mạc và kem mafenid acetat hoặc sulfadiazin bạc dùng cho vết bỏng.

Ứng dụng lâm sàng

Các chỉ định hiện nay của các sulfonamid là:

A. Nhiễm trùng đường niệu

Các vi khuẩn dạng coli, nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm trùng đường niệu, thường vẫn nhạy cảm với các sulfonamid. Điều trị ngắn ngày (3 ngày) với liều đúp TMP-SMZ (160mg TMP + 800mg SMZ) cho hai lần mỗi ngày là điều trị có hiệu quả trong các nhiễm trùng đường niệu thấp ở phụ nữ mới có triệu chứng dưới một tuần. Do TMP tập trung trong tuyến tiền liệt nên TMP-SMZ, một viên đúp hai lần một ngày dùng trong 14-21 ngày có hiệu quả đối với viêm tuyến tiền liệt cấp. Trong viêm tuyến tiền liệt mạn, chỉ định điều trị 6-12 tuần. *E. coli*, tác nhân gây bệnh đường niệu phổ biến nhất, trở nên ngày càng đề kháng với TMP - SMZ, nhất là ở bệnh nhân HIV dương tính. Nếu xu hướng này tiếp tục thì kinh nghiệm sử dụng thường quy TMP-SMZ để điều trị các nhiễm trùng đường niệu cần được đánh giá lại.

B. Nhiễm ký sinh trùng

TMP-SMZ hiệu quả trong dự phòng và điều trị viêm phổi do pneumocystis và nhiễm trùng *Isopora belli*. Trong điều trị viêm phổi do pneumocystis, dùng 15-20mg/kg/ngày trimethoprim và 75-100mg/kg/ngày sulfamethoxazol chia 4 lần tiêm tĩnh mạch hoặc uống tuỳ thuộc mức độ nặng của bệnh, trong 3 tuần. Liều dự phòng là 160mg TMP + 800mg SMZ hàng ngày hoặc ba lần

mỗi tuần (nếu dùng hàng ngày thì cũng có tác dụng dự phòng bệnh viêm não do toxoplasma). Nhiễm trùng do *I. belli* ở bệnh nhân AIDS được điều trị thành công bằng 160mg TMP + 800mg SMZ uống bốn lần mỗi ngày trong 10 ngày, sau đó hai lần mỗi ngày trong 3 tuần. Điều trị bằng 160mg TMP + 800mg SMZ ba lần mỗi tuần hoặc 500mg sulfadoxin với 25mg pyrimethamin một lần mỗi tuần phòng ngừa được tái phát. Sulfadiazin với pyrimethamin cũng được dùng để điều trị và dự phòng bệnh do toxoplasma tái phát và sulfadoxin với pyrimethamin được dùng để điều trị sốt rét falciparum kháng chloroquin.

C. Nhiễm trùng do vi khuẩn

Các sulfonamid là thuốc được lựa chọn cho nhiễm trùng do nocardia. TMP-SMZ được phân bố rộng rãi trong các mô, thuốc vào dịch não tuỷ nên được dùng điều trị viêm màng não do các trực khuẩn gram âm mặc dù ngày nay các cephalosporin thế hệ ba được ưa chuộng hơn. TMP-SMZ thường được chọn điều trị viêm xoang cấp, viêm tai giữa và nhiễm trùng các chủng shigella nhậy cảm. Liều thông thường ở người lớn là 160mg TMP + 800mg SMZ hai lần mỗi ngày trong 10 ngày.

TMP-SMZ cũng hiệu quả trong nhiễm trùng do enterobacter, *Pseudomonas pseudomallei, Stenotrophomonas maltophilia*, hay *Burkholderia cepacia*; kết hợp với rifampin để loại bỏ tình trạng mang tụ cầu ở mũi họng; trong dự phòng bệnh não mô cầu nếu do các chủng nhạy cảm; trong dự phòng kháng khuẩn ở những người được ghép tạng hoặc những bệnh nhân bị bệnh u hạt mạn tính; trong điều trị viêm màng não do *Listeria monocytogenes*; và cũng có thể dùng cho bệnh u hạt Wegener.

D. Nhiễm trùng do chlamydia

Các sulfonamid khống chế hiệu quả bệnh mắt hột, viêm niệu đạo, kể cả viêm kết mạc và các biểu hiện khác, nhưng erythromycin hoặc các tetracyclin được ưa thích hơn.

E. Bệnh phong

Một số sulfon được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh phong (xem dưới).

Tác dụng phụ

Các phản ứng phụ với các sulfonamid xảy ra ở 10-15% những bệnh nhân không AIDS (thường là phát ban nhẹ hoặc rối loạn tiêu hoá) và tới 50%

những bệnh nhân AIDS (nhất là ban, sốt, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu, thường khá nặng đến mức cần dừng thuốc). Các thuốc này có thể gây rất nhiều tác dụng phụ - phần do quá mẫn, phần do độc tính trực tiếp - nên cần được xem xét đến khi xuất hiện những triệu chứng không giải thích được ở bệnh nhân đang dùng thuốc:

A. Tác dụng phụ toàn thân

Sốt, phát ban, mày đay; buồn nôn, nôn, hoặc ỉa lỏng; viêm miệng, viêm kết mạc, viêm khớp, viêm màng não vô khuẩn, viêm da bong vẩy; suy tuỷ xương, giảm tiểu cầu, tan máu (trong thiếu G6PD) hoặc thiếu máu bất sản, giảm bạch cầu hạt, phản ứng dạng ban bạch cầu; viêm gan, viêm nhiều động mạch dạng nút, viêm mạch, hội chứng Stevens-Johnson; loạn thần; tăng kali máu có hồi phục; và nhiều tác dụng khác.

Những bệnh nhân HIV dương tính không dung nạp TMP-SMZ thường có thể được giải mẫn cảm. Tỷ lệ thành công là 70% nếu dùng 0,004mg TMP/ 0,02mg SMZ dịch treo uống và tăng liều lên 10 lần sau mỗi giờ để đạt được liều cuối cùng là 160mg TMP/ 800mg SMZ.

B. Rối loạn đường niệu

Các sulfonamid cũ tương đối khó hoà tan và có thể lắng đọng trong nước tiểu. Các thuốc hay dùng nhất hiện nay (sulfisoxazol và sulfamethoxazol) hoà tan hoàn toàn và lời khuyên cũ là tăng lượng dịch đưa vào không còn cần thiết. Các sulfonamid có liên quan với viêm thận kẽ.

CÁC SULFON DÙNG TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH PHONG

Một số thuốc tương tự các sulfonamid (như là dapson; diamino - diphenylsulfon, DDS) dùng rất hiệu quả trong điều trị bệnh phong dài ngày. Các biểu hiện lâm sàng của cả u phong và phong củ thường có thể bị trấn áp khi điều trị kéo dài nhiều năm. Ít nhất 5-30% *Mycobacterium leprae* đề kháng với dapson, nên người ta ủng hộ việc điều trị kết hợp với rifampin ngay từ đầu. Dapson, 100mg mỗi ngày, điều trị hiệu quả viêm phổi do pneumocystis ở bệnh nhân AIDS khi kết hợp với trimethoprim 20mg/ngày chia 4 lần. Liều 50-100mg hàng ngày trong 100mg hai hoặc ba lần mỗi tuần có hiệu quả trong dự phòng nhiễm khuẩn do *P. carinii* và nếu kết hợp với pyrimethamin 50mg mỗi tuần, cũng dùng dự phòng viêm não do toxoplasma ở bệnh nhân nhiễm HIV.

Hấp thu, chuyển hoá và bài tiết

Tất cả các sulfon đều được hấp thu tốt ở đường tiêu hoá, phân bố rộng rãi ở tất cả các mô và có xu hướng được giữ lại ở da, cơ, gan và thận. Da bị tổn thương phong chứa thuốc nhiều hơn da bình thường 10 lần. Sulfon được bài tiết vào mật và được tái hấp thụ ở ruột. Do vậy nồng độ trong máu được duy trì lâu. Bài tiết vào nước tiểu thay đổi, và thuốc xuất hiện trong nước tiểu phần lớn ở dạng liên hợp với acid glucuronic. Một số người acetyl hoá sulfon chậm, và những người khác lại nhanh, do vậy cần chỉnh liều.

Liều dùng và đường dùng

Xem ở phần Bệnh phong, chương 18.

Tác dụng phụ

Các sulfon có thể gây các tác dụng phụ đã liệt kê trên của các sulfonamid. Thường gặp chán ăn, buồn nôn và nôn. Có thể có tan máu, methemoglobin máu và giảm bạch cầu hạt. Nên xác định nồng độ G6PD trước khi dùng dapson. Nếu không dung nạp các sulfon, có thể thay bằng clofazimin.

CÁC THUỐC CHUYÊN DÙNG KHÁNG KHUẨN

1. BACITRACIN

Polypeptid này tác dụng chọn lọc lên các vi khuẩn gram dương. Do có nhiều độc tính với thận khi dùng đường toàn thân, nên thuốc chỉ được giới hạn dùng tại chỗ cho các tổn thương bề mặt, thường kết hợp polymixin hoặc neomycin. Đôi khi dùng đường uống trong viêm ruột giả mạc do độc tố của *C. difficile*; tuy nhiên kém hơn vancomycin hoặc metronidazol dạng uống.

2. MUPIROCIN

Mupirocin (trước kia là acid pseudomonic) là một kháng sinh tự nhiên do *Pseudomonas fluorescens* sản sinh, có tác động tới phần lớn các cầu khuẩn gram dương, gồm các *S. aureus* (nhạy cảm methicillin và để kháng methicillin), và phần lớn liên cầu (nhưng không tác dụng với enterococci). Nó được dùng tại chỗ. Thuốc này hiệu quả trong loại trừ tình trạng mang tụ

cầu ở mũi ở phần lớn bệnh nhân trong 3 tháng sau khi đặt thuốc ở trước lỗ mũi ngoài hai lần mỗi ngày trong 5 ngày. Tuy nhiên có thể xảy ra tái xâm nhập (sau 1 năm có 53% bị tái xâm nhập) và khi dùng mupirocin kéo dài trên một tháng có thể xuất hiện những vi khuẩn kháng mupirocin. Dùng thuốc hàng tháng (5 ngày mỗi tháng) trong vòng 1 năm làm giảm sự xâm nhập tụ cầu nên làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn da tái phát do tụ cầu. Chưa rõ nó có hiệu quả hơn trimethoprim - sulfamethoxazol hoặc dicloxacillin kết hợp với rifampin trong việc loại trừ tình trạng mang tụ cầu ở mũi hay không. Ứng dụng chính khác của mupirocin là trong điều trị bệnh chốc; thuốc này tiện dùng cho bệnh nhẹ.

3. CLINDAMYCIN

Clindamycin giống với erythromycin (dù khác về cấu trúc) và hiệu quả đối với các vi khuẩn gram dương gồm *S. pneumoniae*, liên cầu viridans, liên cầu nhóm A và *S. aureus*, tuy đã có báo cáo kháng thuốc của tất cả các vi khuẩn này. Entorococci, *S. aureus* kháng methicillin, và phần lớn các chủng *S. epidermidis* cũng đề kháng. Ở liều 0,15-0,3g uống 6 giờ đạt được nồng độ huyết thanh 2-5μg/ml. Thuốc được phân bố rộng rãi trong các mô. Bài xuất qua mật và nước tiểu. Clindamycin là một thuốc để chọn lựa cùng với erythromycin để thay thế cho penicillin. Hiện nay clindamycin được khuyến nghị dùng dự phòng viêm nội tâm mạc ở những bệnh nhân dị ứng amoxicillin. Có thể dùng clindamycin uống 300g hai lần mỗi ngày trong 7 ngày, để điều trị viêm âm đạo do vi khuẩn thay thế cho metronidazol. Kem âm đạo 2% bôi tại chỗ một hoặc 2 lần mỗi ngày trong 7 ngày cũng hiệu quả. Clindamycin tác dụng với phần lớn vi khuẩn kỵ khí, gồm bacteroides, prevotella, clostridium, peptococcus, peptostreptococcus và fusobacterium. Tuy vậy có 10-20% các chủng này đề kháng và nên cân nhắc lựa chọn thuốc trong những nhiễm khuẩn kỵ khí trầm trọng do các vi khuẩn này. Thuốc này thường được dùng điều trị các nhiễm khuẩn không nặng lắm mà các vi khuẩn kỵ khí là nguyên nhân (như: viêm phổi hít, nhiễm khuẩn vùng chậu và ổ bụng) và thường kết hợp với thuốc khác (aminoglycosid, cephalosporin, aztreonam). Ở những bệnh nhân viêm phổi hoại tử hoặc áp xe phổi sau hít,clindamycin có vẻ tốt hơn penicillin. Ở những bệnh nhân nặng thì cho clindamycin, 600-900mg (20-30mg/kg) truyền tĩnh mạch trong 1 giờ mỗi 8 giờ. Điều trị này cũng thành công ở bệnh nhân viêm xương tuỷ do tụ cầu. Người ta cũng nghĩ đến việc dùng clindamycin cùng với penicillin trong điều trị hội chứng

sốc nhiễm độc do liên cầu nhóm A. Ở bệnh nhân dị ứng sulfonamid, liều cao clindamycin (600-1200mg tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ hoặc 600mg uống mỗi 6 giờ) kết hợp với pyrimethamin được dùng điều trị bệnh hệ thần kinh trung ương do toxoplasma và có vẻ cũng hiệu quả như pyrimethamin và sulfadiazin. Clindamycin kết hợp với primaquin được báo cáo là có hiệu quả trong điều trị viêm phổi do pneumocystis ở bệnh nhân AIDS, và clindamycin kết hợp với quinin điều trị hiệu quả sốt rét do falciparum. Các thuốc này không có hiệu quả trong viêm màng não.

Các tác dụng phụ phổ biến là ỉa chảy, nôn và phát ban ở da. Đôi khi có tổn thương chức năng gan và giảm bạch cầu. Nếu tiêm tĩnh mạch nhanh 3-4g có thể gây ngừng tuần hoàn và hô hấp. Ỉa chảy ra máu do viêm ruột giả mạc có thể gặp khi dùng clindamycin và các kháng sinh khác. Viêm ruột do kháng sinh này là do độc tố gây hoại tử của *C. difficile*. Vi khuẩn này đề kháng các kháng sinh, nên khi có mặt các kháng sinh này thì *C. difficile* được chọn lọc, phát triển và sản xuất độc tố. *C. difficile* thường nhạy cảm và có thể điều trị bằng vancomycin, bacitracin, hoặc metronidazol uống, nên metronidazol là thuốc được lựa chọn (xem dưới đây).

4. METRONIDAZOL

Metronidazol là một thuốc kháng đơn bào (xem chương 18) lại cũng có tác dụng kháng khuẩn với phần lớn các trực khuẩn kỵ khí gram âm (bacteroides, prevotella, fusobacterium) và các loài clostridium nhưng ít tác dụng với các vi khuẩn kỵ khí gram dương và vi khuẩn ái khí khác. Thuốc được hấp thụ tốt khi uống, phân bố rộng rãi ở các mô và đạt được nồng độ huyết thanh 4-6 μg/ml với liều 250mg. Nó thâm nhập tốt vào dịch não tuỷ và đạt được nồng độ tương đương trong huyết thanh. Thuốc được chuyển hoá ở gan, và cần giảm liều trong suy gan nặng. Metronidazol có thể dùng đường tĩnh mạch.

Metronidazol được dùng trong các bệnh do amíp, giardia (xem chương 18) và trong các trường hợp:

(1) Viêm âm đạo do trichononas đáp ứng cả với liều duy nhất (2g) lẫn liều uống 250mg, ba lần/ngày trong 7-10 ngày. Viêm âm đạo do vi khuẩn đáp ứng với liều duy nhất 2g hoặc 500mg hai lần mỗi ngày trong 7 ngày. Kem bôi âm đạo metronidazol (0,75%) bôi 2 lần mỗi ngày trong 5 ngày cũng hiệu quả.

(2) Trong các nhiễm khuẩn kỵ khí, metronidazol được dùng đường uống hoặc đường tĩnh mạch 500mg ba lần mỗi ngày (30mg/kg/ngày). Thuốc này rẻ hơn và tác dụng với *B. fragilis* ổn định hơn so với clindamycin hay các cephalosporin thế hệ hai có hoạt tính kháng vi khuẩn kỵ khí.

(3) Metronidazol rẻ hơn và hiệu quả tương đương với vancomycin đường uống trong điều trị viêm ruột do *C. difficile* và là thuốc được lựa chọn trong bệnh này. Liều dùng được khuyến cáo là 500mg ba lần mỗi ngày. Nếu không chịu được thuốc uống có thể thử dùng metronidazol truyền tĩnh mạch cũng liều đó; tuy nhiên kém hiệu quả hơn là dùng đường uông. Do có sự xuất hiện các enterococci kháng vancomycin là một tác nhân gây bệnh chủ yếu, và do vai trò của vancomycin uông trong việc chọn lọc những vi khuẩn kháng thuốc này, nên nhất thiết metronidazol là thuốc dùng hàng đầu trong bệnh do *C. difficile*.

(4) Chuẩn bị trước phẫu thuật ruột.

(5) Điều trị áp xe não, thường kết hợp với penicillin hoặc một cephalosporin thế hệ ba.

(6) Kết hợp thuốc chẹn H_2 và amoxicillin trong điều trị một số nhiễm khuẩn do *H. pylori*.

Các tác dụng phụ gồm viêm miệng, buồn nôn và ỉa lỏng. Uống rượu trong thời gian dùng metronidazol có thể gây bừng mặt, hạ huyết áp, buồn nôn và nôn. Dùng thuốc liều cao kéo dài có thể gây bệnh thần kinh ngoại biên có hồi phục. Metronidazol có thể làm giảm chuyển hoá của warfarin và tăng thời gian prothrombin, nên cần thận trọng theo dõi thời gian prothrombin và chỉnh liều warfarin nếu hai thuốc cùng được dùng. Metronidazol được thấy là tác nhân gây ung thư trong một số nghiên cứu trên động vật và gây đột biến ở một số vi khuẩn. Tới nay, các nghiên cứu trên người chưa thấy tăng nguy cơ ung thư.

5. VANCOMYCIN

Thuốc này có tính diệt khuẩn với phần lớn các vi khuẩn gram dương, nhất là tụ cầu và liên cầu - và có tính kìm khuẩn với phần lớn enterococci - ở nồng độ 0,5-1μg/ml. Mặc dù vancomycin vẫn giữ được tác dụng với tụ cầu và liên cầu, nhưng các chủng enterococci kháng vancomycin (nhất là *Enterococci faecium*) đã trở thành vấn đề lớn và chiếm tới 15-25% các chủng

phân lập được ở một số vùng của Mỹ. Ở những bệnh nhân dùng vancomycin kéo dài đã quan sát được những chủng *Stephylococcus aureus* chỉ nhậy cảm trung bình với vancomycin. Vancomycin không được hấp thụ ở đường ruột, do vậy chỉ dùng uống trong điều trị viêm ruột do kháng sinh. Để có tác dụng toàn thân thuốc cần được dùng đường tĩnh mạch (20-30mg/kg/ngày chia hai hoặc ba lần). Liều tiêm tĩnh mạch 10mg/kg trong 20 phút sẽ đạt được nồng độ trong máu 20-30 μg/ml. Vancomycin được bài tiết chủ yếu qua thận nhưng ở một chừng mực nào đó cũng bị tích luỹ trong suy gan. Trong suy thận, thời gian bán huỷ có thể tới 8 ngày. Như vậy, chỉ cần cho một liều 0,5-1g mỗi 4-8 ngày cho một người urê huyết cao đang phải lọc máu kéo dài. Bệnh nhân lọc máu luồng cao (high flux) hoặc lọc máu động tĩnh mạch liên tục cần được duy trì liều thường xuyên hơn. Ở những bệnh nhân suy thận, khoảng cách giữa các liều được xác định nhờ đo nồng độ huyết thanh. Khi nồng độ tới 5-15 μg/ml, cần nhắc lại liều để duy trì nồng độ điều trị.

Các chỉ định dùng vancomycin tiêm như sau: (1) Nhiễm khuẩn tụ cầu nặng ở bệnh nhân dị ứng penicillin, nó là thuốc lựa chọn cho nhiễm khuẩn do *S. aureus* kháng methicillin và *S. epidermidis* và các nhiễm khuẩn nặng (viêm phổi, viêm màng não) do *S. pneumoniae* kháng thuốc mạnh. (2) Các nhiễm khuẩn enterococcus ở bệnh nhân dị ứng penicillin, thường kết hợp với một aminoglycosid. (3) Các nhiễm khuẩn gram dương khác ở bệnh nhân dị ứng penicillin, ví như viêm nội tâm mạc do liên cầu viridans. (4) Dự phòng phẫu thuật ở bệnh nhân dị ứng penicillin. (5) Các nhiễm khuẩn gram dương do các vi khuẩn đa kháng thuốc, như *Corynebacterium jeikeium*. (6) Dự phòng viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân dị ứng penicillin phải làm một số thủ thuật đường tiêu hoá và sinh dục tiết niệu (kết hợp với một aminoglycosid) (Xem bảng 20-3).

Trong viêm ruột do kháng sinh, dùng vancomycin 0,125g uống bốn lần mỗi ngày.

Vancomycin gây kích ứng các mô; đôi khi có rét run, sốt, viêm tắc tĩnh mạch sau khi tiêm thuốc vào tĩnh mạch. Thuốc ít khi gây độc cho tai và có khả năng gây độc cho thận khi dùng kèm với aminoglycosid. Tiêm nhanh hoặc dùng liều cao (1g hoặc hơn) có thể gây sung huyết lan toả ("hội chứng người đỏ") và có thể tránh bằng cách kéo dài thời gian tiêm truyền trong 1-2 giờ hoặc điều trị trước bằng một thuốc đối kháng histamin như hydroxyzin.

STREPTOGRAMIN

Các streptogramin có cấu trúc tương tự như các macrolid nhưng không có kháng chéo với các thuốc này. **Pristinamycin** là biệt dược của streptogramin uống ở Pháp để điều trị các nhiễm khuẩn gram dương. **Synercid** là kết hợp hai dẫn xuất tổng hợp của pristinamycin - quinupristin và dalfopristin - ở tỉ lệ 30: 70, dùng đường tiêm tĩnh mạch. Thuốc này kháng khuẩn và ức chế sự tổng hợp protein do gắn với ribosom của vi khuẩn. Trong In vitro, nó có tác dụng với *Moraxella catarrhalis, Haemophilus influenzae*, clostridium, peptostreptococcus, mycoplasma, legionella và chlamydia. Nó không có tác dụng với các trực khuẩn gram âm đường ruột. Tuy nhiên, ứng dụng lâm sàng chủ yếu là trong điều trị các nhiễm khuẩn gram dương, gồm các nhiễm khuẩn do liên cầu (kể cả phế cầu kháng penicillin), tụ cầu (gồm *S. aureus* và *S.epidermidis* nhạy cảm methicillin, kháng methicillin), và enterococci kể cả *Enterococcus faecium* kháng vancomycin. Liều dùng khuyến cáo là 7,5mg/kg tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ. Các tác dụng phụ ngoài viêm tĩnh mạch ngoại biên là đau khớp và đau cơ sẽ thoái lui sau khi ngừng thuốc. Thuốc được thải chủ yếu qua gan; streptogramin ức chế hệ thông cytochrom P450, làm tăng nồng độ cyclosporin và các thuốc khác.

CÁC QUINOLON

Các quinolon là các chất đồng đẳng tổng hợp của acid nalidixic, có phổ vượt trội trong hoạt tính kháng nhiều loại vi khuẩn. Kiểu tác dụng của tất cả các quinolon là ức chế sự tổng hợp DNA của vi khuẩn do chẹn enzym DNA gyrase.

Các quinolon trước đây (acid nalidixic, acid oxolinic, cinoxacin) không đạt được nồng độ kháng khuẩn toàn thân khi dùng đường uống, do vậy chỉ được dùng như các thuốc sát khuẩn đường niệu. Các dẫn xuất của fluorinat mới hơn (nofloxacin, ciprofloxacin, enoxacin, pefloxacin, ofloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, và sparfloxacin) có hoạt tính kháng khuẩn lớn hơn nhiều, đạt được nồng độ hữu dụng lâm sàng trong máu và các mô, và độc tính thấp.

Hoạt tính kháng khuẩn

Hiện nay có sẵn nhiều loại fluoroquinolon. Phần lớn có phổ tác dụng tương tự nhau. Nói chung, các thuốc này tác dụng tuyệt vời với các

Enterobacteriaceae và cũng có tác dụng với các vi khuẩn gram âm khác như haemophilus, neisseria, moraxella, brucella, legionella, salmonella, shigella, campylobacter, yersinia, vibrio, và aeromonas. Ciprofloxacin, clinafloxacin và trovafloxacin có tác dụng với *P. aeruginosa* khá hơn chút ít so với các fluoroquinolon khác, và không có thuốc nào trong nhóm này tác dụng chắc chắn với *S. maltophilia* hay *P. cepacia*. Với các tác nhân gây bệnh đường sinh dục như *Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum* và *C. pneumoniae,* ofloxacin tác dụng tốt hơn các thuốc khác; và đối với *Gardnerella vaginalis* thì ciprofloxacin và ofloxacin có tác dụng nhất. *M. tuberculosis* nhạy cảm với các quinolon, cũng như *M. fortuitum* và *Mycobacterium kansasii*. Mặc dù phần lớn các vi khuẩn phức hợp *M. avium* kháng với fluoroquinolon nhưng ciprofloxacin dùng kết hợp với các thuốc khác (ethambutol, rifampin và amikacin) lại rất hiệu quả trong điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này.

Nói chung, các fluoroquinolon tác dụng lên các vi khuẩn gram dương kém hơn lên các vi khuẩn gram âm, trong đó norfloxacin, enoxacin và lomefloxacin có tác dụng kém ciprofloxacin, ofloxacin, trovafloxacin và clinafloxacin. Ciprofloxacin và ofloxacin có tác dụng với phần lớn các *S. aureus* và *S. epidermidis*, trong đó khoảng 50% các chủng kháng methicillin. Tuy nhiên, những báo cáo mới đây về sự bùng phát các chủng tụ cầu kháng ciprofloxacin xuất hiện trong quá trình điều trị có thể sẽ hạn chế rất nhiều việc sử dụng các quinolon trong điều trị các nhiễm trùng do tụ cầu. *M. pneumoniae* và các enterococi, gồm cả *E. faecalis, S. pneumoniae*, các liên cầu nhóm A, B, và D, các liên cầu viridans thì chỉ nhạy cảm trung bình với các quinolon. Các vi khuẩn kỵ khí, *T. pallidum* và nocardia thì đề kháng với các fluoroquinolon.

Levofloxacin, sparfloxacin, trovafloxacin và clinafloxacin rất giống với các fluoroquinolon được mô tả trên, chỉ có một điểm khác đáng chú ý là chúng có tác dụng với các liên cầu, kể cả các phế cầu kháng penicillin. Clinafloxacin và trovafloxacin còn có tác dụng với nhiều tác nhân gây bệnh kỵ khí, như *Bacteroides fragilis* và các vi khuẩn kỵ khí ở miệng.

Dược động học và đường dùng

Sau khi uống, các fluoroquinolon được hấp thu tốt và phân bố rộng rãi ở các dịch thể và các mô, và được tập trung ở gian bào. Fluoroquinolon được gắn với một số kim loại nặng, và sự hấp thu sẽ bị ức chế nếu chúng được uống cùng với sắt, calci và các cation đa hoá trị khác. Thuốc đạt được khả sinh học tốt nhất nếu dùng 1 giờ trước hoặc 2 giờ sau bữa ăn. Ofloxacin và

trovafloxacin có vẻ thâm nhập vào dịch não tuỷ tốt hơn các fluoroquinolon khác. Thời gian bán huỷ trong huyết thanh từ 4 giờ (ciprofloxacin) tới 20 giờ (sparfloxacin), ofloxacin và enoxacin có thời gian bán huỷ là từ 6 - 8giờ. Sau khi uống vào 500mg, nồng độ huyết thanh đỉnh của ciprofloxacin là 2,5μg/ml, thấp hơn so với các quinolon khác (4-6 μg/ml), nhưng bù lại ciprofloxacin có hoạt tính cao hơn đối với phần lớn các vi khuẩn gram âm. Một số fluoroquinolon có thể được dùng đường tĩnh mạch, tạo được huyết thanh đỉnh từ 4 đến 9μg/ml. Phần lớn các quinolon được đào thải hỗn hợp qua các con đường thận và ngoài thận. Do vậy, chỉ có sự tích luỹ vừa phải nếu có suy thận. Các ngoại lệ là ofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin và clinafloxacin, thải trừ chủ yếu qua thận.

Ứng dụng lâm sàng

Do có giá thành cao, phổ tác dụng rộng và có khuynh hướng xuất hiện kháng thuốc ở một số vi khuẩn)như *P. aeruginosa*, các loại tụ cầu), các thuốc này không nên dùng thường quy như điều trị hàng đầu nếu có thể dùng thuốc rẻ hơn và phổ hẹp hơn.

Các nhiễm khuẩn đường niệu do các vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc mà nhậy cảm với các quinolon thì có thể điều trị bằng bất cứ quinolon nào có sẵn.

Do thâm nhập tốt vào mô tiền liệt tuyến nên các quinolon có hiệu quả trong việc điều trị viêm tiền liệt tuyến do vi khuẩn, và có thể thay thế cho trimethoprim-sulfamethoxazol (liều cho viêm tiền liệt tuyến giống như nhiễm khuẩn đường niệu, nhưng kéo dài 6-12 tuần).

Các quinolon được chấp thuận dùng trong điều trị một số bệnh lây truyền qua đường tình dục. Ofloxacin 300mg hai lần mỗi ngày trong 7 ngày, cũng hiệu quả như doxycyclin 100mg hai lần mỗi ngày trong 7 ngày, trong điều trị viêm cổ tử cung, viêm niệu đạo và viêm trực tràng do *C. trachomatis*. Nó cũng hiệu quả với viêm niệu đạo không do lậu cầu mà do *U. urealyticum*. Ciprofloxacin và norfloxacin không hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn chlamydia hay viêm niệu đạo không do lậu cầu. Nói chung, dùng các quinolon trong điều trị bất cứ bệnh lây truyền qua đường tình dục nào cũng bị hạn chế do không có tác dụng với giang mai đi kèm. Mặc dù ceftriaxon 125-250mg tiêm bắp liều duy nhất vẫn là điều trị chọn lựa cho viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung, viêm họng và viêm tiền liệt tuyến do lậu cầu không có

biến chứng, nhưng các nhiễm khuẩn này cũng có thể điều trị bằng liều duy nhất 500mg ciprofloxacin, 400mg ofloxacin hoặc 400mg enoxacin. Tuy còn ít phổ biến ở Hoa Kỳ hiện nay, nhưng tỷ lệ các *N. gonorrhoeae* kháng với fluoroquinolon tăng lên có thể hạn chế ứng dụng điều trị các nhiễm khuẩn này trong tương lai.

Các bệnh viêm nhiễm vùng khung chậu thường do *Chlamydia trachomatis, N. gonorrhoeae,* hoặc các vi khuẩn ky khi. Có thể điều trị bệnh nhân ngoại trú bằng uống ofloxacin, 400mg hai lần mỗi ngày trong 14 ngày, kết hợp với clindamycin, 450mg uống bốn lần mỗi ngày trong 14 ngày, hoặc metronidazol, 500mg uống hai lần mỗi ngày trong 14 ngày. Viêm mào tinh hoàn ở người trẻ (dưới 35 tuổi) thường do chlamydia và lậu cầu, và điều trị ngoại trú bằng liều duy nhất 500mg ciprofloxacin hoặc 400mg ofloxacin, sau đó dùng doxycyclin 100mg hai lần mỗi ngày trong 10 ngày là thích hợp. Hoặc cũng có thể dùng ofloxacin, 300mg hai lần mỗi ngày trong 10 ngày. *H. ducreyi*, tác nhân gây bệnh hạ cam, nhạy cảm với các quinolon, do vậy có thể dùng ciprofloxacin 500mg hai lần mỗi ngày, hoặc enoxacin, 400mg mỗi ngày trong 3 ngày như là điều trị thay thế cho erythromycin, azithromycin, hoặc ceftriaxon.

Ciprofloxacin và ofloxacin rất thành công trong điều trị các nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng, và viêm xương tuỷ do các vi khuẩn gram âm. Ciprofloxacin, 500-750mg hai lần mỗi ngày trong ít nhất 6 tuần là điều trị có hiệu quả trong viêm tai ngoài ác tính.

Vì quinolon là những thuốc đường có sẵn duy nhất có tác dụng với campylobacter và các tác nhân vi khuẩn chủ yếu gây ỉa chảy khác (như salmonella, shigella, *E. coli* gây độc) nên chúng được dùng điều trị các bệnh ỉa chảy của người đi du lịch cũng như ỉa chảy cấp mắc phải tại nhà. Norfloxacin, ciprofloxacin và ofloxacin có thể có hiệu quả trong việc loại trừ tình trạng mang salmonella mạn tính nếu điều trị kéo dài 4-6 tuần.

Ciprofloxacin còn được dùng để loại trừ não mô cầu ở mũi họng của người mang.

Norfloxacin, ciprofloxacin và ofloxacin hiệu quả trong điều trị dự phòng các nhiễm khuẩn gram âm ở bệnh nhân giảm bạch cầu, và ciprofloxacin truyền tĩnh mạch kết hợp với aminoglycosid hoặc các kháng sinh β-lactam được dùng thành công trong điều trị bệnh nhân sốt giảm bạch cầu.

Mặc dù một số nghiên cứu lâm sàng gợi ý rằng ciprofloxacin và ofloxacin có hiệu quả trong nhiễm trùng đường hô hấp dưới, nhưng nó chỉ có tác dụng giới hạn với *S. pneumoniae* và *M. pneumoniae*, và thất bại trong điều trị viêm phổi do phế cầu cũng đã được báo cáo. Có thể các thuốc mới hơn như levofloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin và trovafloxacin sẽ có ích trong viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, nhất là do các phế cầu kháng penicillin. Tuy nhiên, phổ tác dụng rộng với các vi khuẩn gram âm ái khí kháng thuốc đã gợi ý rằng nên dùng thuốc để điều trị các nhiễm khuẩn khó chữa. Một ví dụ là ciprofloxacin được chỉ định cho điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới trong xơ hoá nang, có tác nhân gây bệnh chính là *P. aeruginosa*.

Như đã lưu ý ở trên, ciprofloxacin kết hợp với các thuốc khác được dùng để điều trị nhiễm khuẩn do phức hợp *M. avium*, và ciprofloxacin va ofloxacin có thể hiệu quả trong điều trị bệnh lao đa kháng thuốc.

Tác dụng phụ

Các tác dụng phụ nổi bật nhất của các quinolon là buồn nôn, nôn và ỉa lỏng. Đôi khi có đau đầu, choáng váng, co giật, mất ngủ, tổn thương chức năng gan và phát ban cũng như có thể có phản ứng nặng hơn như suy thận cấp và phản vệ. Phản ứng nhạy cảm ánh sáng hay gặp nhất với sparfloxacin. Tác dụng phụ ở hệ thần kinh trung ương thường gặp với enoxacin và trovafloxacin. Có thể có bội nhiễm với enterococci và nấm. Các fluoroquinolon (nhất là enoxacin) có thể ức chế thanh thải theophyllin nên cần theo dõi nồng độ theophyllin ở những bệnh nhân dùng cả hai thứ thuốc. Thấy có kéo dài thời gian prothrombin ở một số bệnh nhân dùng liều ổn định warfarin sau khi dùng ciprofloxacin, nhưng tương tác này nhẹ và không ổn định. Do các fluoroquinolon gây tổn thương khớp ở động vật non nên cần thận trọng khi dùng cho trẻ em. Gây độc cho sụn hiếm gặp ở những trẻ xơ hoá nang dùng ciprofloxacin, nhưng viêm gân và đứt gân, mặc dù ít gặp nhưng cũng được báo cáo với nhiều loại quinolon. Những bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng co cơ xương nên ngừng điều trị.

PENTAMIDIN VÀ ATOVAQUON

Pentamidin và atovaquon là các thuốc kháng đơn bào chủ yếu dùng điều trị viêm phổi do pneumocystis. Pentamidin đã được bàn luận trong các chương 14 và 18. Atovaquon ức chế vận chuyển electron của ti lạp thể, và có thể

cũng ức chế sự chuyển hoá folat. Nó được hấp thu rất kém và cần dùng kèm với thức ăn để có khả năng sinh học tối đa. Thuốc có hoạt tính trung bình với *P. carnii*. Trong các thử nghiệm so sánh với trimethoprim-sulfamethoxazol và pentamidin trong điều trị viêm phổi do pneumocystis ở bệnh nhân AIDS thì atovaquon, 750mg uống ba lần mỗi ngày trong ba tuần, kém hiệu quả hơn cả hai thuốc kia nhưng dung nạp tốt hơn. Tác dụng phụ chủ yếu là phát ban, buồn nôn, nôn, ỉa lỏng, sốt và các xét nghiệm chức năng gan bất thường. Chỉ dùng atovaquon cho những bệnh nhân nhiễm khuẩn pneumocystis nhẹ tới trung bình mà các điều trị khác thất bại hoặc không dung nạp được.

CÁC THUỐC SÁT KHUẨN ĐƯỜNG NIỆU

Các thuốc này có tác dụng kháng khuẩn trong nước tiểu nhưng có ít hoặc không có tác dụng kháng khuẩn toàn thân. Chúng có ứng dụng hạn chế trong điều trị và dự phòng nhiễm khuẩn đường niệu.

1. NITROFURANTOIN

Nitrofurantoin có tác dụng với các tác nhân gây bệnh đường niệu gram dương thường gặp như *Enterococcus faecalis* và *Staphylococcus saprophyticus*, nhưng thuốc chỉ ức chế khoảng 50% *Enterococcus faecium*. Nó cũng được dùng chống *E. coli* và citrobacter, nhưng tác dụng kém với proteus, serratia, và pseudomonas. Sau khi uống, khoảng 50% thuốc được hấp thu, nhưng nồng độ trong huyết thanh rất thấp và không đo được nồng độ trong mô. Nồng độ trong nước tiểu đạt tới 200-400 μg/ml, cao hơn nhiều so với MIC của các vi khuẩn nhạy cảm. Do thanh thải chủ yếu qua thận, nên tổng lượng thuốc trong nước tiểu tỉ lệ với độ thanh thải creatinin, và khi suy thận nặng thì nồng độ không đủ để điều trị. Do có nồng độ huyết thanh thấp, thấm vào mô kém và thải trừ qua thận nên nitrofurantoin chỉ được dùng để điều trị hoặc dự phòng viêm bàng quang ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường. Không nên dùng nitrofurantoin để điều trị viêm thận-bể thận hoặc viêm tiền liệt tuyến.

Liều trung bình hàng ngày cho nhiễm khuẩn đường niệu là 100mg uống bốn lần, cùng với thức ăn. Liều duy nhất mỗi ngày 50-100mg có thể dự phòng nhiễm khuẩn đường niệu tái phát ở phụ nữ.

Nitrofurantoin uống thường gây buồn nôn và nôn. Thuốc dạng vi tinh thể được dung nạp tốt hơn các dạng cũ. Có thể gây thiếu máu do tan máu ở người thiếu G6PD. Các tác dụng phụ khác là ban da, thâm nhiễm phổi, và ít khi gặp bệnh thần kinh ngoại biên.

2. FOSFOMYCIN

Fosfomycin tromethamin là một dẫn xuất của acid phosphoric dùng trong điều trị nhiễm khuẩn đường niệu không biến chứng. Phổ tác dụng gồm *E coli, E. faecalis*, và các tác nhân gây bệnh đường niệu ái khí gram âm khác, nhưng không có tác dụng với *P. aeruginosa*. Fosfomycin được đóng gói 3g, tiện dùng điều trị liều duy nhất đối với các vi khuẩn trên. Giống như nitrofurantoin, fosfomycin không được dùng cho các nhiễm trùng toàn thân. Tuy nhiên, nồng độ cao trong nước tiểu cho phép dùng thuốc này trong nhiễm khuẩn đường niệu không biến chứng. Những tác dụng phụ hay gặp nhất là ỉa lỏng, đau đầu và buồn nôn.

3. CÁC THUỐC LÀM TOAN HOÁ NƯỚC TIỂU

Nước tiểu có pH dưới 5,5 thì có tính kháng khuẩn. Nhiều chất được dùng để làm toan hoá nước tiểu, gồm aminonium chlorid, ascorbic acid, methionin, và mandelic acid. Nói chung, cần dùng liều lớn và không loại nào có tác dụng bền vững. Do có rất nhiều kháng sinh tốt cho dự phòng và điều trị các nhiễm khuẩn đường niệu nên các thuốclàm toan hoá nước tiểu ít có giá trị.

CÁC THUỐC TÁC DỤNG TOÀN THÂN TRONG NHIỄM KHUẨN ĐƯỜNG NIỆU

Nhiều thuốc kháng sinh được bài tiết vào nước tiểu với nồng độ cao. Vì vậy, liều thấp và tương đối không độc của các penicillin, cephalosporin, aminoglycosid, quinolon và trimethoprim-sulfamethoxazol cũng đạt được nồng độ cao trong nước tiểu và có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn đường niệu.

CÁC THUỐC CHỐNG NẤM

Điều trị chống nấm theo kinh nghiệm ít khi được tiến hành ngoại trừ những bệnh nhân sốt giảm bạch cầu. Điều trị được dành cho các trường hợp quan sát thấy nấm men hoặc nấm mốc khi soi với KOH hoặc khi phân lập được nấm coi là tác nhân gây bệnh. Các test kháng sinh đồ chống nấm vẫn chưa được chuẩn hoá nên không được khuyến nghị làm thường quy. Do vậy, điều trị trên cơ sở kinh nghiệm lâm sàng chứ không dựa vào kháng sinh đồ.

1. AMPHOTERICIN B

Amphotericin B ức chế in vitro nhiều loại nấm: gây các bệnh nấm toàn thân ở người, gồm *Histoplasma, Cryptococcus, Coccidioides, Candida, Blastomyces, Sporothrix,* và các loại khác. Thuốc này có thể dùng điều trị các bệnh nhiễm nấn toàn thân trên. Trong điều trị viêm màng não do coccidioides cần tiêm vào não thất, và cũng có thể cần làm vậy với các viêm màng não do nấm khác nếu điều trị đường toàn thân thất bại (ví như cryptococcus, candida). *Pseudallescheria boydii* và fusarium thường kháng với amphotericin B.

Không có sự nhất trí về cách dùng amphotericin B, liều dùng cũng như thời gian điều trị. Vài mililit đầu của liều đầu tiên cần tiêm chậm trong vòng 10-20 phút để thử phản ứng. Liều hàng ngày của amphotericin B cho hầu hết các nhiễm nấm thay đổi từ 0,3 tới 1mg/kg, nhưng các nhiễm trùng do aspergillus và mucor thường điều trị 1,5mg/kg mỗi ngày. Tăng dần liều trong nhiều ngày để đạt tới liều đủ. Liều khởi đầu thường là 0,25mg/kg dùng trong 1-2 giờ; ngày thứ 2: 0,5mg/kg; và ngày thứ 3: 0,7-1mg/kg tuỳ thuộc vào nhiễm nấm. Liều cuối cùng được tiếp tục dùng hàng ngày hoặc cách ngày.

Trong viêm màng não do nấm, amphotericin B 0,5mg được tiêm vào não thất 3 lần mỗi tuần; thường cần điều trị kế tiếp (trong nhiều tuần) bằng một Ommaya dự trữ. Tăng liều chậm trong nhiều tuần để cải thiện sự dung nạp (tuần đầu: 0,05mg, 0,1mg, 0,2mg cách ngày; tuần thứ hai 0,3mg, 0,4mg, 0,5mg cách ngày). Viêm màng não do nấm tái phát (đặc biệt là do coccidioides) thường xảy ra và cần được theo dõi nhiều năm sau khi hoàn tất điều trị. Do vậy, khi điều trị viêm não do *Coccidioides immitis*, cần tiêm vào não thất ba lần mỗi tuần trong 8-10 tuần đầu, sau đó giảm xuống một lần mỗi tuần trong 6 tháng. Điều trị tiếp theo dựa vào dịch não tuỷ. Trong viêm màng não do các nấm khác, ít khi cần điều trị ban đầu kéo dài tới 8-10 tuần. Điều trị

kết hợp với flucytosin có ích trong viêm màng não do cryptococcus và trong bệnh nấm candida toàn thân. Amphotericin B cũng có thể có ích trong viêm não-màng não do naegleria.

Amphotericin B liều thấp (0,1-0,25mg/kg/ngày) được dùng điều trị dự phòng nhiễm nấm ở những người nhận ghép tuỷ xương. Chưa xác định được điều trị dự phòng có tốt hơn điều trị sớm theo kinh nghiệm ở bệnh nhân sốt mà không đáp ứng với các kháng sinh phổ rộng hay không.

Ở những bệnh nhân đặt catheter Foley bị candida đường niệu, rửa bàng quang bằng amphotericin B làm giảm số khuẩn lạc. Mặc dù được thực hiện rộng rãi nhưng hiệu quả của rửa bàng quang bằng amphotericin B còn chưa được chứng minh. Hiếm khi có sạch nấm đường niệu lâu dài sau rửa bàng quang bằng amphotericin B.

Trường hợp tổn thương chức năng thận, không cần giảm liều amphotericin B từ đầu. Tuy nhiên nếu creatinin huyết thanh lên tới 2,5-3mg/dl, có thể dùng amphotericin dạng mỡ ít gây độc thận hơn hoặc giảm liều tạm thời (thậm chí có thể ngừng thuốc vài ngày) cho đến khi chức năng thận được phục hồi. Sau đó dùng lại amphotericin B ở khoảng nửa liều trước và tăng dần đến mức chịu đựng được. Thuốc không bị mất đi khi lọc máu, do vậy không cần thêm thuốc sau khi lọc.

Dùng amphotericin B đường tĩnh mạch thường gây rét run, sốt, nôn và đau đầu. Lệ thường thì truyền trong 1-2 giờ cũng chịu đựng tốt như khi truyền trong 4-6giờ. Tuy nhiên, những bệnh nhân có tiền sử bị tác dụng phụ liên quan đến truyền thuốc cần được truyền tốc độ chậm. Có thể củng cố sự dung nạp bằng liều nhỏ tạm thời hoặc chủ động dùng trước aspirin (hoặc acetaminophen) và diphenhydramin. Thêm 25 g hydrocortison vào dịch truyền làm giảm tỷ lệ rét run, và dùng meperidin 25-50mg khi bắt đầu rét run có hiệu quả làm ngừng rét run. Khi dùng đường ngoại biên, amphotericin B có thể gây viêm tĩnh mạch, do vậy cần phòng ngừa bằng cách thêm 500-1000 đơn vị heparin vào dịch truyền. Dùng đường tĩnh mạch trung ương hạn chế được biến chứng này. Amphotericin B thường làm suy chức năng thận và gây thiếu máu (sử dụng sắt ở tuỷ xương bị suy yếu). Cũng có rối loạn điện giải (giảm kali máu, giảm magnesi máu, nhiễm toan ông thận xa). Nghiên cứu trên động vật và người (còn hạn chế) gợi ý rằng có thể phòng suy chức năng thận do amphotericin B bằng cách bổ sung muối. Dùng 0,5-1lít dung dịch muối 0,9% trước khi truyền amphotericin B có thể ngăn ngừa nhiễm độc thận.

Do độc tính thận của amphotericin, người ta đã phát triển các sản phẩm amphotericin B trên nền lipid. Có ba sản phẩm loại này: amphotericin B phức hợp lipid (ABLC; Abelcet); amphotericin B phân tán keo (ABCD; Amphotec), và amphotericin B hạt mỡ (L-AmB; AmBisome). Liên kết amphotericin B với lipid cho phép dùng liều lớn hơn (2-6mg/kg tuỳ thuộc đường dùng và loài nấm). Cả ba chế phẩm trên đều ít độc cho thận (khoảng 5% bệnh nhân) hơn so với amphotericin B cổ điển và có ích cho những bệnh nhân suy thận cần dùng amphotericin B. Tác dụng phụ khi truyền thì thay đổi, trong đó amphotericin B hạt mỡ có tỉ lệ sốt và ớn lạnh thấp nhất ngay cả khi truyền trong 30-60 phút. ABCD có độc tính khi truyền cao nhất nên cần truyền chậm trong 2,5-3 giờ. ABLC thì tương tự như amphotericin B cổ điển. Cả ba loại này có sự khác biệt đáng kể về nồng độ huyết thanh, thời gian bán huỷ và tính thấm vào các mô. Phần lớn dữ liệu về tính hiệu quả được góp nhặt từ các nghiên cứu theo nhãn ở những bệnh nhân nhiễm aspergillus hoặc candida mà đã điều trị thất bại hoặc không dung nạp với amphotericin B cổ điển. Phần lớn nghiên cứu lâm sàng sử dụng L-AmB, do thuốc này đã được phép lưu hành ở châu Âu nhiều năm. L-AmB được chấp thuận để điều trị bệnh nhân sốt giảm bạch cầu, hiệu quả tương đương amphotericin B cổ điển về điều trị thành công và dự phòng xuất hiện những nhiễm trùng do nấm. Chưa có thử nghiệm trực tiếp so sánh giữa các chế phẩm hạt mỡ.

Giá thành của cả ba chế phẩm này đều cao hơn nhiều so với amphotericin B cổ điển. Giá điều trị hàng ngày của L-AmB cho một người 70 kg nhận 5mg/kg/ ngày vào khoảng 1200 dola; của ABLC là 340 dola; của ABCD là 330-660 dola tuỳ theo liều dùng (3-6mg/kg); cho amphotericin B cổ điển là 40 dola. Chưa rõ liệu việc giảm độc tính và giảm nhu cầu theo dõi các tác dụng phụ có bù đắp được sự chênh lệch giá này hay không. Tuy nhiên, hiện tại các chế phẩm nền lipid nên để dành cho những bệnh nhân điều trị bằng amphotericin B cổ điển thất bại hoặc có suy thận (creatinin huyết thanh 2,5-3mg/dl). Các chế phẩm có mỡ này đặc biệt hiệu quả trong điều trị bệnh do leishmania nội tạng. Đợt điều trị ngắn (5-10 ngày với liều thấp 2-24mg/kg tuỳ thuộc chế phẩm được dùng) rất hiệu quả để loại bỏ ký sinh trùng, có lẽ do thuốc được phân bố vào hệ liên võng nội mô, vị trí xâm nhập chủ yếu của ký sinh trùng.

2. GRISEOFULVIN

Griseofulvin là thuốc ức chế sinh trưởng của một số nấm da (dermatophytes) nhưng không có tác dụng lên vi khuẩn hoặc nấm gây các bệnh nấm

sâu. Hấp thu griseofulvin cỡ nhỏ 1g/ngày cho nồng độ trong máu 0,5-1,5 μg/ml. Thuốc được hấp thu có ái tính với da và lắng động tại đây, gắn với keratin. Như vậy, nó làm cho keratin đề kháng với sự phát triển của nấm, và lớp tóc hoặc móng mới phát triển sẽ không bị nhiễm nấm. Khi các cấu trúc keratin hoá bị rụng, chúng sẽ được thay thế bằng những lớp không nhiễm nấm. Phần lớn griseofulvin uống vào được đào thải qua phân. Bôi griseofulvin tại chỗ ít có tác dụng.

Liều uống là 0,5-1g/ngày trong 3-5 tuần nếu chỉ có tổn thương da và trong 3-6 tháng hoặc lâu hơn nếu có tổn thương tóc và móng. Griseofulvin thành công nhất trong điều trị các bệnh nấm da nặng, nhất là nấm da do *Trichophyton rubrrum*, mặc dù có vài chủng kháng thuốc.

Dạng hạt siêu nhỏ (Gris-PEG) được hấp thu tốt hơn. Liều dùng từ 0,33-0,66g uống mỗi ngày.

Griseofulvin tương đối ít độc và an toàn về lâm sàng. Đau đầu, buồn nôn, nôn, ỉa lỏng, nhạy cảm ánh sáng và giảm bạch cầu đều được báo cáo nhưng đều hồi phục và thường biến mất mà không cần ngừng thuốc. Không đòi hỏi theo dõi thường quy các tác dụng phụ.

Các chỉ định chính dùng thuốc này là các bệnh nấm da đầu, nấm da thân, nấm da móng (bệnh nấm móng), tuy tỷ lệ thành công trong nấm móng chỉ tới 25-30%. Các thuốc tốt hơn để điều trị nấm móng là itraconazol và terbinafin. Dữ liệu sơ bộ cho thấy các thuốc này ít nhất cũng hiệu quả như griseofulvin; tuy nhiên, 30-50% các ca được báo cáo thất bại.

3. NYSTATIN

Nystatin có phổ kháng nấm rộng nhưng hầu như chỉ dành cho điều trị nhiễm candida bề mặt. Nó quá độc nếu dùng toàn thân, và không hấp thu ở niêm mạc hay ở đường tiêu hoá. Có nhiều chế phẩm, gồm dịch treo uống (100.000 đơn vị/ml) và thuốc mỡ, gel, và kem (100.000 đơn vị/g). Với nấm miệng, dùng 500.000 đơn vị dịch treo để rửa miệng và giữ lại càng lâu càng tốt trước khi bị nuốt. Cần nhắc lại 4 lần mỗi ngày trong ít nhất 2 ngày sau khi hết nhiễm nấm. Các nhiễm nấm ở da được điều trị bằng kem hoặc thuốc mỡ, bôi 100.000 đơn vị lên vùng tổn thương hai lần mỗi ngày đến khi hết nhiễm nấm. Nystatin kém hiệu quả hơn miconazol và clotrimazol trong điều trị candida âm đạo.

4. FLUCYTOSIN

Flucytosin ức chế một số chủng candida, cryptococcus, aspergillus, torulopsis, và các nấm khác. Liều uống 3-8g mỗi ngày (150mg/kg/ngày) cho nồng độ huyết thanh và trong dịch não tuỷ cao. Thấy có thuyên giảm về lâm sàng trong viêm màng não hoặc nhiễm khuẩn huyết do nấm. Tuy nhiên, các nấm kháng thuốc được chọn lọc rất nhanh, nên không thể dùng flucytosin đơn lẻ trừ trường hợp nhiễm nấm đường niệu.

Trong suy thận, flucytosin có thể tích luỹ đến nồng độ gây độc, nên cần chỉnh liều. Nếu chức năng thận bình thường, liều thường dùng là 37,5mg/kg mỗi 6 giờ; nếu thanh thải creatinin là 26 - 50ml/phút thì dùng 37,5mg/kg mỗi 12 giờ; nếu thanh thải creatinin là 10 - 25ml/phút thì cho 37,5mg/kg một lần mỗi ngày. Do bệnh nhân nhiễm HIV mà chức năng thận bình thường không dung nạp với liều lượng kể trên (150mg/kg/ngày), nên cho 70-100mg/kg/ngày. Thuốc bị mất đi nếu lọc máu. Các tác động độc gồm suy tuỷ xương, chức năng gan bất thường, rụng tóc, và các tác động khác. Suy tuỷ xương là do sự đổi chỗ của flucytosin với fluorouracil. Dùng kết hợp flucytosin và amphotericin B trong bệnh candida toàn thân và viêm màng não do cryptococcus thấy có giá trị. Flucytosin hiệu quả trong điều trị nhiễm nấm đường niệu do các loại nhạy cảm.

5. NATAMYCIN

Natamycin là một thuốc chống nấm polyen, hiệu quả với nhiều loại nấm trong in vitro. Kết hợp với phẫu thuật thích hợp khi dùng tại chỗ dịch treo 5% nhỏ mắt có thể có ích trong điều trị viêm giác mạc do fusarium, acremonium (cephalosporium) hay các nấm khác. Thuốc cũng có thể có hiệu quả trong điều trị candida miệng hay âm đạo. Rất ít độc tính khi dùng tại chỗ.

6. TERBINAFIN

Terbinafin là một allylamin, ức chế chức năng màng tế bào của nấm do ngăn chặn sự tổng hợp ergosterol. Terbinafin nay có dạng viên uống 250mg. Liều khuyến cáo là 250mg mỗi ngày trong 12 tuần với nhiễm nấm móng chân và 250mg mỗi ngày trong 6 tuần với nhiễm nấm móng tay (tỉ lệ thành công khoảng 70%). Thuốc được dung nạp tốt. Các tác dụng phụ chủ yếu là nhẹ (ỉa lỏng, khó tiêu) hoặc thoáng qua (rối loạn vị giác). Rất hiếm trường hợp được báo cáo là có tổn thương gan.

7. CÁC IMIDAZOL VÀ TRIAZOL KHÁNG NẤM

Các thuốc kháng nấm này cũng ức chế sự tổng hợp ergosterol, gây ức chế hoạt động của các enzym gắn màng, sự phát triển thành tế bào, và sự nhân lên.

Clotrimazol

Dùng uống dạng viên 10mg năm lần mỗi ngày, có thể phòng và điều trị candida miệng. Vinm âm đạo (200mg) đặt mỗi ngày, trong 3 ngày có hiệu quả với candida âm đạo. Cũng có bôi tại chỗ để điều trị nấm da. Do độc tính nên không dùng đường toàn thân.

Miconazol

Có hiệu quả in vitro với coccidioides, candida, histopasma, cryptococcus, paracoccidioides, pseudallescheria, sporothrix, và các nấm khác. Tuy nhiên nó rất độc và ít hiệu quả lâm sàng nên ít khi được dùng đường tĩnh mạch. Đây là thuốc chỉ được lựa chọn cho nhiễm nấm *P. boydii* ở liều 30mg/kg/ ngày chia ba lần. Còn ứng dụng chủ yếu là kem bôi 2% dùng cho nấm da và viên đạn 200mg đặt âm đạo dùng cho bệnh candida âm đạo.

Ketoconazol

Một imidazol, có thể dùng uống với liều duy nhất mỗi ngày 200-600mg, tốt nhất là cùng với thức ăn. Thuốc được hấp thu tốt và đạt được nồng độ huyết thanh 2-4 μg/ml. Vẫn giữ liều này trong trường hợp suy gan hoặc suy thận. Hấp thu sẽ kém nếu có các thuốc kháng acid và chặn thụ thể H_2; dùng với phenytoin, isoniazid và rifampin có thể đẩy mạnh chuyển hoá ketoconazol nên nồng độ huyết tương sẽ thấp hơn. Sự giảm nồng độ huyết thanh đạt được ở những bệnh nhân thiểu toan dịch vị liên quan tới giảm hiệu quả điều trị ở bệnh nhân HIV dương tính bị bệnh candida thực quản.

Ketoconazol

Được ưu tiên dùng để điều trị các nhiễm nấm do candida bề mặt, gồm các bệnh candida miệng, âm đạo và thực quản. Nó cải thiện lập tức các tổn thương của bệnh candida niêm mạc mạn tính. Ketoconazol cũng hiệu quả trong điều trị một số nhiễm nấm sâu như nhiễm nấm blastomyces, paracoccidioides và histoplasma khu trú không tổn thương màng não. Tuy nhiên, thuốc này gây thất vọng trong điều trị các nhiễm nấm candida và coccidioides ở sâu (những tổn thương không ở da) và viêm màng não do cryptococcus, mà amphotericin B vẫn là thuốc lựa chọn.

Các tác dụng phụ gồm buồn nôn, nôn, ban da và đôi khi có tăng nồng độ các aminotransferase Mặc dù phần lớn tăng men gan là không triệu chứng, nhưng có khi xảy ra (dù rất hiếm) viêm gan có triệu chứng thậm chí gây tử vong. Tất cả các bệnh nhân dùng các azol cần được thông tin về độc tính này. Ketoconazol ngăn chặn sự tổng hợp các steroid và testosteron của tuyến thượng thận và có thể gây bệnh to vú đàn ông và liệt dương. Ketoconazol cũng có thể gây tăng nồng độ cyclosporin nếu dùng cùng với thuốc này, và cần theo dõi sát nồng độ huyết thanh để tránh độc tính. Sự tương tác giữa ketoconazol và cyclosporin này được ứng dụng thành công cho những bệnh nhân ghép tim để giảm liều cyclosporin nhằm làm suy giảm miễn dịch 60-80%. Kết quả này có ý nghĩa làm giảm giá thành cũng như làm giảm tỷ lệ thải ghép và nhiễm trùng. Tuy nhiên, các chủng kháng ketoconazol có thể xuất hiện khi áp dụng biện pháp này.

Fluconazol

Là một bis-triazol có hoạt tính tương tự như miconazol (trừ trường hợp *Blastomyces derimatitidis*, nhậy cảm với fluconazol nhưng không nhạy với miconazol), hoà tan trong nước và có thể dùng cả đường uống lẫn đường tĩnh mạch. Sự hấp thu thuốc sau khi uống ít phụ thuộc pH hơn ketoconazol, và vẫn đạt được nồng độ huyết thanh điều trị. Thậm chí khi dùng đồng thời với các chất đối kháng thụ thể H_2. Thuốc thâm nhập tốt vào dịch não tuỷ, mắt và đạt được nồng độ điều trị trong nước tiểu. Thuốc tỏ ra hiệu quả chủ yếu trong điều trị các nhiễm nấm candida, cryptococcus và blastomyces. *Candida albicans* thường nhạy cảm với fluconazol, nhưng các loài khác của cadida (*C.tropicalis, C. krusei, C. glabrata*,...) thường để kháng. Các chủng kháng fluconazol của *C.albicans* được báo cáo ngày càng tăng (khoảng 10-15%) và thường gặp ở những bệnh nhân HIV dương tính điều trị kéo dài. Thuốc này không có tác dụng với aspergillus, mucor và pseudallescheria Fluconazol (50-100mg) cũng hiệu quả như ketoconazol (200mg/ngày) và clotrimazol viên dẹt trong điều trị bệnh candida miệng - họng và tốt hơn ketoconazol trong điều trị bệnh candida thực quản ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Thuốc cũng hiệu quả trong điều trị bệnh candida âm đạo, với liều uống duy nhất 150mg có hiệu quả 80-90%, và bệnh candida niêm mạc mạn tính. Fluconazol (400mg/ngày) có thể hiệu quả như amphotericin B (0,67mg/kg/ngày) trong điều trị nhiễm candida xâm nhập (viêm phúc mạc, nhiễm nấm niệu-sinh dục, áp xe trong ổ bụng, nhiễm nấm vết thương) ở cả những bệnh nhân giảm bạch cầu và không giảm bạch cầu. Cũng thấy có đáp

ứng với fluconazol ở những bệnh nhân bệnh bạch cầu bị bệnh candida gan-lách. Những bệnh nhân này đã điều trị thất bại hoặc phản ứng nặng với amphotericin B. Fluconazol, 400mg mỗi ngày, tỏ ra có hiệu quả như amphotericin B 0,5-0,6mg/kg/ngày trong điều trị candida huyết ở cả bệnh nhân giảm bạch cầu và không giảm bạch cầu. Phần lớn các nhiễm nấm này có đường vào, và loại bỏ đường vào là nhất thiết để điều trị thành công. Viêm thận bể thận do candida đáp ứng tốt với fluconazol theo lý thuyết, vì thuốc tập trung trong nước tiểu và thận. Fluconazol (200mg/ngày) có hiệu quả trong điều trị triệt để lâu dài bệnh viêm màng não do cryptococcus ở những bệnh nhân AIDS và là thuốc được lựa chọn trong tình huống này. Không nên dùng thuốc này ngay từ đầu. Với liều 200mg/ngày, tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ tử vong chung là như nhau giữa những bệnh nhân dùng fluconazol uống và dùng amphotericin B. Tuy nhiên, tỉ lệ tử vong trong 2 tuần đầu ở nhóm dùng fluconazol cao hơn, và thuốc làm sạch nấm trong dịch não tuỷ chậm hơn. Liều cao hơn (400-800mg/ngày) có thể hiệu quả hơn, nhưng còn thiếu dữ liệu. Biện pháp hợp lý là điều trị khởi đầu bằng amphotericin B trong hai tuần đầu, sau đó chuyển sang uống fluconazol. Liều 400mg fluconazol mỗi ngày điều trị hiệu quả viêm màng não do coccidioides (80% đáp ứng), nhưng cải thiện chậm, tới 4-8 tháng; có hiệu quả cả cho bệnh nhân không nhiễm HIV và nhiễm HIV. Liều cao hơn (800-1200mg/ngày) cũng được dùng, tuy nhiên không rõ có tốt hơn liều thường dùng hay không. Fluconazol, 400mg mỗi ngày, tỏ ra có hiệu quả điều trị dự phòng nhiễm nấm nông và xâm nhập ở những người được nhận ghép tuỷ xương, nhưng kéo theo lo lắng bội nhiễm các loài kháng thuốc (*Candida krusei).* Cũng với liều fluconazol trên không làm giảm tỉ lệ bệnh nấm xâm nhập ở những bệnh nhân bệnh bạch cầu đang dùng hoá trị liệu tấn công và vẫn cần dùng amphotericin B. Như vậy, vai trò của fluconazol trong dự phòng ở những bệnh nhân giảm bạch cầu là chưa chắc chắn. Trong bệnh HIV tiến triển, fluconazol dự phòng tỏ ra thuyết phục hơn về hiệu quả ngăn ngừa các bệnh nấm xâm nhập. Fluconazol, 200mg mỗi ngày, hiệu quả hơn clotrimazol viên dẹt, 10mg năm lần mỗi ngày, trong phòng bệnh do cryptococcus, viêm thực quản do candida và nhiễm nấm nông, đặc biệt ở những bệnh nhân có dưới 50 lympho bào CD4. Liều thấp 200mg mỗi tuần có hiệu quả trong dự phòng bệnh candida miệng-họng và âm đạo (không phải với bệnh candida thực quản) ở phụ nữ HIV dương tính. Do tỉ lệ chung của bệnh candida xâm nhập thấp, nên giá trị của điều trị dự phòng phổ biến vẫn đáng ngờ.

Fluconazol được hấp thụ tốt sau khi uống (khả năng sinh học 80%), và đạt được nồng độ huyết thanh như sau khi tiêm tĩnh mạch với cùng liều lượng. Ngoài ra, dạng tiêm tĩnh mạch đắt hơn 10 lần so với dạng uống. Vì vậy, trừ phi bệnh nhân không thể uống hoặc nhiễm nấm quá nặng, nên ưu tiên bằng đường uống.

Itraconazol

Là một triazol uống có các đặc điểm kháng nấm và dược học tương tự như ketoconazol. Nó được hấp thu tương đối tốt ở đường tiêu hoá (thức ăn làm tăng hấp thụ từ 30% - 60%; các chất kháng acid và ức chế thụ thể H_2 làm giảm hấp thu) và được phân bố rộng rãi trong các mô ngoài hệ thần kinh trung ương, trong đó nồng độ trong dịch não tuỷ không phát hiện được. Itraconazol dung dịch được hấp thu tốt hơn dạng viên. Tuy nhiên, chế phẩm này bị phá hỏng khi pH dạ dày tăng cao. Trong khi dạng viên nên được dùng cùng với thức ăn, thì dạng dung dịch lại được hấp thu tốt nhất khi đói. Thuốc được chuyển hoá ở gan, và không cần giảm liều trong suy thận. Itraconazol rất tác dụng với phần lớn các chủng *Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans, Sporotrichum schenkii,* và nhiều loại nấm da. Nó cũng tác dụng với một số chủng candida kháng fluconazol, nhất là *C.albicans*, và các loài aspergillus, nhưng không tác dụng với furarium và zygomycetes. Itraconazol ở liều 200 - 400 mg/ngày có hiệu quả và được chấp thuận để điều trị bệnh nấm histoplasma khu trú hoặc lan toả và hiệu quả hơn ketoconazol ở bệnh nhân AIDS bị bệnh nấm histoplasma. Nó cũng có tác dụng dự phòng bệnh nấm histoplasma tái phát ở những bệnh nhân này. Itraconazol được chuộng hơn ketoconazol trong điều trị bệnh blastomyces do hiệu quả hơn và dung nạp tốt hơn. Nó cũng hiệu quả hơn trong bệnh nấm sporotrichum, các bệnh nấm da (gồm cả ở móng) và bệnh nấm candida miệng và thực quản. Những thử nghiệm lâm sàng không so sánh đã chỉ ra hiệu quả trong điều trị bệnh aspergillus xâm nhập (55-80%) và bệnh nấm coccidioides (57-94%). Không có thử nghiệm so sánh với các thuốc khác cũng có tác dụng với *C. immitis* và aspergillus, nên khó mà biết được itraconazol có nên được dùng như một thuốc điều trị hàng đầu với các loại này hay không. Thuốc còn hấp dẫn vì đường uống, nhất là với những bệnh nhân không ốm nặng. Itraconazol được tán thành dùng trong bệnh nấm móng. Nhịp điều trị là 200mg hai lần mỗi ngày trong 1 tuần cho mỗi tháng, nhắc lại trong 4 tháng liền, có hiệu quả trong 70% các trường hợp.

Tác dụng phụ là tương tự như ketoconazol và fluconazol, với chán ăn, buồn nôn, nôn, thường gặp đau bụng. Ban da được báo cáo ở 8% bệnh nhân. Ít khí có viêm gan và hạ kali máu. Những thuốc làm tăng các enzym chuyển hoá thuốc ở gan (isoniazid, rifampin, phenytoin, phenobarbital) có thể làm tăng chuyển hoá itraconazol, và cần tăng liều nếu itraconazol được dùng với các thuốc này. Itraconazol cũng làm giảm chuyển hoá cyclosporin và có thể gây nồng độ độc nếu thuốc này không được chỉnh liều. Giống như ketoconazol, itraconazol làm tăng nồng độ trong máu của digoxin, astemizol và loratadin, có thể gây loạn nhịp tim dẫn tới tử vong.

Liều thông dụng là 200mg một hoặc hai lần mỗi ngày trong bữa ăn, dùng 2 lần được ưa dùng ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch và những bệnh nhân nhiễm nấm aspergillus xâm nhập. Ở những bệnh nhân nhiễm nấm nặng đe doạ sự sống, dùng liều tấn công 600mg trong 3 hoặc 4 ngày.

HOÁ TRỊ LIỆU KHÁNG VIRUS

Nhiều hợp chất có thể ảnh hưởng đến sự nhân lên của virus và tiến triển của các bệnh do virus.

Amantadin

Có tác dụng với influenza A (nhưng không với influenza B và có hiệu quả cả trong dự phòng lẫn điều trị nhiễm trùng này. Tiêm chủng hàng năm chống cúm được khuyến cáo (xem chương 13), nhưng trong một số tình huống vẫn cần dùng amantadin để phòng bệnh. Amantadin dự phòng có hiệu quả 70-90% và nên dùng trong mùa cúm (6-8 tuần) ở những bệnh nhân không thể tiêm chủng mà có nguy cơ cao mắc cúm có biến chứng (những người bị bệnh tim và phổi mạn tính, người trên 65 tuổi, người bị bệnh chuyển hoá mạn tính như tiểu đường, và suy thận mạn); dùng cho những nhân viên y tế không tiêm vaccin nhưng có khả năng truyền bệnh cúm cho những bệnh nhân có nguy cơ cao; nếu không có sẵn vaccin; nếu chủng vaccin khác với chủng đang gây dịch. Điều trị dự phòng ngắn ngày (2 tuần) được chỉ định khi dịch bùng phát trước khi tiêm chủng. Trong trường hợp này, amantadin bảo vệ chống lại bệnh trong khi chờ sản xuất kháng thể và không cản trở việc sản xuất kháng thể. Do ích lợi điều trị vừa phải nên những bệnh nhân có nguy cơ cao và những người nhiễm influenza A khác có thể được lợi khi

điều trị bằng amantadin nếu dùng thuốc trong vòng 48 giờ sau khi khởi phát triệu chứng và tiếp tục dùng trong 1 tuần. Liều thông thường cho người lớn là 200mg uống mỗi ngày (ở người trên 65 tuổi dùng 100mg). Các tác dụng phụ đáng chú ý là mất ngủ, ác mộng, mất điều hoà, đặc biệt ở người già. Amantadin có thể tích luỹ và tăng độc tính ở những bệnh nhân suy thận, do vậy cần giảm liều.

Rimantadin

Một đồng đẳng của amantadin, cũng hiệu quả như amantadin và ít có tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương. Thuốc đắt hơn amantadin, do vậy chỉ nên xem xét dùng cho người già hay bị tác dụng phụ ở hệ thần kinh trung ương.

Acycovir

Là thuốc kháng virus ít độc nhất, có hiệu quả trong điều trị nhiễm herpes simplex và các bệnh thuỷ đậu - zona. Tại các tế bào bị nhiễm herpes, thuốc tác dụng chọn lọc đối với polymerase DNA của virus, do vậy ức chế sự tăng sinh của virus. Dùng tiêm tĩnh mạch (15mg/kg/ngày chia ba lần) có thể làm nhanh lành herpes simplex niêm mạc ở những bệnh nhân thương tổn miễn dịch. Thuốc có thể làm giảm đau, làm mau lành và ngăn ngừa sự phát tán zona và thuỷ đậu ở những người thương tổn miễn dịch. Liều dùng thông thường cho bệnh thuỷ đậu - zona là 30mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch chia 3 lần bằng nhau. Thuốc không có tác dụng với những tình trạng bệnh tiềm tàng, hay tái phát, hoặc đau dây thần kinh sau bệnh herpes. Acyclovir (30mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch chia 3 liều bằng nhau) là thuốc lựa chọn cho viêm não herpes. Acyclovir tiêm tĩnh mạch hoặc uống có tác dụng phòng chống nhiễm herpes niêm mạc và nội tạng tái phát ở những bệnh nhân được cấy ghép và những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng khác. Nghiên cứu về vai trò của acyclovir dùng đường tĩnh mạch trong dự phòng bệnh virus sự bào ở người nhận ghép thu được những số liệu mâu thuẫn. Acyclovir tỏ ra hiệu quả trong một số loại ghép (thận và có thể tuỷ xương) nhưng lại không hiệu quả với các loại khác (gan).

Acyclovir uống, 200mg năm lần mỗi ngày, hiệu quả trong nhiễm herpes simplex sinh dục tiên phát. Acyclovir uống trong herpes sinh dục tái phát làm giảm thải virus nhưng ít có tác dụng lên triệu chứng và ít hiệu quả hơn trong điều trị bệnh tiên phát. Điều trị duy trì (200mg ba lần mỗi ngày hoặc

400mg hai lần mỗi ngày) trong 4-6 tháng làm giảm tần số và độ nặng của các tổn thương herpes sinh dục tái phát. Acycovir ít tác động lên triệu chứng hay thải virus trong herpes môi tái phát và nói chung không dùng cho bệnh này. Tuy nhiên, ở liều 400mg hai lần mỗi ngày cũng hiệu quả để dự phòng herpes môi tái phát ở những người hay bị tái phát và để dự phòng tái phát do nắng.

Các ứng dụng khác của acyclovir uống gồm: (1) điều trị viêm kết mạc do herpes, (2) dự phòng và điều trị chín mé do herpes, (3) làm mau lành zona ở bệnh nhân tổn thương miễn dịch nếu bắt đầu dùng trong vòng 48 giờ sau khởi phát (800mg năm lần mỗi ngày trong 7 ngày), (4) làm mau lành ban và giảm triệu chứng lâm sàng của thuỷ đậu tiên phát ở người lớn và trẻ em nếu dùng trong vòng 24 giờ sau khi xuất hiện ban và liên tục trong 5 đến 7 ngày, (5) điều trị herpes hậu môn (400mg năm lần mỗi ngày trong 10 ngày), (6) dự phòng nhiễm herpes simplex và virus cự bào ở người nhận ghép (với liều 800mg bốn hoặc năm lần mỗi ngày), (7) dự phòng ban đỏ đa dạng do herpes simplex, và (8) ngăn ngừa thuỷ đậu cho những người tiếp xúc trong nhà.

Thuốc mỡ acyclovir 5% bôi tại chỗ có thể rút ngắn thời kỳ đau và thải virus trong thương tổn niêm mạc miệng do herpes simplex ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, nhưng không có tác dụng với bệnh nhân bình thường về miễn dịch. Trái lại (xem famciclovir), penciclovir thuốc mỡ tỏ ra làm giảm thời gian đau và thải virus gần 1 ngày những bệnh nhân có khả năng miễn dịch. Acyclovir uống nói chung hiệu quả hơn rõ rệt so với điều trị tại chỗ.

Sau khi uống 200mg sẽ đạt được nồng độ huyết thanh 2,5μg/ml, và sau khi tiêm tĩnh mạch 5mg/kg đạt được nồng độ 35-50μg/ml. Các thuốc mới hơn (famciclovir, valaciclovir; xem dưới đây) hấp thu tốt hơn đáng kể so với acyclovir. Acyclovir hiệu quả về giá hơn so với các đồng đẳng mới trong điều trị herpes sinh dục tiên phát. Tuy nhiên, nó cần được dùng nhiều lần hơn. Trái lại, valacyclovir rẻ hơn trong điều trị nhiễm VZV hoặc điều trị triệt căn herpes sinh dục tái phát. Cần giảm liều trong suy thận. Với phần lớn các nhiễm trùng do herpes simplex trừ viêm não, liều dùng là 5mg/kg mỗi 8 giờ. Với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin 25-50ml/phút, cho 5mg/kg mỗi 12 giờ; với độ thanh thải 10-24ml/phút, cho 5mg/kg mỗi 24 giờ; và với độ thanh thải 0-10ml/phút, cho 2,5mg/kg mỗi 24 giờ. Do lọc máu sẽ làm giảm đáng kể nồng độ thuốc trong huyết thanh, nên cần dùng liều hàng ngày sau khi lọc máu.

Acyclovir tương đối không độc. Lắng đọng thuốc trong ống thận có được mô tả nhưng có thể tránh tốt nhất bằng cách duy trì đủ nước vào và đi tiểu thường xuyên. Nhiễm độc hệ thần kinh trung ương biểu hiện bằng lú lẫn, kích động, run, và ảo giác. Có hiện tượng kháng thuốc, thường ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch đã được điều trị nhiều đợt.

Famciclovir

Là một tiền chất của penciclovir. Sau khi uống, 75-80% famciclovir được hấp thu và được khử acetyl ở thành ruột để trở thành dạng hoạt tính là penciclovir. Penciclovir, giống như acyclovir, ức chế sự nhân lên của virus do cản trở polymerase DNA của virus. Các chủng herpes simplex và virus thuỷ đậu-zona kháng acyclovir cũng kháng với famciclovir. Famciclovir ở liều 500mg ba lần mỗi ngày trong 7 ngày được chấp thuận để điều trị zona cấp tính và có thể làm giảm tỷ lệ đau dây thần kinh sau herpes. Ở liều 125mg hai lần mỗi ngày, famciclovir có hiệu quả trong điều trị củng cố herpes sinh dục tái phát.

Valacyclovir

Là một tiền chất của acyclovir có khả năng sinh học tăng đáng kể so với acyclovir. Sau khi hấp thu, nó được biến đổi thành acyclovir và đạt được nồng độ huyết thanh cao gấp ba đến năm lần so với acyclovir. Valacyclovir ở liều 1g ba lần mỗi ngày điều trị hiệu quả zona và ở liều 1g một lần mỗi ngày hiệu quả trong điều trị củng cố herpes sinh dục tái phát. Các tác dụng phụ của valacyclovir tương tự của acyclovir. Tuy vậy, ở những bệnh nhân HIV dương tính điều trị valacyclovir dài ngày (8g/ngày) thấy có tăng tỉ lệ mắc hội chứng thiếu máu huyết tán ban xuất huyết giảm tiểu cầu.

Foscarner (trinatri phosphonoformat)

Là một đồng đẳng pyrophosphat ức chế polymerase DNA virus của virus herpes người (CMV, herpes simplex, VZV) và ức chế sao chép ngược của HIV. Thuốc đắt hơn ganciclovir, dung nạp kém hơn, và khó sử dụng hơn. Do vậy, sử dụng rất hạn chế, chỉ dùng cho những bệnh nhân không đáp ứng hoặc không thể dung nạp với ganciclovir. Các chủng CMV kháng ganciclovir và các herpes simplex và VZV kháng acyclovir đều nhạy cảm với foscarnet. Foscarnet tỏ ra rất hiệu quả với viêm võng mạc do CMV và được dùng thành

công ở những bệnh nhân đã điều trị ganciclovir thất bại. Một khi ngừng điều trị thì xuất hiện tái phát, nên cần điều trị củng cố suốt đời cho những bệnh nhân AIDS. Kết hợp ganciclovir với foscarnet được dùng để cải thiện hiệu quả của đơn trị liệu trong viêm kết mạc do CMV. Trong khi điều trị kết hợp làm giảm sự tiến triển của bệnh (ví như: biến đổi võng mạc), thì dùng thuốc đơn lẻ không cải thiện được thị lực. Foscarnet cũng được dùng để điều trị herpes simplex niêm mạc kháng acyclovir ở bệnh nhân AIDS cũng như tổn thương da do thuỷ đậu ở những bệnh nhân AIDS mà điều trị thất bại với acyclovir. Những thử nghiệm không đối chứng gợi ý rằng thuốc có hiệu quả trong bệnh CMV đường tiêu hoá, điều trị nhiễm CMV sau ghép tuỷ xương và ghép thận, và phòng bệnh CMV khi dùng thuốc điều trị dự phòng cho những người nhận ghép tuỷ mà huyết thanh dương tính. Thuốc hấp thu đường uống kém, và cần dùng đường tĩnh mạch. Thời gian bán huỷ là 3-5 giờ, và kéo dài khi suy thận. Liều khởi đầu là 600mg/kg mỗi 8 giờ, và liều duy trì là 120 mg/kg một lần mỗi ngày. Cần chỉnh liều cho dù tổn thương chức năng thận là nhỏ nhất (xem trong hộp thuốc).

Độc tính là trở ngại chính cho việc dùng foscarnet. Thuốc có thể gây viêm tĩnh mạch nặng nên cần được pha loãng tới nồng độ 12mg/ml để dùng đường ngoại biên. Ở nồng độ cao hơn phải tiêm vào tĩnh mạch trung ương. Độc tính chính là nhiễm độc thận, phụ thuộc liều dùng và có thể hồi phục. Các nghiên cứu không đối chứng gợi ý rằng truyền trước bằng 2,5L dung dịch muối 0,9% có thể bảo vệ được thận. Foscarnet gắn với các cation hoá trị 2, có thể làm giảm calci máu gây biểu hiện thần kinh ngoại vi, co giật và loạn nhịp, giảm magnesi máu và phosphat máu. Cần theo dõi điện giải và chức năng thận trong quá trình điều trị. Các tác dụng phụ hay gặp khác là thiếu máu (20-25%), buồn nôn và nôn (20-30%).

Đã có nhiều virus herpes simplex kháng foscarnet. Kháng thuốc thường gặp ở những bệnh nhân nhiễm HIV đã dùng foscarnet trước đó hoặc điều trị lâu dài. Các chủng này có thể nhạy cảm với acyclovir.

Cidofovir

Là một đồng đẳng nucleotid có tác dụng với tất cả các virus herpes ở người. Thuốc có nửa đời sống nội bào dược động học kéo dài, cho phép dùng thuốc cách 1-2 tuần. Phosphryl hoá cidofovir thành dạng hoạt tính của nó không phụ thuộc vào các enzym của virus. Do vậy, các chủng CMV, herpes simlex và herpes zoster đề kháng với ganciclovir hoặc acyclovir lại thường

nhạy cảm với cidofovir. Cidofovir làm chậm tiến triển của viêm võng mạc do CMV nếu bệnh được chẩn đoán sớm (5mg/kg mỗi tuần trong 2 tuần, sau đó duy trì 3-5mg/kg cách tuần) và có hiệu quả trong điều trị bệnh tái phát hoặc ở bệnh nhân không dung nạp với điều trị truyền thống (5mg/kg cách ngày). Các dữ liệu còn hạn chế gợi ý rằng tiêm cidofovir trực tiếp vào dịch kính (liều 20μg mỗi 5-6 tuần) cũng hiệu quả trong điều trị ban đầu và duy trì. Để tránh gây độc thận, cần dùng probenecid và truyền tĩnh mạch dung dịch môi sinh lý cùng với mỗi liều.

Ribavirin dạng hơi

Xịt vào đường hô hấp trong giai đoạn sớm nhiễm cúm A và cúm B ở người trẻ hoặc nhiễm virus hợp bào đường hô hấp ở trẻ nhỏ làm giảm triệu chứng và mau khỏi. Ribavirin tiêm tĩnh mạch có thể làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong do bệnh sốt Lassa và đang được nghiên cứu như một thuốc có khả năng điều trị bệnh viêm phổi do Hanta virus. Thuốc gây quái thai ở động vật, và những phụ nữ có thai không nên chăm sóc những bệnh nhân dùng thuốc dạng hơi.

Ganciclovir

Là đồng đẳng của acyclovir có phổ kháng virus rộng, có tác dụng cả với CMV. Thuốc có hiệu quả trong điều trị viêm võng mạc do CMV ở bệnh nhân AIDS, nhưng một khi ngừng điều trị thì tỉ lệ tái phát cao, do vậy phải duy trì điều trị lâu dài. Tiêm ganciclovir trực tiếp vào dịch kính (400mg) hàng tuần có hiệu quả như điều trị duy trì đường toàn thân. Ganciclovir có tác dụng vừa phải lên viêm ruột do CMV ở bệnh nhân AIDS. Ganciclovir ở liều 5mg/kg mỗi 12 giờ trong 14 ngày làm giảm tỉ lệ nuôi cấy dương tính và cải thiện biểu hiện của đại tràng so với nhóm dùng placebo, nhưng không có tác dụng ỉa lỏng, sút cân và sốt. Ở những người nhận ghép tuỷ xương bị viêm đường tiêu hoá do CMV (viêm thực quản, viêm dạ dày, viêm tá tràng) ganciclovir không hơn placebo về mặt làm giảm triệu chứng. Điều trị viêm phổi do CMV bằng thuốc này thì thất bại. Các nghiên cứu trên số lượng nhỏ bệnh nhân cho thấy dùng thêm immunoglobulin tĩnh mạch hoặc globulin miễn dịch CMV cùng với ganciclovir có thể cải thiện được viêm phổi do CMV. Virus CMV huyết và viêm gan do CMV là những bệnh thường tự khỏi, và trong điều trị các hội chứng này ganciclavir chỉ có vai trò dự phòng. Tuy nhiên, do virus CMV huyết thường báo trước sự xuất hiện của một bệnh xâm nhập, nên người ta thường điều trị ngay khi nó xuất hiện. Ganciclovir là một thuốc

dự phòng hiệu quả nhất. Dùng ganciclovir 100-120 ngày cho những người nhận ghép tuỷ xương huyết thanh dương tính làm giảm tỉ lệ mắc bệnh CMV. Các kết quả tương tự cũng thấy ở những người ghép gan hoặc tim được điều trị trong 28 ngày. Ở những bệnh nhân ghép thận, dùng ganciclovir trong giai đoạn suy giảm miễn dịch tối đa (tức là, khi tiêm kháng thể kháng lympho bào để chống thải ghép) ngăn ngừa được sự tiến triển của bệnh ở những người huyết thanh dương tính. Mặc dù ganciclovir đơn độc không có tác dụng trong điều trị viêm phổi do CMV, nhưng nếu thuốc được bắt đầu dùng khi có sự bài tiết virus không triệu chứng (được xác định bằng nuôi cấy dịch rửa khí phế nang dương tính) ở những người ghép tuỷ xương, thì có sự giảm đáng kể tiến triển của bệnh viêm phổi sau này. Nên nhấn mạnh rằng các công thức dùng acyclovir tiêm hoặc uống liều cao cũng tỏ ra có hiệu quả trong ngăn ngừa bệnh CMV sau ghép tuỷ xương, gan và thận. Trên thực tế, những người nhận tạng đặc có nguy cơ cao nhất dùng ganciclovir tĩnh mạch trong 10-14 ngày sau ghép, sau đó dùng acyclovir liều cao (800mg bốn hoặc năm lần mỗi ngày, chỉnh liều trong suy thận) trong 3-4 tháng hoặc ganciclovir uống (1g ba lần mỗi ngày ở những bệnh nhân nhận tạng ghép âm tính và người cho tạng ghép dương tính, xem dưới đây). Do sự suy giảm miễn dịch sâu sắc trong cấy ghép tuỷ xương, sau khi ghép (thường là 1 tháng) cần cho ganciclovir 5mg/kg/ngày ba lần mỗi tuần trong 100-120 ngày đầu sau ghép, trong khi đó cho liều cao acyclovir thêm một năm. Một phương pháp khác ở bệnh nhân ghép tuỷ là chỉ theo dõi bệnh nhân mà không điều trị và giám sát cấy máu cách 2-4 tuần hoặc phân tích máu tìm DNA của CMV bằng DNA chuỗi nhánh hoặc PCR. Nếu cấy máu dương tính hoặc phát hiện DNA của CMV thì bắt đầu điều trị bằng ganciclovir 5mg/kg hai lần mỗi ngày.

Liều khởi đầu ganciclovir thường là 5mg/kg mỗi 12 giờ, gây được nồng độ huyết thanh đỉnh 18-24 μg/ml và nồng độ trong dịch não tuỷ 2-2,7 μg/ml. Thuốc thải ra qua thận nên cần chỉnh liều khi độ thanh thải creatinin dưới 50ml/phút. Với độ thanh thải 30-50 ml/phút, nên cho 2,5mg/kg một 12 giờ; với độ thanh thải 10-29ml/phút, nên cho 2,5mg/kg mỗi lần mỗi ngày, và với độ thanh thải dưới 10ml/phút, nên cho 1,25mg/kg liều duy nhất hàng ngày. Điều trị duy trì ở bệnh nhân chức năng thận bình thường là 5mg/kg/ngày trong 5 ngày mỗi tuần.

Tác dụng phụ chủ yếu là giảm bạch cầu, có thể hồi phục nhưng cần giảm liều. Giảm tiểu cầu, rối loạn định hướng, buồn nôn, ban và viêm tĩnh mạch ít xảy ra hơn.

Ganciclovir uống

Có khả năng sinh học kém, hấp thu tối đa chỉ 6-9% nếu dùng cùng với thức ăn. Sau dùng liều 1g, nồng độ huyết thanh đỉnh vào khoảng 1 μg/ml (trên lâm sàng CMV bị ức chế ở nồng độ 0,02-3,5 μg/ml). Các nghiên cứu có đối chứng chỉ ra rằng uống thuốc ở liều 1g ba lần mỗi ngày có hiệu quả kém chút ít so với dùng tĩnh mạch 5mg/kg mỗi ngày trong điều trị duy trì viêm võng mạc do CMV (thời gian tiến triển ngắn hơn 5-12 ngày so với thuốc uống). Do vậy, ở một số nhóm bệnh nhân có tổn thương ngoại biên không đe doạ thị lực, duy trì ganciclovir uống có thể là điều trị phù hợp và có hiệu quả với điều trị tĩnh mạch lâu dài. Do khả năng sinh học kém nên ganciclovir không chắc có hiệu quả trong điều trị ban đầu với nhiễm CMV hoạt động. Một chế phẩm ganciclovir ester hoá được nghiên cứu mới đây đã cải thiện đáng kể khả dụng sinh học của thuốc. Vai trò của ganciclovir uống trong phòng ngừa nhiễm CMV sau ghép tuỷ xương hoặc ghép tạng đặc còn chưa được nghiên cứu kỹ, nhưng các dữ liệu sơ bộ ở người nhận ghép gan cho thấy ganciclovir uống, 1g ba lần mỗi ngày trong ba tháng, có hiệu quả trong phòng ngừa bệnh do CMV khi so với nhóm dùng placebo (4% so với 17%).

Vitrasert

Là một polymer được thấm 6mg ganciclovir và được thiết kế để cho phép giải phóng ra chậm, 1-2mg mỗi giờ. Một đĩa 2,5mm được cấy vào mắt bị bệnh trong tiểu phẫu thuật cho bệnh nhân ngoại trú. Những nghiên cứu hạn chế trên bệnh nhân HIV dương tính bị viêm võng mạc do CMV cho thấy biện pháp này có hiệu quả khoảng 90% trong phòng ngừa tiến triển bệnh nếu dùng điều trị từ đầu hoặc nếu dùng trên những người mà trước đó điều trị đường tĩnh mạch đã thất bại. Cấy thuốc kéo dài khoảng 4-8 tháng tuỳ theo tốc độ giải phóng thuốc. Có thể xảy ra biến chứng, phổ biến nhất là nhìn mờ, thường chỉ kéo dài 24 tuần sau khi cấy. Các biến chứng khác ít gặp hơn là bong võng mạc, xuất huyết dịch kính và viêm nội mạc mắt thứ phát sau phẫu thuật. Lợi ích rõ ràng của việc không cần điều trị tĩnh mạch có thể bù đắp cho việc dùng tại chỗ và nguy cơ phát triển bệnh ở mắt đối diện, xảy ra ở 67% số bệnh nhân trong một nghiên cứu.

Các interferon của người

Các interferon được điều chế từ các lympho bào bị kích thích và mới đây nhờ kỹ thuật tái tổ hợp DNA. Các chất này có đặc tính chống virus, chống u và điều hoà miễn dịch. Ứng dụng phổ biến nhất là dùng điều trị viêm gan mạn tính do virus viêm gan B, C và D (xem chương 3). Ribavirin kết hợp với interferon thì hiệu quả hơn interferon đơn độc trong điều trị viêm gan C mạn tính. Interferon cũng hiệu quả trong condylom mào gà, cũng như dự phòng nhiễm trùng ở bệnh nhân bị bệnh u hạt mạn tính, và trong điều trị nhiều bệnh ác tính nhưbệnh bạch cầu tế bào tóc, sarcoma Kaposi ở bệnh nhân AIDS, bệnh bạch cầu tế bào ống tuỷ mạn tính, đa u tuỷ, carcinoma tế bào thận, và các bệnh khác, cũng như trong điều trị bệnh xơ cứng rải rác tái phát. Các ứng dụng có thể khác là điều trị một số tác nhân gây bệnh nội bào như bệnh phong, nhiễm mycobacteria không điển hình, bệnh do toxoplasma, bệnh do leishmania. Sau khi ngừng điều trị bệnh hay tái phát nhưng thường đáp ứng nếu dùng thuốc lại. Các tác dụng phụ là hay gặp và gồm bệnh giả cúm có sốt, gai rét, buồn nôn, nôn, đau đầu, đau khớp và đau cơ. Có thể gây ức chế tuỷ xương, nhất là khi điều trị liều cao.

Những rối loạn do các tác nhân vật lý 21

BS. Richard Cohen, BS. Brent R. W. Moelleken
DS. Võ Văn Bình

CÁC RỐI LOẠN DO LẠNH

Các cá thể chịu đựng cái lạnh rất khác nhau. Các yếu tố gia tăng khả năng chấn thương phổi do nhiễm lạnh gồm có tình trạng thực thể chung không tốt, sự không thích ứng khí hậu, tuổi cao, bệnh toàn thân, kém sử dụng oxy cho mô, uống rượu hay các thuốc an dịu. Tốc độ gió cao ("yếu tố ớn lạnh vì gió") làm chấn thương do lạnh ở nhiệt độ thấp càng thêm nặng.

Mày đay do lạnh

Một số người mẫn cảm với lạnh do tính chất gia đình hay do mắc phải và có thể phát ra mày đay thậm chí khi phơi nhiễm rất ít với gió lạnh. Mày đay thường chỉ xuất hiện trên các vùng da bị phơi nhiễm nhưng ở những người mẫn cảm nhiều thì có thể có đáp ứng toàn thân. Ngâm nhúng nước lạnh có thể gây ra các triệu chứng toàn thân nặng kể cả sốc. Nhận biết rối loạn này là rất quan trọng vì nó đã gây chết người khi bơi trong nước lạnh. Mày đay do lạnh có tính chất gia đình, biểu hiện như một cảm giác bỏng trên da xảy ra khoảng 30 phút sau khi phơi nhiễm với lạnh, dường như không phải là bệnh mày đay thật sự. Ở một số bệnh nhân mày đay mắc phải, rối loạn này có thể liên quan đến việc dùng thuốc như griseofulvin hoặc đến các bệnh nhiễm trùng như bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Mày đay do lạnh có thể xảy ra thứ phát do oxyglobulin huyết và có thể liên quan đến hemoglobin niệu lạnh như một biến chứng giang mai. Trong phần lớn các trường hợp mày đay do lạnh mắc phải, nguyên nhân đều chưa rõ. Để chẩn đoán, dùng một khối nước đá áp vào da cẳng tay trong 4 - 5 phút rồi lấy đi và quan sát vùng đó trong 10 phút. Khi da ấm trở lại, một vòng mày đay xuất hiện ở chỗ đó và có thể kèm theo ngứa. Histamin và các chất trung gian khác được giải phóng trong sự đáp ứng mày đay do lạnh tương tự như thấy trong các phản ứng dị ứng. Cyproheptadin 16 - 32 mg/ngày chia làm nhiều liều

là thuốc được chọn chữa mày đay do lạnh. Thuốc thay thế nên là sự kết hợp terbutalin 5 mg, ba lần một ngày, và aminophylin 150 mg ba lần mỗi ngày.

Hiện tượng Raynaud

Xem chương 11, tập I.

HẠ THÂN NHIỆT

Hạ nhiệt toàn thân có thể do phơi nhiễm kéo dài với lạnh hoặc rất lạnh (trong không khí hay nhúng nước). Tình trạng này có thể gặp ở những người khoẻ mạnh khi phơi nhiễm trong lao động hoặc giải trí hoặc ở những nạn nhân bị tai nạn.

Hạ nhiệt toàn thân có thể xuất hiện sau khi phơi nhiễm thậm chí với nhiệt độ mát chứ không phải là lạnh khi cân bằng nội mô biến đổi do suy nhược hay bệnh. Ở khí hậu lạnh hơn người già và người không hoạt động sống trong những ngôi nhà không đủ sưởi ấm đặc biệt dễ nhiễm bệnh. Nghiện rượu cấp tính cũng thường là nguyên nhân dễ gây bệnh. Những bệnh nhân bị bệnh tim mạch hay mạch máu não, chậm phát triển tâm thần, thiếu dinh dưỡng, phù niêm và nhược năng tuyến yên dễ bị hạ nhiệt đột ngột. Dùng các thuốc an dịu và trấn tĩnh cũng là yếu tố góp phần. Đã ghi nhận hạ nhiệt sau phẫu thuật kéo dài với tỉ lệ tử vong tăng cao sau phẫu thuật, nhất là đối với người nhiều tuổi. Dùng những lượng lớn máu bảo quản lạnh (mà chưa hâm lại) có thể gây hạ nhiệt toàn thân.

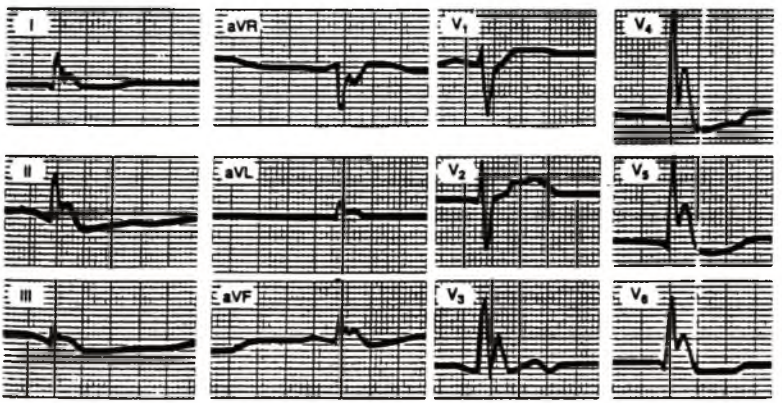
Sinh bệnh học

Hạ nhiệt toàn thân là giảm thiểu nhiệt độ trong sâu cơ thể (ở trực tràng) xuống dưới 35°C. Nó làm giảm các hoạt động sinh lí, giảm tiêu thụ oxy và làm chậm sự tái phân cực cơ tim, giảm dẫn truyền thần kinh ngoại vi, giảm nhu động dạ dày-ruột và hô hấp - cũng như sự cô đặc máu và viêm tuy. Cơ thể tự vệ chống lại sự phơi nhiễm lạnh nhờ co mạch máu bề mặt và tăng sản xuất nhiệt chuyển hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Các biểu hiện sớm của hạ nhiệt không đặc hiệu. Có thể có mệt mỏi, buồn ngủ, ngủ lịm, trạng thái kích thích, lú lẫn và mất sự phối hợp. Nhiệt độ cơ thể bị hạ thấp có lẽ là biểu hiện duy nhất.

Nhiệt độ trong cơ thể trong hạ nhiệt bất ngờ, có thể từ 25 - 35°C. Lấy nhiệt độ ở miệng là vô ích, do đó nhiệt độ ở thực quản và trực tràng là 25°C. Khi nhiệt độ sâu trong cơ thể dưới 35°C, người bệnh có thể mê sảng, buồn ngủ hoặc hôn mê và có thể ngừng thở. Có thể không lấy được huyết áp và nhịp mạch làm cho thầy thuốc tưởng bệnh nhân đã chết. Nhiễm acid chuyển hoá, tăng kali huyết, viêm phổi, viêm tuy, rung thất, hạ glucose huyết hay tăng glucose huyết, bệnh lí đông máu và suy thận có thể xảy ra. Các bất thường nhịp tim trực tiếp liên quan đến hạ nhiệt bên trong cơ thể, có thể là loạn nhịp tim, nhất là trong quá trình làm ấm lại. Cũng có thể có các bất thường trên điện tâm đồ, kể cả sóng J đặc trưng của Osborn - một sóng lên thứ hai ngay sau sóng S được mô tả rõ trong đạo trình II (hình 21-1). Tử vong do hạ nhiệt toàn thân thường là do suy tim hoặc rung thất.



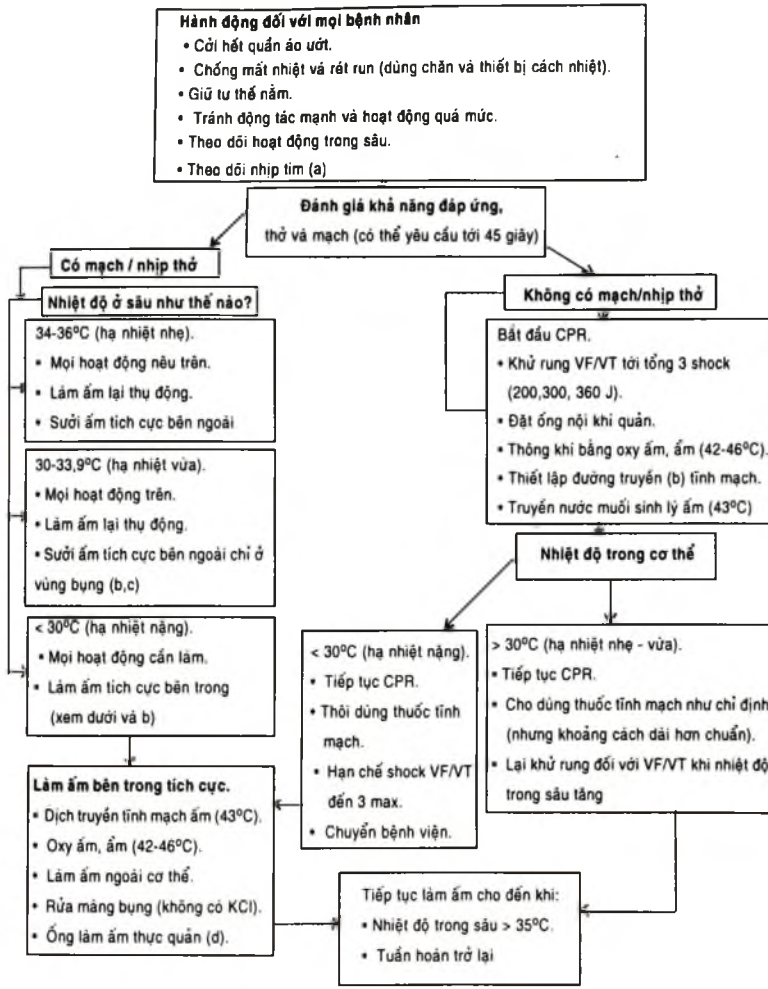
Hình 21-1. Hạ nhiệt. Nhịp thất là 50/phút, không thấy hoạt động tâm nhĩ

Phức hợp QRS hẹp và biến dạng đoạn tận cùng do một sóng chập lìu xảy ra trước khi ghi sóng ST - T; đó là sóng J. khoảng QT dài ra (Courtesy of R Brindis... Gold schlager N Goldman M. J Principles of ClinicalElectrocardiography 13th ed. Appleton & Range 1989

Điều trị (hình 21-2)

Bệnh nhân hạ nhiệt nhẹ (nhiệt độ trực tràng > 33°C) sinh lí bình thường thì thường đáp ứng tốt với giường ủ ấm hoặc sưởi ấm thụ động nhanh chóng bằng cách tắm ấm hoặc bọc ủ ấm và chăn ấm. Giải pháp bảo tồn cũng thường được sử dụng điều trị hạ nhiệt ở người già hoặc suy kiệt bằng dùng chăn điện để giữ ở 37°C.

Bệnh nhân hạ nhiệt vừa hay nặng (nhiệt độ bên trong < 33°C); không có cơ chế run để điều nhiệt và do đó đòi hỏi sưởi ấm tích cực bằng cách chăm sóc hỗ trợ cá nhân. Cần phải hỗ trợ tim mạch đầy đủ, cân bằng acid -base, oxy động mạch và thể tích nội mạch đầy đủ. Trước khi sưởi ấm để giảm thiểu nguy cơ nhồi máu cơ quan và tái hạ nhiệt. Phương pháp và tốc độ sưởi ấm tích cực vẫn còn bàn cãi. Cách điều trị thông thường gồm sự kết hợp các phương pháp ngoại và nội tích cực (xem dưới). Chỉ định sưởi ấm mạnh mẽ chỉ do những người có kinh nghiệm. Một khi đã bắt đầu thì CPR nên tiếp tục cho đến khi bệnh nhân ấm lại ít nhất đến 32°C. Nhu cầu liệu pháp oxy, đặt ống nội khí quản, thông khí có kiểm soát, truyền dịch ấm vào tĩnh mạch và điều trị nhiễm acid chuyển hoá bắt buộc phải theo dõi lâm sàng và xét nghiệm cẩn thận trong quá trình làm ấm nhanh chóng. Các xét nghiệm chủ yếu gồm có công thức máu toàn phần, thời gian prothrombin, thời gian thromboplastin từng phần, các chất điện giải, nitơ urê máu, creatinin huyết thanh, các xét nghiệm chức năng gan, amylase, glucose, pH, các khí trong máu, phân tích nước tiểu và thể tích nước tiểu. Cần theo dõi nhịp tim và mạch máu trung ương, tim hoặc chấn thương hay kích thích lồng ngực (ống thông, cannun, v.v...) nên tránh trừ khi rất cần thiết, bởi vì nguy cơ khởi phát rung thất. Tuy nhiên những bệnh nhân hôn mê hoặc suy hô hấp cần được đặt nội khí quản. Bệnh nhân cần được xem xét xem có chấn thương hoặc tổn thương ngoại vi do lạnh không (ví dụ tê cóng). Theo thường qui thì không dùng kháng sinh và chỉ nên dùng khi được chỉ định (sơ sinh, người già hoặc bệnh nhân có tổn hại về miễn dịch). Nhiệt độ trong sâu (ở thực quản thì tốt hơn là trực tràng) nên được theo dõi thường xuyên trong và sau khi bắt đầu làm ấm vì hạ nhiệt tái phát.



Hình 21-2. Thuật toán điều trị hạ nhiệt

(a): Có thể cần đến điện cực kim qua da. (b): Nhiều chuyên gia nghĩ rằng điều này chỉ nên làm ở bệnh viện. (c): Các phương pháp gồm có các dụng cụ sưởi bằng điện hay bằng than, chai nước nóng, đệm ấm, nguồn phát nhiệt và giường ấm. (d) Các ống làm ấm thực quản được dùng nhiều ở châu Âu (VF, ventricular fibrillation - rung thất; VT, ventricular tachycardia - nhịp nhanh thất; J, joule) (Theo Weinberg AD; *Hypothermia.* Ann Emerg Med 1993;22: 370).

Các phương pháp tích cực làm ấm ngoài. Chăn ấm, không khí làm nóng, dàn phát nhiệt hoặc tắm nóng có thể được dùng để làm ấm ngoài tích cực. Làm ấm bằng cách tắm nóng tốt nhất là thực hiện trong bồn nước ở 40-42°C với tốc độ làm ấm khoảng 1-2°C/giờ. Tuy nhiên dễ dàng hơn là theo dõi bệnh nhân và tiến hành các quy trình chẩn đoán và điều trị khi dùng chăn đã sưởi nóng để làm ấm tích cực. Mặc dù tương đối đơn giản và sẵn có nhưng các phương pháp làm ấm ngoài tích cực có thể gây giãn mạch ngoại vi rõ rệt dễ dẫn đến rung thất và sốc do giảm thể tích máu. Người ta khuyên làm ấm lồng ngực có chọn lọc (bên ngoài) như một biện pháp giảm nguy cơ giãn mạch ngoại vi gây hạ huyết áp.

Các phương pháp tích cực làm ấm trong. Làm ấm trong là rất thiết yếu đối với bệnh nhân hạ nhiệt nặng: làm ấm máu ngoài cơ thể (nối tắt tim-phổi ,tĩnh mạch - tĩnh mạch, hoặc đùi - đùi) là cách điều trị được chọn, nhất là khi có ngừng tim. Có thể thẩm phân phúc mạc nhiều lần với 2 lít dung dịch thẩm phân ấm (43°C) không có kali, trao đổi 10 - 12 phút một lần cho đến khi thân nhiệt trong sâu lên tới khoảng 35°C. Truyền các dịch truyền cần phải hâm lên 43°C trước khi sử dụng. Dùng không khí sưởi ấm và làm ẩm 42°C qua mặt nạ hoặc ống nội khí quản. Tưới nước ấm cho kết tràng hoặc dạ dày-ruột ít giá trị

Tiên lượng

Với chăm sóc sớm hợp lí thì hơn 75% bệnh nhân các mặt khác khoẻ mạnh có thể qua khỏi được chứng hạ nhiệt toàn thân vừa hay nặng. Tiên lượng trực tiếp liên quan đến mức độ nhiễm acid chuyển hoá; nếu pH từ 6,6 trở xuống thì tiên lượng xấu. Nguy cơ viêm phổi hít lớn ở những bệnh nhân hôn mê. Tiện lượng nặng nếu có thêm những nguyên nhân sẵn có hoặc điều trị muộn.

HẠ NHIỆT CHÂN TAY

Các chi bị phơi nhiễm với lạnh sẽ gây co mạch tại chỗ tức thì, sau đó co mạch lan ra toàn thân. Khi nhiệt độ da giảm xuống tới 25°C thì chuyển hoá mô chậm lại song nhu cầu oxy lớn hơn sự cung cấp của tuần hoàn đã chậm lại và vùng da này trở nên xanh tím. Ở 15°C sự chuyển hoá mô giảm rõ rệt và sự tách của oxyhemoglobin cũng giảm, gây ra hồng hào giả có vẻ như da được cung cấp đủ oxy. Ở nhiệt độ này mô bị huỷ hoại, mô chết có lẽ do thiếu

máu cục bộ và huyết khối ở các mạch máu nhỏ hoặc đông lạnh thực sự. Tê cóng không xảy ra chừng nào nhiệt độ chưa xuống tới -4 đến -10°C thậm chí thấp hơn, tuỳ thuộc các yếu tố khác như gió, sự hoạt động, tình mạch ngưng trệ, thiếu dinh dưỡng và bệnh nghẽn động mạch. Di chứng thần kinh như đau, tê, cảm giác kiến bò, tăng tiết mồ hôi, sự nhạy cảm lạnh của chân tay, bất thường về dẫn truyền thần kinh có thể còn kéo dài nhiều năm sau tổn thương do lạnh.

Ngăn ngừa

"Giữ ấm, giữ cử động và giữ khô". Mỗi người cần mặc ấm, mặc khô, nên mặc vài lớp với áo ngoài cản gió. Quần áo, bít tất, giầy ướt phải thay bằng đồ khô. Khi ra chỗ lạnh hoặc có băng giá luôn phải mang thêm bít tất, bao tay và đệm chân. Tránh các tư thế gò bó, quần áo chật chội, chân vướng víu lâu. Cần tập vận động cánh tay, chân, các ngón chân và tay để duy trì tuần hoàn. Tránh chỗ đất ướt, lầy trơn và hứng gió. Tránh thuốc lá và rượu khi có nguy cơ tê cóng.

CƯỚC

Cước là các tổn thương trên da đỏ, ngứa, thường ở tay, chân do phơi nhiễm lạnh mà các mô không thực sự đông lạnh. Cước có thể liên quan với phù hoặc bọng nước và nặng lên do sưởi ấm. Nếu tiếp tục phơi nhiễm, các tổn thương loét hoặc xuất huyết có thể xuất hiện và tiến triển thành sẹo, xơ hoặc teo. Ban đỏ lupus do cước, trên lâm sàng tương tự như cước thông thường, có thể được phân biệt khi kết hợp với các biểu hiện lupus khác hay khi sinh thiết.

Điều trị gồm có nâng cao chỗ bị cước lên một chút và đưa nó vào ấm từ từ trong nhiệt độ của phòng. Không chà xát hoặc xoa bóp chỗ mô tổn thương hoặc chườm nước đá hoặc âm. Bảo vệ vùng bị cước tránh chấn thương và nhiễm khuẩn thứ phát. Nên dùng prazosin mỗi ngày 1 mg để điều trị và ngăn ngừa tái phát.

TÊ CÓNG

Tê cóng là tổn thương mô do đông lạnh. Trong các trường hợp nhẹ chỉ có da và các mô dưới da bị tổn thương; triệu chứng gồm có tê, cắn rứt da và

ngứa. Nếu nặng hơn tê cóng sâu vào các cấu trúc ở sâu hơn và có thể có dị cảm và tê cứng. Tan giá gây nhậy cảm đau và đau rát. Da trắng hay vàng, mất đàn hồi và trở thành bất động. Phù, rộp, hoại tử và hoại thư có thể xuất hiện. MRI với chụp mạch công hưởng từ hoặc chụp nhấp nháy đã được áp dụng để đánh giá mức độ ảnh hưởng trong chứng tê cóng nặng và phân biệt mô sống được và mô không sống được.

Điều trị

A. Điều trị trực tiếp

Điều trị cho bệnh nhân đối với hạ nhiệt toàn thân kết hợp.

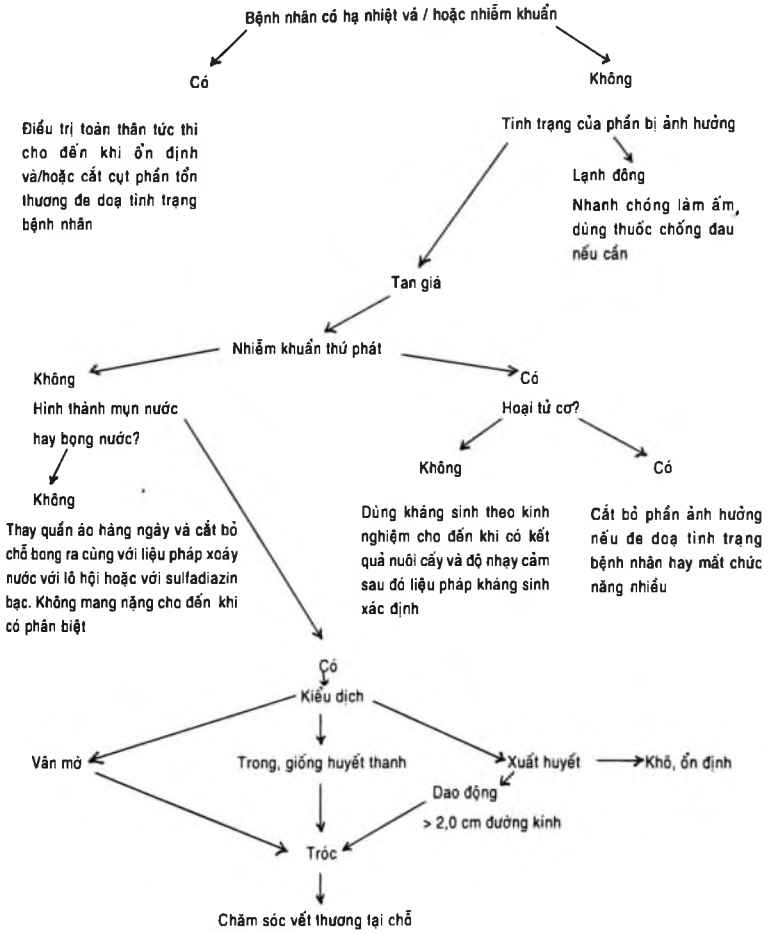
1. Làm ấm lại

Tê cóng bề mặt các chi ở ngoài trời có thể điều trị bằng ép mạnh và lâu bằng bàn tay ấm (không chà xát), bằng cách đặt các ngón tay vào nách và trong trường hợp các ngón chân và gót chân thì cởi giầy, tất, lau khô chân, làm ấm lại và phủ lên bằng bít tất đủ khô hay các thứ quấn bọc khác, bảo vệ chân.

Làm tan giá nhanh ở nhiệt độ hơi cao hơn thân nhiệt có thể làm giảm đáng kể sự hoại tử mô. Nếu có bất kỳ khả năng nào làm lạnh lại thì không nên làm tan giá bộ phận tê cóng, thậm chí nếu chỉ là đi bộ kéo dài trên đôi chân cóng. Hoại tử mô sẽ tăng lên nếu bị lạnh lại. Cách làm ấm tốt nhất là nhúng bộ phận lạnh cóng của cơ thể trong nước ấm dao động từ 40 - 42°C trong ít phút cho đến khi đầu xa của bộ phận đang tan giá đó đỏ rực lên. Nước ở khoảng nhiệt độ này cảm thấy ấm nhưng không nóng đối với bàn tay bình thường. Sấy khô (bằng lò hay hơ lửa) rất khó điều chỉnh,vì vậy không nên áp dụng. Sau khi đã tan giá và bộ phận đó đã trở lại nhiệt độ bình thường (thường là khoảng 30 phút) thì ngừng sưởi ấm ngoài. Nạn nhân và nhân viên cứu hộ cần cẩn thận không làm ấm bằng thể dục hoặc làm tan giá mô đông cóng bằng cách chà xát bằng tuyết hay nước đá.

2. Bảo vệ tại chỗ

Tránh ép hoặc chà xát và chống chỉ định liệu pháp vật lý trong giai đoạn đầu. Cho bệnh nhân nằm nghỉ và nâng cao bộ phận bị ảnh hưởng và để hở ở nhiệt độ phòng. Không quấn quần áo hay băng bó. Dùng kết hợp Ibuprofen, 200 mg, bốn lần mỗi ngày với lô hội để phòng thiếu máu cục bộ da.



Hình 21.3. Qui trình điều trị tê cóng
(Theo Pulla R.J et al: Frosbite: An overview with case presentation. J. Foat Ankle Surg 1994; 33:56)

3. Các biện pháp chống nhiễm khuẩn

Điều rất quan trọng là phải ngăn ngừa nhiễm khuẩn sau khi làm ấm. Bảo vệ da bị rộp tránh các tiếp xúc vật lý. Nhiễm khuẩn tại chỗ có thể được điều trị với nhúng nước xà phòng hoặc povidon - iod. Liệu pháp xoáy nước ở nhiệt độ hơi thấp hơn thân nhiệt hai lần một ngày, trong 15 - 20 phút, trong 3 tuần hay hơn giúp làm sạch da và lọc bỏ các mô bề mặt bị bong da. Nhiễm khuẩn sâu thì cần dùng kháng sinh.

B. Chăm sóc theo dõi

Liệu pháp vật lí nhẹ nhàng, tăng dần để tăng cường tuần hoàn được tiến hành sớm ngay lúc chịu đựng được.

C. Phẫu thuật

Cắt giao cảm vùng sớm (trong vòng 36 - 72 giờ) đã ghi nhận để bảo vệ chống di chứng tê cóng, song giá trị của biện pháp này vẫn còn tranh cãi. Nói chung, nên tránh can thiệp phẫu thuật. Không nên tính đến cắt cụt cho đến khi biết rõ ràng là mô đã chết. Hoại tử mô (thậm chí hình thành vẩy đen) có thể chỉ ở bề mặt và da ở dưới thỉnh thoảng tự liền thậm chí sau nhiều tháng.

Tiên lượng

Hồi phục tê cóng hầu như là hoàn toàn song có thể tăng mẫn cảm với tình trạng khó chịu ở các chi bị tổn thương sau khi lại tái phơi nhiễm lạnh.

HỘI CHỨNG DẦM NƯỚC

(Bàn chân dầm nước hoặc bàn chân nứt nẻ)

Là bàn chân (hay bàn tay) dầm lâu trong nước mát hoặc nước lạnh hoặc bùn thường dưới 10°C. Bộ phận bị tác động trước hết lạnh và mất cảm giác (giai đoạn tiền sung huyết). Chúng trở thành nóng với cảm giác đau, rát bỏng và như bị đâm trong giai đoạn sung huyết và nhợt nhạt hay tím tái, huyết mạch giảm đập trong giai đoạn co mạch (giai đoạn hậu sung huyết): rộp, sưng, đỏ, nóng, bầm máu, chảy máu, hoại tử, tổn thương thần kinh ngoại vi, hoại thư và các biến chứng thứ phát như viêm mạch bạch huyết, viêm mô tế bào và viêm tĩnh mạch huyết khối có thể xảy ra sau đó.

Việc điều trị được thực hiện tốt trong giai đoạn sung huyết phản ứng. Điều trị tức thì gồm có làm khô không khí, tránh cho các chi khỏi chấn thương và nhiễm khuẩn thứ phát và làm ấm dần dần bằng cách tiếp xúc không khí ở nhiệt độ phòng (không có nước đá hay lò sưởi) không xoa bóp và bôi ẩm da hay dầm da vào nước. Cần nằm nghỉ cho đến khi mọi chỗ loét đều khỏi. Nâng cao phần bị ảnh hưởng để giúp rút bớt dịch phù nề và vị trí chịu áp lực (như gót chân) được bảo vệ bằng cái gối.. Điều trị sau đó giống như bệnh Bruerger (xem chương 11, tập I).

CÁC RỐI LOẠN DO NÓNG

Có bốn rối loạn do phơi nhiễm với môi trường quá nóng, xếp theo mức độ nặng tăng dần là ngất do nóng, chuột rút do nóng, kiệt sức do nóng và đột quỵ nóng. Nhiệt độ bên trong ổn định cần có sự cân bằng giữa sinh nhiệt và mất nhiệt. Vùng dưới đồi điều hoà cân bằng đó như khởi phát những biến đổi trong trương lực cơ, trương lực mạch máu và hoạt động của tuyến mồ hôi.

Nguyên nhân

Sự sản xuất và bốc hơi mồ hôi là một cơ chế quan trọng làm mất nhiệt. Sự dẫn truyền (đối lưu) sự chuyển trực tiếp nhiệt từ da ra môi trường xung quanh - cũng diễn ra, song hiệu quả giảm đi khi nhiệt độ xung quanh tăng lên. Sự chuyển nhiệt thụ động từ một vật nóng hơn sang vật lạnh hơn bằng bức xạ chiếm 65% nhiệt mất đi của cơ thể trong các điều kiện bình thường. Mất nhiệt do bức xạ giảm đi khi nhiệt độ môi trường xung quanh tăng lên tới 37,2°C, là điểm mà sự chuyển giao nhiệt đổi hướng. Ở nhiệt độ bình thường, sự bốc hơi chiếm mất khoảng 20% nhiệt mất đi của cơ thể, song ở nhiệt độ cao thì đó lại là cơ chế chính để tiêu nhiệt, khi xảy ra một cách mạnh mẽ, mồ hôi có thể tới 2,5 lít/giờ. Cơ chế này cũng bị hạn chế khi độ ẩm tăng lên.

Các trạng thái sức khoẻ ức chế sản xuất mồ hôi hoặc bốc hơi mồ hôi và làm dễ bị các rối loạn do nóng gồm có béo phì, các bệnh da toàn thân (ban kê), giảm lưu lượng máu ở da, mất nước, thiếu dinh dưỡng, hạ huyết áp và giảm cung lượng tim. Các thuốc làm suy giảm bài tiết mồ hôi là các thuốc kháng cholinergic, kháng histamin, các phenothiazin, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, các chất ức chế monoamin oxydase và các thuốc lợi niệu; giảm lưu lượng máu cho da là do sử dụng các chất làm co thắt mạch máu, các chất phong bế β adrenergic; mất nước là do uống rượu. Các chất ma tuý bất hợp

pháp như phencyclidin, LSD, các amphetamin và cocain có thể gây tăng hoạt động cơ và do đó tăng thân nhiệt. Các hội chứng cai ma tuý có thể cũng có tác dụng giống thế, như gây co giật kéo dài.

Nguy cơ của rối loạn do nóng cũng tăng lên theo tuổi, nhận thức suy giảm, bệnh cùng mắc, sức khoẻ giảm sút và kém thích nghi khí hậu.

Phòng ngừa

Cần đánh giá và theo dõi về mặt y học để xác định những người có nhiều nguy cơ bị các rối loạn do nóng. Cần hướng dẫn cho những người phơi nhiễm với nhiệt biết những triệu chứng và dấu hiệu sớm của rối loạn do nóng. Không nên cho dùng các viên muối mà không có thày thuốc giám sát; có thể cần theo dõi chặt chẽ lượng nước và chất điện giải đưa vào trong các tình huống cần hoạt động trong môi trường nóng. Các sự kiện thể thao cần phải được tổ chức và quản lý,có chú ý đến điều hoà nhiệt. Cần theo dõi chỉ số WBGT (Wet bulb globe temperature - nhiệt độ quả cầu ướt), khuyến khích uống nước, và phải sẵn sàng hỗ trợ y tế ngay lập tức. Công nhân không nên bắt đầu công việc ở môi trường nóng mà chưa thích nghi đầy đủ với khí hậu và nên khuyến khích uống nước luôn.

Các bộ làm mát không khí để bảo hộ đã được sử dụng có kết quả trong công nghiệp để kéo dài thời gian lao động trong môi trường tới 60°C.

Thích nghi được với khí hậu là nhờ tiếp xúc với môi trường nóng một cách có lịch điều chỉnh và bằng cách tăng dần dần thời gian phơi nhiễm cũng như cường độ lao động, cho đến khi cơ thể thích ứng nhờ bắt đầu sản xuất nhiều mồ hôi chứa ít muối ở nhiệt độ chung quanh thấp hơn. Thích nghi với khi hậu là kèm theo tăng thể tích huyết tương, cung lượng tim, thể tích nhát bóp và nhịp tim chậm hơn.

CÁC HỘI CHỨNG ĐẶC HIỆU DO TIẾP XÚC VỚI NÓNG

1. Ngất do nóng

Mất ý thức đột ngột có thể do giãn mạch da có hậu quả là hạ huyết áp toàn thân và hạ huyết áp não. Huyết áp tâm thu thường dưới 100 mmHg và điển hình là có tiền sử hoạt động cơ thể tích cực trong hai giờ hoặc hơn ngay trước lúc ngất. Da mát và ẩm một cách điển hình và mạch yếu.

Việc điều trị gồm có nghỉ ngơi và nằm dựa ở chỗ mát mẻ, uống hoặc truyền dịch nếu cần.

2. Chuột rút do nóng

Mất nước và chất điện giải có thể gây co rút chậm và đau các cơ bám xương ("chuột rút") và thậm chí co rút mạnh kéo dài 1 đến 3 phút, thường là các cơ phải làm nặng. Chuột rút xảy ra do mất muối khi ra mồ hôi mà chỉ bù nước đơn thuần. Da ẩm và mát, các cơ thì căng. Cơ có thể co rúm. Nạn nhân được báo động bằng các dấu hiệu sống ổn định song có thể bị kích động và kêu đau. Nhiệt độ cơ thể có thể vẫn bình thường hoặc hơi tăng. Các nhóm cơ bị ảnh hưởng cứng và nổi cục. Hầu như bao giờ cũng có tiền sử hoạt động mạnh mẽ trước khi các triệu chứng phát tác. Xét nghiệm labo có thể thấy hạ natri huyết thanh và máu cô đặc.

Nên chuyển bệnh nhân sang môi trường mát mẻ và cho uống nước muối sinh lý (4 thìa cafê vào một galon nước)để bù cả muối lẫn nước. Vì hấp thu chậm cho nên không dùng viên muối. Nạn nhân phải nghỉ ngơi 1 đến 3 ngày và tiếp tục ăn chế độ bù muối trước khi trở lại làm việc hoặc hoạt động nặng ở môi trường nóng.

3. Kiệt sức do nóng

Kiệt sức do nóng do hoạt động nặng kéo dài mà thu nhận không đủ muối trong môi trường nóng và được đặc trưng bằng mất nước, mất muối, mất dịch đẳng trương kèm theo các biến đổi tim mạch.

Việc chẩn đoán dựa trên các triệu chứng kéo dài và nhiệt độ lấy ở trực tràng trên 37,8°C, tăng nhịp tim - thường tăng thêm một nửa nhịp bình thường của bệnh nhân - và da ẩm. Cũng có thể có các triệu chứng liên quan đến ngất do nóng hoặc chuột rút do nóng. Bệnh nhân rất khát và yếu, có các triệu chứng thần kinh trung ương như đau đầu, mệt và trong những trường hợp chủ yếu do mất nước có dị cảm, lo âu, giảm thích ứng, hysteria và trong một số trường hợp có loạn thần kinh chức năng. Tăng thông khí thứ phát sau kiệt sức do nóng có thể dẫn tới nhiễm kiềm hô hấp. Kiệt sức do nóng có thể tiến triển tới sốc do nóng nếu ngừng ra mồ hôi.

Việc điều trị gồm có đặt bệnh nhân vào môi trường râm mát và bù nước đầy đủ (1-2 lít trong 2-4 giờ), uống muối nếu có thể. Có thể dùng đường tĩnh mạch dung dịch nước muối sinh lý hoặc dung dịch glucose đẳng trương trong trường hợp nặng hoặc không thích hợp cho uống. Có thể cần đến dung dịch nước muối ưu trương 3% đường tĩnh mạch nếu mất muối nặng. Nên được nghỉ ngơi ít nhất 24 giờ.

4. Đột quỵ nóng

Đột quỵ nóng là một cấp cứu y tế đe doạ tính mạng do suy giảm cơ chế điều hoà nhiệt độ. Đe doạ xảy ra đột quỵ do nóng khi nhiệt độ sâu trong cơ thể (lấy ở trực tràng) lên tới 41°C. Có hai thể: đột quỵ nóng kinh điển xảy ra ở bệnh nhân mà cân bằng nội mô có tổn hại; đột quỵ nóng gắng sức xảy ra ở những người trước vẫn khoẻ mạnh mà phải lao động gắng sức trong môi trường căng thẳng vì nhiệt. Bệnh và thậm chí tử vong có thể do tổn thương não, tim mạch, gan hay thận.

Đặc thù của đột quỵ nóng là rối loạn chức năng não làm suy giảm ý thức, sốt cao, không có mồ hôi. Những người nhiều nguy cơ là những người rất ít tuổi, người già (> 65 tuổi), suy nhược lâu ngày, bệnh nhân đang dùng các thuốc (như thuốc kháng cholinergic, các thuốc kháng histamin, các phenothiazin) gây cản trở cơ chế tiêu nhiệt.

Đột quỵ nóng do gắng sức và các bệnh do gắng sức, kể cả tiêu cơ vân, thường gặp hơn như những biến chứng khi tham gia các hoạt động thể thao căng thẳng vô điều kiện trong các hoạt động điền kinh như chạy marathon và ba môn phối hợp.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các triệu chứng và dấu hiệu

Cơ chế tiêu nhiệt thất bại vì bất kỳ nguyên nhân nào cũng dẫn tới chóng mặt, mệt, dễ xúc cảm, buồn nôn và nôn, tiêu chảy, lú lẫn, sảng, mờ mắt, co giật, truy tim mạch và mất ý thức. Da nóng và lúc đầu lấp xấp mồ hôi, sau đó khô. Mạch mạnh lúc đầu, huyết áp đầu tiên thì tăng nhẹ nhưng sau đó hạ huyết áp. Nhiệt độ ở sâu thường trên 41°C. Khi kiệt sức do nóng có thể tăng thông khí gây ra nhiễm kiềm hô hấp.

Đột quỵ nóng do gắng sức có thể biểu hiện bằng truy tim mạch đột ngột và mất tri giác, sau đó hành vi rối loạn. Có thể không có giảm tiết mồ hôi. Hai mươi lăm phần trăm bệnh nhân đột quỵ nóng có triệu chứng báo trước nhiều phút đến nhiều giờ, gồm có chóng mặt, yếu mệt, buồn nôn, lẫn lộn, mất định hướng, lơ mơ và hành vi rối loạn.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Xét nghiệm labô phát hiện mất nước, tăng bạch cầu. BUN, tăng uric huyết, máu cô, mất cân bằng acid-base (ví dụ nhiễm acid lactic) và giảm kali, calci

và phospho huyết thanh; nước tiểu cô đặc với protein tăng, trụ ống, và myoglobulin niệu. Có thể thấy cả giảm tiểu cầu, tăng thời gian chảy máu và thời gian đông máu, tiêu fibrrin, bệnh đông máu rải rác trong lòng mạch. Tiêu cơ vân và thương tổn cơ tim, gan hay thận có thể được phát hiện bằng tăng creatinkinase, các test chức năng gan, BUN, vô niệu, protein niệu và huyết niệu. Các dấu hiệu trên điện tim có thể gồm các biến đổi ST-T phù hợp với thiếu máu cục bộ cơ tim.

Điều trị

Việc điều trị là nhằm hạ nhanh (trong vòng 1 giờ) nhiệt độ ở sau và kiểm soát các tác động thứ phát. Làm mát bằng bốc hơi nhanh và hiệu quả, dễ thực hiện trong các cơ sở cấp cứu. Bệnh nhân cởi hết quần áo và phun nước (15°C), khắp người trong khi không khí chung quanh đã làm mát được qua cơ thể bệnh nhân bằng quạt to hay các phương tiện tốc độ lớn khác (100 fit/phút). Bệnh nhân nên nằm nghiêng hoặc được đỡ ở tư thế tay chống đầu gối để bề mặt da càng hứng được nhiều gió càng tốt. Các cách khác gồm có sử dụng khăn ướt lạnh kèm với quạt hoặc cồn isopropyl thay cho nước. Nối tắt tim phổi làm mát nhanh song thường không thực dụng.

Ngâm trong nước pha nước đá là cách điều trị ban đầu nay không được ưa chuộng vì dễ gây biến chứng hạ huyết áp và rét run. Tuy nhiên, cần xem xét tới cách này nếu nhiệt độ trong sâu không giảm nhanh trong việc đáp ứng với cách điều trị khác. Cách khác nữa là ngâm cả bàn tay và cẳng tay vào nước lạnh, gói nước đá (khuỷu tay, nách, cổ), và rửa dạ dày bằng nước đá, nhưng các cách này ít tác dụng hơn nhiều so với làm mát bằng bốc hơi.

Nên tiếp tục điều trị cho đến khi nhiệt độ ở trực tràng giảm xuống đến 39°C. Trong đa số các trường hợp nhiệt độ duy trì ổn định song cần được tiếp tục theo dõi trong 24 giờ. Tiêm tĩnh mạch 25 - 50 mg clopromazin lúc bắt đầu và cứ mỗi lần 4 giờ để kiểm soát rét run và các hoạt động khác của cơ bắp liên quan đến tải nhiệt tăng. Các thuốc hạ nhiệt (aspirin, acetaminophen) không có tác dụng với tăng thân nhiệt do môi trường và bị chống chỉ định.

Cần phân biệt cẩn thận sốc giảm thể tích máu và sốc do tim hay cả hai loại sốc cùng xuất hiện. Cần theo dõi áp suất tĩnh mạch trung tâm và áp suất gốc động mạch phổi. Có thể cho dextrose 5% trong nước muối 0,45% (500-1000 ml) mà không có quá tải tuần hoàn nếu có sốc giảm thể tích máu.

Bệnh nhân cũng cần được xem xét suy thận do tiêu cơ vân, hạ kali huyết, loạn nhịp tim, đông máu nội mạch rải rác và suy gan. Hạ kali huyết hay

kèm theo đột quỵ do nóng song có thể không xuất hiện cho đến khi bù nước. Duy trì cấp nước ngoại bào và cân bằng điện giải sẽ giảm được nguy cơ suy thận do tiêu cơ vân. Cung cấp dịch để bảo đảm cung lượng nước tiểu cao (> 50 ml/giờ) dùng manitol (0,25 mg/kg) và kiềm hoá nước tiểu (tiêm bicarbonat tĩnh mạch, 250 ml dung dịch 4%) được khuyến nghị không thấy các corticosteroid có giá trị.

Cần theo dõi cung lượng nước bằng cách đặt ống thông tiểu.

Bởi vì một số bệnh nhân vẫn tiếp tục nhạy cảm với nhiệt độ cao của môi trường trong thời gian dài sau giai đoạn đột quỵ do nóng nên cần tránh tái phơi nhiễm ngay.

BỎNG

Tỉ lệ mới mắc và mức độ nặng nhẹ của các tổn thương bỏng đã giảm cùng với số chết và nằm bệnh viện cấp tính, vì bỏng đã giảm xuống khoảng 50%. Hơn 75% các vụ bỏng chiếm dưới 10% tổng diện tích cơ thể. Cắt lọc tích cực và sớm (từ 24 - 72 giờ sau bỏng), mô bỏng sâu và ghép da - và tăng kiểm soát nhiễm khuẩn - đã góp phần hạ thấp một cách có ý nghĩa tỉ lệ tử vong và giảm thời gian nằm bệnh viện. Song tại Hoa Kỳ ước tính hàng năm có 1.25 triệu vụ bỏng và 51000 trường hợp nằm bệnh viện. Bỏng nặng gây ra các vấn đề ở giai đoạn bắt đầu do tổn thương huyết động học, các tổn thương liên quan như hít phải khói hay gẫy xương, suy giảm và nhiễm khuẩn nhiều cơ quan liên quan. Sau đó các vết thương lên sẹo và co rút thứ phát.

Trên lâm sàng, một vết bỏng lớn, thường quá 15-20% bề mặt cơ thể đặc trưng bằng sốc giảm thể tích máu do tăng mạnh sự rò rỉ mao mạch toàn thân. Gây phù rộng. Đối với bệnh nhân bỏng nặng cần hồi sức bằng dịch, tích cực và có theo dõi, lý tưởng là ở đơn vị chữa bỏng. Trẻ em, người cao tuổi và những người sẵn có bệnh là có nguy cơ đặc biệt dẫn tới nhiều hậu quả.

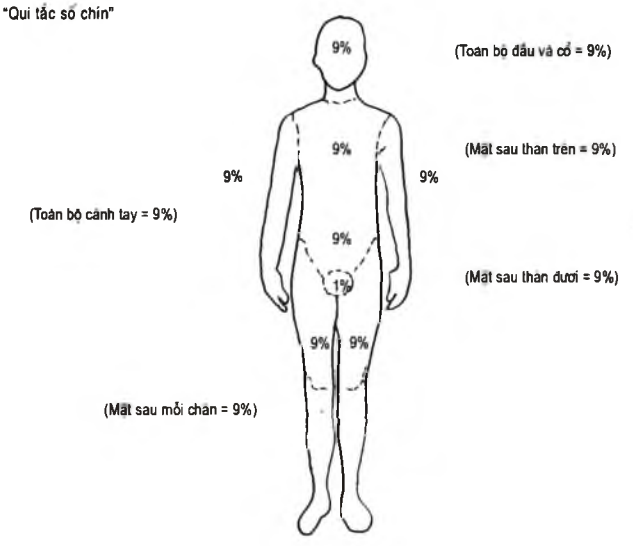
PHÂN LOẠI

Bỏng được xếp theo diện rộng, độ sâu, tuổi người bệnh và bệnh tật hoặc thương tích đi kèm

Diện rộng

"Qui tắc số chín" (hình 21-4) là có ích để đánh giá nhanh diện rộng của vết bỏng. Bảng chi tiết hơn dựa trên tuổi, khi bệnh nhân đến đơn vị chữa bỏng. Vì vậy, điều quan trọng là xem xét toàn thân bệnh nhân sau khi làm sạch hết bẩn để đánh giá chính xác. Chỉ có các vết bỏng độ hai và độ ba được đưa vào tính toán tổng vùng bề mặt bỏng (Total burn surface area - TBSA), bởi vì bỏng độ một thường không phải là tổn thương có ý nghĩa về mặt tiên lượng hay xử trí truyền dịch và chất điện giải. Tuy nhiên, bỏng độ một hay độ hai có thể chuyển thành bỏng sâu hơn nhất là nếu trì hoãn điều trị hoặc có khuẩn lạc vi khuẩn hay bội nhiễm.

Người lớn



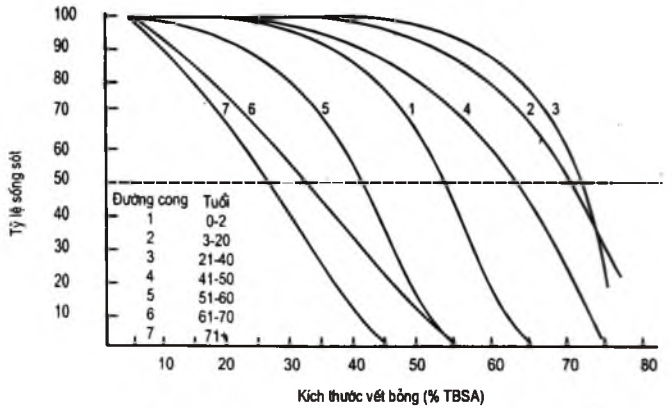
Hình 21-4. Ước tính vùng bề mặt cơ thể khi bỏng

Độ sâu

Đánh giá độ sâu của tổn thương bỏng là việc khó. ***Bỏng độ một*** có thể đỏ hay xám song sẽ cho thấy mao mạch đầy lên rất tốt. Lúc đầu bỏng độ một không rộp. Khi vết thương rộp lên thì đó đã là tổn thương một phần bề dày tới hạ bì, hoặc bỏng độ hai. Khi độ bỏng tiến sâu hơn, thì có mất các phần phụ của da. Lông dễ bị lột hoặc mất, khó thấy tuyến mồ hôi và da có vẻ nhẵn hơn. Khó phân biệt bỏng độ hai và bỏng độ ba và trong cảm giác giả tạo. *Bỏng độ hai* nói chung được điều trị như bỏng toàn bộ bề dày (bỏng độ ba), chích và ghép da sớm hơn bởi vì cần nhiều thời gian để tái lập biểu bì và da đã mỏng và kém chất lượng.

Tuổi của người bệnh

Cũng như bề rộng và độ dâu, tuổi của nạn nhân góp phần quyết định. Thậm chí một vết bỏng tương đối nhỏ ở người già hay trẻ nhỏ cũng có thể gây tử vong, như thấy ở hình 21-5.



Hình 21-5. Sự sống sót của bệnh nhân và kích thước vết bỏng tuỳ thuộc tuổi bệnh nhân (TBSA = Total body surface area - tổng hợp vùng bề mặt cơ thể) Theo Merrell SW et al: Increased survival after major thermal injury. Am J Surg 1987; 154: 623)

Tổn thương hay bệnh kết hợp

Tổn thương thường kèm theo bỏng là hít phải khói (xem chương 8, tập I). Nghi ngờ có tổn thương do hít khói khi thấy lông mũi xém đen, cơ chế bỏng liên quan đến những khoảng hẹp, đờm khạc có than hoặc người không hút thuốc mà mức carboxyhemoglobin vượt quá 5%. Nghi ngờ này khiến thày thuốc sớm đặt nội khí quản trước khi xuất hiện phù đường thở. Các sản phẩm của sự cháy, chứ không phải sức nóng, gây ra tổn thương đường hô hấp dưới. Tổn thương do điện gây ra bỏng cũng có thể làm loạn nhịp tim, cần phải lưu ý ngay. Bỏng nặng có thể có viêm tuy. Sự xuất hiện của tăng amylase huyết, hoặc tăng lipase huyết có thể là dấu hiệu của viêm tuy và sau đó sẽ hình thành giả nang hoặc áp xe. Hoại tử độc biểu bì đôi khi có thể xảy ra sau khi dùng sulfonamid hoặc phenytoin (xem chương 5, tập I). Nếu hoại tử độc biểu bì nặng thì tốt nhất hãy chuyển bệnh nhân đến một đơn vị chuyên trị bỏng và điều trị như tổn thương bỏng nặng. Cần tránh liệu pháp corticoid.

CÁC PHẢN ỨNG TOÀN THÂN ĐỐI VỚI TỔN THƯƠNG BỎNG

Tổn thương bỏng thực sự chỉ là sự kiện khởi đầu của một chuỗi phản ứng viêm mô tại chỗ hoặc toàn thân có hại dẫn tới suy hệ thống nhiều cơ quan ở bệnh nhân bỏng nặng. Tại chỗ thì chất P, serotonin, các prostaglandin E2 và $F_{2\alpha}$, histamin, yếu tố hoạt hoá tiểu cầu, oxid nitric, bradykinin, các leukotrien B4 và D4 có vai trò tăng tính thấm mao mạch, tại chỗ và khởi đầu chuỗi các phản ứng viêm toàn thân. Toàn thân thì các mức interleukin-2 và interleukin-6 tăng lên tỉ lệ với mức độ nặng của tổn thương bỏng, có lẽ như một bộ phận của sự giải phóng lan ra toàn thân của các chất trung gian viêm. Hơn nữa trong 24 giờ đầu sau bỏng nặng, có sự sản xuất yếu tố hoại tử khối u (tumor necrosis factor - TNF) và interferon gamma (IFN-γ) mà chúng sẽ kích thích sản xuất men nitric oxid synthetase trong tế bào gan. Sau 24 giờ thì lipopolisaccharid (LPS) đóng vai trò áp đảo trong việc sản xuất ra nó. Oxid nitric đã được coi là một chất trung gian trong viêm cấp tính. Các cố gắng trên lâm sàng làm thay đổi các yếu tố đó đã đạt được kết quả lẫn lộn.

XỬ TRÍ BAN ĐẦU

Đường thở

Thày thuốc hoặc kỹ thuật viên cấp cứu cần tiến hành như bất kỳ chấn thương nào khác sử dụng những hướng dẫn chuẩn theo Advanced Trauma Life Support (ATLS). Ưu tiên trước hết là thiết lập một đường thở khi nhận ra yêu cầu luôn luôn phải đặt nội khí quản cho bệnh nhân có thể vẫn có vẻ thở bình thường song đang có một tổn thương do hít, sau đó đánh giá tổn thương cột sống cổ và đầu; và cuối cùng, cố định những chỗ gẫy. Hồi sức thể dịch bằng công thức Parkland (xem dưới) cần được thực hiện đồng thời với việc hồi sức ban đầu. Đối với các trường hợp bỏng lớn thì cần xem xét đến việc đặt ống nội khí quản, bất kể vùng nào của cơ thể bị bỏng như đối việc tiến hành hồi sức thể dịch, phù lan toàn thân kể cả các mô mềm của đường thở trên và có khi cả phổi nữa. Chụp X quang lồng ngực lúc đầu là bình thường một cách điển hình song có thể cho thấy hình ảnh của hội chứng suy hô hấp cấp tính trong 24 - 48 giờ tổn thương do hít nặng. Cần dùng oxy bổ sung. Các tổn thương do hít sau đó phải xác định khí máu hàng loạt và nội soi phế quản. Chống chỉ định dùng corticosteroid vì có thể ức chế miễn dịch.

Tiếp cận mạch máu

Tất cả quần áo và đồ trang sức đều phải cởi bỏ và việc khám thực thể cần thiết sẽ được thực hiện để đánh giá mức độ bỏng và các tổn thương kết hợp. Đồng thời với các quy trình nói trên phải tìm cách tiếp cận tĩnh mạch vì nạn nhân bỏng lớn có thể phát triển thành sốc giảm thể tích máu. Nên đặt qua da đường truyền tĩnh mạch lớn (cỡ số 14 hoặc 16) qua chỗ da không bỏng. Tránh đặt đường dưới đòn ở các cơ sở cấp cứu vì nguy cơ tràn khí màng phổi và rách tĩnh mạch dưới đòn khi đặt một đường như thế ở bệnh nhân giảm thể tích. Đường truyền đặt ở đùi cho phép tiếp cận tạm thời tốt trong hồi sức. *Tất cả các đường truyền không ngoại trừ đặt tại cơ sở cấp cứu cần phải thay trong vòng 24 giờ vì nguy cơ cao đặt không tiệt trùng.* Cắt bớt tĩnh mạch hiển đầu xa cũng có lúc cần thiết. Đường động mạch sẽ có ích để theo dõi áp suất động mạch trung bình và rút máu.

HỒI SỨC THỂ DỊCH

Các dung dịch dạng kết tinh

Rò rỉ mao mạch lan toả do tổn thương bỏng vượt quá 25% diện tích bề mặt cơ thể. Lúc đó luôn cần bù một lượng dịch lớn.

Có nhiều hướng dẫn hồi sức thể dịch. **Công thức Parkland** dựa trên việc sử dụng Ringer lactat. Nhu cầu dịch trong 24 giờ đầu tiên ước là 4 ml/kg thể trọng trên phần trăm diện tích bề mặt cơ thể bị bỏng. Bỏng điện sâu và tổn thương do hít đòi hỏi tăng lượng dịch. Mức độ đầy đủ của bù dịch được xác định bằng các thông số lâm sàng, kể cả lượng nước tiểu và tỷ trọng nước tiểu, huyết áp, catheter tĩnh mạch trung ương hoặc nếu cần thì số liệu catheter Swan-Ganz.

Một nửa lượng dịch ước tính được dùng trong 8 giờ đầu. Phần dịch còn lại chia thành hai phần bằng nhau, được dùng trong 16 giờ tiếp đó. Có thể cần đến một lượng dịch cực lớn. Chẳng hạn tổn thương quá 40% tổng diện tích bề mặt cơ thể của một nạn nhân nặng 70 kg có thể cần đến 13 lít trong 24 giờ đầu tiên. 8 giờ đầu tiên thì được tính từ giờ bị tổn thương.

Do có thể góp phần gây suy thận và tử vong, việc sử dụng dung dịch natri ưu trương trong hồi sức bệnh nhân bỏng một khi nghĩ là hợp lí thì nên bỏ và dùng Ringer lactat thông thường.

Các dung dịch keo

Tránh dùng ồ ạt các dung dịch dạng tinh thể cho những bệnh nhân bị tổn thương phổi vì phù phổi rõ rệt có thể xuất hiện ở những bệnh nhân có mao mạch phổi và những áp lực tĩnh mạch trung tâm bình thường. Hơn nữa việc dùng dung dịch keo thông thường (thường dùng cách đây 5 năm), hiện bị coi là đáng nghi ngại trong việc hồi sức bỏng thường qui vì tác động xấu của nó trong chức năng lọc cầu thận và vì có liên quan đến phù phổi.

Theo dõi hồi sức thể dịch

Rất cần thiết phải đặt ống thông Foley để theo dõi lưu lượng nước tiểu. Các thuốc lợi tiểu không có vai trò gì trong giai đoạn này của việc xử trí bệnh nhân trừ khi xảy ra quá tải chất dịch hoặc lợi tiểu bằng manitol được thực hiện trong trường hợp tiêu cơ vân.

Cắt mảng mô hoại tử

Khi dịch phù nề tích luỹ lại thì có thể thiếu máu cục bộ dưới mảng mô hoại tử co thắt ở chi, ở cổ hay thân mình nếu vết bỏng suốt bề dày khoanh lại. Các vết rạch mở mảng mô hoại tử có gây tê có thể cứu mạng sống và tay chân và có thể thực hiện ở phòng cấp cứu hay phòng mổ.

Cắt mạc trong các vết bỏng điện và các thương tổn giập nát kết hợp

Khi có tổn thương do điện cao thế thì hầu như bao giờ cũng xuất hiện hoại tử mô rộng và sâu. Hoại tử mô sâu làm cho mô ở sâu phù nề. Vì các phần mô sâu ở cánh tay và chân được chứa trong dải cân cứng nên phải dùng phẫu thuật cắt mạc để các bộ phận này được mở ra tránh cho mô mềm, mạch máu và thần kinh bị chết thêm.

Các tổn thương do bỏng điện vẫn còn là tổn thương bỏng tàn phá nhất và ít được nhận biết nhất, nên hay phải cắt cụt (thường là do các hội chứng ở bộ phận ít được nhận biết) và suy thận cấp, một phần là do tiêu cơ vân. Nhanh chóng nhận ra mức độ nặng của các vết bỏng điện, mở cân sớm và cắt bỏ có thể giảm bớt tỉ lệ mắc các biến chứng như vậy.

VẾT THƯƠNG BỎNG

Việc điều trị vết thương bỏng dựa trên các nguyên tắc sau:

(1) Bảo vệ tránh khô và chấn thương thêm các vùng bỏng vốn sẽ tái tạo biểu mô một cách tự nhiên sau 7 đến 10 ngày bằng bôi thuốc kháng sinh tại chỗ như bạc sulfadiazin hoặc acetat mafenid. Không cần kháng sinh toàn thân để dự phòng. (2) Nhanh chóng cắt lọc và ghép da vùng bị bỏng sớm ngay trong vòng 24 giờ sau khi tổn thương bỏng hoặc khi huyết động học của bệnh nhân chịu được thủ thuật cắt và ghép. Liệu pháp oxy cao áp cho thấy đã giảm được bề rộng vết bỏng nhưng các báo cáo đều chưa được coi là chính thức và phương thức này chưa được mọi người thừa nhận.

Vết thương bỏng vẫn là cửa mở rất nguy hiểm cho các vi khuẩn cơ hội lọt vào. Việc này được yểm trợ về mặt miễn dịch học bằng chức năng lympho bào T gây độc tế bào đã được cải thiện. Liệu pháp kháng khuẩn được cải thiện thì nấm candida càng dễ gây nhiễm cho vết thương. Chẩn đoán lâm sàng do thầy thuốc có kinh nghiệm có thể thực hiện trước khi chẩn đoán

labo xác định nhiễm candida. Lúc đầu thì các vi khuẩn Gram dương trội hơn, sau đó có thêm các vi khuẩn Gram âm. Nhiễm streptococcus tan huyết β trước đây là tác nhân chủ yếu đối với vết thương bỏng sớm, nay khi các dấu hiệu lâm sàng xuất hiện thì được điều trị sớm bằng penicillin. Phẫu thuật viên theo dõi bắt buộc phải khám hàng ngày vết thương bỏng. Khi còn bất kỳ nghi ngờ nào trên lâm sàng thì phải nuôi cấy định lượng vi khuẩn thâm nhập và phân tích mô học. Việc cắt lọc và ghép sớm sẽ tránh nhiễm khuẩn cho vết thương bỏng và rút ngắn thời gian nằm bệnh viện.

Hiện nay sulfadiazin bạc là thuốc bôi tại chỗ phổ biến nhất. Thuốc không gây đau, dễ bôi và có hiệu quả chống phần lớn pseudomonas. Acetat mafenid ngấm sâu hơn và được chỉ định cho các vết bỏng trên sụn như tai và mũi. Khi dùng dung dịch 10% thì mafenid ức chế men carbonic anhydrase và sinh ra nhiễm acid chuyển hoá. Thuốc cũng làm chậm quá trình tái tạo biểu bì và có thể gây đau, nhưng khi pha loãng thành dung dịch 5% thì tác dụng phụ trên chuyển hoá và đau đều giảm.

Povidon - iod đặc biệt có lợi chống lại nấm candida và cả các vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Tuy nhiên thuốc này ít thâm vào các vết loét hoại tử dễ làm khô bề mặt vết thương và gây đau. Các mức iod cao đáng kể trong máu cũng đã phát hiện trong các bệnh nhân dùng thuốc này.

Làm sạch thường xuyên và kỹ lưỡng các vùng bị bỏng là sự can thiệp quan trọng quyết định trong các đơn vị chữa bỏng. Cắt lọc các vết thương bỏng có thể được hỗ trợ bằng cách bôi men collagenase, cách điều trị này có thể có hiệu quả tương đương hay hiệu quả hơn sulfadiazin bạc dùng đơn độc.

Khép miệng vết thương

Mục đích điều trị sau khi hồi sức thể dịch là khép miệng vết thương. Vết rộp tự nhiên là bao phủ tốt nhất để bảo vệ vết thương tự tái tạo biểu bì trong vòng 7 đến 10 ngày (tức là bỏng độ hai bề mặt). Ở những chỗ rộp vỡ ra thì có thể dùng sulfadiazin bạc, ghép dị chủng lợn (tươi hoặc đông lạnh và khớp), hoặc băng collagen composit (Biobrane) dùng để thay thế da. Các phương pháp này có tính chất tạm thời và không được chỉ định cho các vết bỏng sâu một phần hoặc toàn bề dày hoặc ở những vết bỏng tập trung vi khuẩn hay nhiễm khuẩn nặng. Nếu có thì miếng ghép đồng chủng lấy từ người chết.

Các vết thương không tự lành trong 7 đến 10 ngày (tức là bỏng sâu độ hai hay độ ba) thì điều trị tốt nhất là cắt lọc và ghép tự thân; nếu không thì có

thể tạo hạt và nhiễm khuẩn và tính chất của da ở các vết bỏng có độ dày sâu một phần được tái tạo sẽ chỉ là mép biên vì các lớp chân bì rất mỏng mọc lên. Các tế bào sừng nuôi cấy vẫn chỉ là phương thức thực nghiệm vì thiếu lớp chân bì. Mặc dầu còn tiếp tục nghiên cứu song kết quả lâm sàng rất đáng thất vọng vì đa tái tạo có phẩm chất rất kém. Lợi ích chủ yếu của các tế bào sừng có thể chỉ như là băng bó tạm thời.

HỖ TRỢ BỆNH NHÂN

Bệnh nhân bỏng cần hỗ trợ tích cực. Phải chú ý duy trì nhiệt độ sâu bình thường của cơ thể người bệnh có vết bỏng tới 20% bề mặt cơ thể vì trạng thái tăng chuyển hoá của các vết bỏng càng nặng thêm nếu nhiệt độ dưới bình thường. Tổn thương hô hấp, nhiễm khuẩn và suy đa cơ quan thường xảy ra. Có thể bắt đầu cho ăn đường tiêu hoá một khi tắc ruột trong thời kỳ hồi sức được giải quyết, thường là một ngày sau khi bị tổn thương. Nếu bệnh nhân không chịu đựng được cách cho ăn qua ống thông ít chất bã nên bắt đầu dinh dưỡng toàn bộ ngoài đường tiêu hoá không chậm trễ qua catheter tĩnh mạch trung tâm. Cần tới 4000 đến 6000 kcal/ngày thời kỳ sau bỏng. Nhu cầu chuyển hoá rất lớn. Theo hướng dẫn thì phải cung cấp 2 kcal cho 1 kg thể trọng cộng với 40 kcal cho một phần trăm bề mặt bị bỏng. Nhũ dịch chất béo (Intralipid) tiêm tĩnh mạch có ích trong thời kỳ hồi sức tới suốt thời gian tắc ruột. Tắc ruột có thể do thiếu máu cục bộ mạc treo qua trung gian thromboxan A2. Acid hoá thức ăn qua ống thông có thể giảm sự chuyển vị trí vi khuẩn ở những bệnh nhân nặng và có thể giảm tỷ lệ mắc bệnh nhiễm khuẩn.

Đôi khi, bệnh nhân bỏng có thể bị hội chứng ức chế hô hấp cấp tính hoặc suy hô hấp không đáp ứng với sự hỗ trợ thông khí tối đa. Biện pháp hồi sức tăng cường đôi khi được sử dụng thành công với việc sử dụng hỗ trợ cuộc sống ngoài cơ thể (extracorporeal life support - ECLS), ở bệnh nhi có thể chết do hội chứng suy hô hấp cấp, tổn thương do hít, hoặc viêm phổi thời kỳ sau bỏng.

Ngăn ngừa sẹo lâu dài vẫn là vấn đề đáng sợ ở các bệnh nhân bỏng nặng. Laser xung - màu đang nổi lên như cách điều trị bổ sung cho chế độ tiêm steroid thường dùng, miếng đắp silicon, miếng ép và sửa sẹo. Chưa chứng minh được hiệu quả của nó, tuy nhiên vấn đề còn lại là liệu pháp laser với các mạch máu mới đặc trưng cho vết thương bỏng sớm có ích gì trong sẹo cuối cùng hay không. Vai trò của TGF-β2 ngày càng có ý nghĩa như cytokin trong sự hình thành sẹo phì đại.

Chăm sóc và ghép, nẹp sớm cho vết bỏng và liệu pháp bàn tay là kết quả chăm sóc phối hợp bởi các nhà phẫu thuật tạo hình, phẫu thuật bàn tay chung, điều dưỡng viên, và thầy thuốc nội khoa. Các tiến bộ mới đây trong phẫu thuật tái tạo vết bỏng bao gồm việc sử dụng vi phẫu thuật để thực hiện các vạt cơ, cân da và kéo rộng mô. Tuy nhiên các giải pháp tái tạo phức hợp như chuyển mô tự do liên quan đến tỉ lệ biến chứng cao hơn bình thường khi thực hiện ở bệnh nhân bỏng cấp tính. Trong việc tái tạo muộn các vết bỏng ở đầu và cổ, thỉnh thoảng cũng dùng cách kéo roãng mô thay cho cách ghép da qui ước vì kỹ thuật này cho ra chỗ da giống nhất với da mất đi vì bỏng. Sau khi bỏng nặng ở bàn tay thì chức năng tay có thể được trợ giúp bằng nẹp bàn tay hoặc bằng cố định giữ chặt trục để phòng co rút gấp và dễ dàng ghép da ngay và liệu pháp vật lý bàn tay.

Về mặt dịch tễ học, những bệnh nhân tổn thương nặng do bỏng có thể trở lại tình trạng sức khoẻ chung chỉ hơi thấp hơn bình thường song vẫn còn những vấn đề nghề nghiệp và tâm lí rất đáng kể.

Trên thực nghiệm, các chất chống oxy hoá có thể có vai trò trong hồi sức thể dịch để đề phòng tổn thương mô do các gốc tự do. Người ta vẫn tiếp tục nghiên cứu các kháng thể đơn dòng chống lại các tác nhân gây bệnh và các yếu tố tăng trưởng. Các chất thay thế chất cơ bản da còn tiếp tục triển khai song đang thực nghiệm.

SỐC ĐIỆN

Khả năng tổn thương do điện đe doạ tính mạng có ở mọi nơi dùng điện động lực hay thắp sáng. Số lượng và kiểu của dòng điện, thời gian và khu vực phơi nhiễm và con đường dòng điện đi qua cơ thể sẽ xác định mức độ tổn thương. Nếu dòng điện đi qua tim hoặc thân não thì có thể chết ngay vì rung tâm thất hoặc ngừng thở. Dòng điện đi qua cơ xương có thể gây co giật mạnh đủ làm gẫy xương. Dòng điện xuyên qua thần kinh ngoại vi có thể gây bệnh thần kinh cấp hay muộn. Các tác động muộn có thể là tổn thương dây sống, thần kinh ngoại vi, xương, thận, đường tiêu hoá cũng như đục thuỷ tinh thể.

Dòng điện một chiều ít nguy hiểm hơn nhiều so với dòng điện xoay chiều. Dòng diện xoay chiều cao thế mà tần số (Hertz, Hz) trên giây rất cao có thể ít nguy hiểm hơn dòng điện thế thấp mà số chu kỳ trên giây đồng hồ ít hơn. Với dòng điện xoay chiều 25 - 300 Hz, điện thế thấp (< 220 Volt) dễ gây rung

thất; điện thế cao (> 1000 v) gây suy hô hấp; điện thế trung (220-1000 V) thì gây nên cả hai chứng trên. Dòng điện trong nhà (xoay chiều) hơn 100 mA, 110 volt ở 60 Hz thì nguy hiểm cho tim vì gây rung thất. Tiếp xúc với dòng một chiều thường gây suy tim hơn.

Tổn thương do sét khác với tổn thương do giật điện cao thế ở chỗ sét thì điện thế thường cao hơn, thời gian tiếp xúc ngắn hơn, dễ gây suy tim hơn là gây rung thất, tổn thương thần kinh, sóng gây giật dặc trưng và gây bệnh nhiều cơ quan.

Bỏng do điện có ba loại khác nhau: bỏng chớp (hồ quang), bỏng ngọn lửa (cháy quần áo) và hiệu ứng nhiệt trực tiếp lên mô do dòng điện mà các tổn thương thể này thường có ranh giới rõ, vòng tròn hay bầu dục, màu vàng nâu không đau (bỏng Joule) có phản ứng viêm. Tổn thương đáng kể dưới da có thể kèm theo tổn thương ít ở da, nhất là tiếp xúc điện vùng bề mặt da rộng hơn.

Điện giật có thể gây mất ý thức. Lúc phục hồi thì có thể thấy đau cơ, mệt mỏi đau đầu và kích ứng thần kinh. Các dấu hiệu thực thể thay đổi tuỳ theo hoạt động của dòng điện. Rung thất hoặc suy hô hấp (hoặc cả hai) có thể xuất hiện, bệnh nhân có thể mất ý thức, không thấy mạch, hạ huyết áp, rét và tím tái, không còn thở.

Điện giật có thể là một tai nạn ở thiết bị thường coi là vô hại (như dụng cụ điện dùng trong nhà và thiết bị y tế). Lắp đặt, sử dụng và bảo dưỡng tốt các thiết bị do người được đào tạo sẽ giảm thiểu tai nạn này.

Điều trị

A. Các biện pháp cấp cứu

Nạn nhân phải được tách khỏi dòng điện bằng nhiều cách, song phải bảo vệ người cứu nạn. Tắt nguồn điện, ngắt dây điện bằng một dao cán gỗ khô, tách nguồn điện vào một chỗ thích hợp hoặc cẩn thận kéo bệnh nhân ra bằng vải khô hoặc dây da.

Thực hiện hồi sức tim phổi nếu không thấy thở và không có mạch.

Tổn thương sét đánh. Nạn nhân sét đánh, mà hôn mê kéo dài vài phút đến vài ngày cần hồi sức nhân tạo nhanh chóng và kiên trì. Cần tiếp tục nếu không có bằng chứng lâm sàng của chết não.

B. Các biện pháp ở bệnh viện

Nạn nhân bị sét đánh hay bị điện không ổn định giật cần được nhập viện khi tỉnh lại và quan sát thấy sốc, loạn nhịp, huyết khối, nhồi máu, giãn tim đột ngột, xuất huyết và myoglobin niệu. Các trường hợp tổn thương điện giật cần được khám tìm chấn thương do vật tày, mất nước, bỏng da, tăng huyết áp, stress sau chấn thương, rối loạn acid-base, tổn thương thần kinh. Chỉ định cho nằm bệnh viện gồm có loạn nhịp hoặc biến đổi điện tâm đồ, bỏng rộng, mất ý thức, các triệu chứng tim hay phổi, hoặc bằng chứng tổn thương cơ quan hoặc mô sâu. Cẩn thận thêm khi dòng điện giật đi theo con đường xuyên ngang phổi (bàn tay đến bàn tay hoặc bàn tay đến bàn chân).

Để chống mất nước và myoglobin niệu do bỏng, điện giật (không phải do sét), nên bù nước ồ ạt bằng dung dịch Ringer lactat để lượng nước tiểu đạt được 50 - 100 ml/giờ.

Tiên lượng

Các biến chứng có thể thấy ở hầu hết mọi bộ phận cơ thể, song hay gặp nhất là nhiễm khuẩn, hoại thư phải cắt cụt chi, hoặc rối loạn chức năng thần kinh, tim và tâm thần.

CÁC PHẢN ỨNG BỨC XẠ ION HOÁ

Các tác động của bức xạ ion hoá trên cơ thể đã được phát hiện trong sử dụng trên lâm sàng tia X và các chất có hoạt tính phóng xạ sau khi phơi nhiễm do nghề nghiệp hay do tai nạn và sau khi dùng vũ khí nguyên tử. Mức độ tổn thương do nhiễm tia xạ phụ thuộc vào số lượng tia xạ phát vào cơ thể, tốc độ liều lượng, cơ quan bị phơi nhiễm và loại tia xạ (tia X, neutron, tia gamma, hạt alpha hay beta), thời gian phơi nhiễm dài ngắn, và sự chuyển năng lượng từ sóng hay từ hạt có hoạt tính phóng xạ tới mô phơi nhiễm. Thử nghiệm Chernobyl cho thấy rằng những chỉ số sinh học tốt nhất của liều lượng là thời gian của thời kỳ tiềm tàng không có triệu chứng (đặc biệt là buồn nôn hoặc nôn), mức độ của các triệu chứng sớm, số lượng lympho bào sụt giảm, số lượng và sự phân bố các nhiễm sắc thể lưỡng tâm ở các lympho bào ngoại vi.

Uỷ ban nhà nước về phòng vệ bức xạ đã qui định mức độ phơi nhiễm bức xạ cho phép tối đa đối với người lao động trên 18 tuổi bị phơi nhiễm do nghề

nghiệp là 0,1 rem một tuần trên toàn bộ cơ thể (song không quá 5 rem mỗi năm) và 1,5 rem mỗi tuần cho hai bàn tay. (Để so sánh, chụp X quang lồng ngực thường qui phải chịu từ 0,1-0,2 rem). FDA đã khuyến nghị ngưỡng 1 Gy đối với liều hấp thu qua da do ống soi huỳnh quang y tế.

Tử vong sau phơi nhiễm tia xạ liều chết cấp tính thường do suy giảm khả năng tạo huyết, tổn thương niêm mạc dạ dày ruột, tổn thương hệ thần kinh trung ương, tổn thương mạch máu lan toả hoặc nhiễm khuẩn thứ phát. Hội chứng tia xạ cấp tính có thể nổi trội bằng các biểu hiện ở hệ thần kinh trung ương, dạ dày ruột và huyết học phụ thuộc vào liều và mức độ sống sót.

Áp dụng lên toàn bộ cơ thể một lần từ 400 đến 600 cGy tia X hoặc tia gamma có thể gây tử vong trong vòng 60 ngày; tử vong thường do xuất huyết, thiếu máu và nhiễm khuẩn thứ phát sau khi tổn thương hệ tạo máu. Các mức 1000 đến 3000 cGy cho toàn bộ cơ thể sẽ huỷ hoại niêm mạc dạ dày ruột, điều này dẫn tới nhiễm độc máu và tử vong trong vòng 2 tuần. Liều chiếu toàn thân trên 3000 cGy sẽ gây tổn thương mạch máu lan rộng, chán ăn do não, sốc tăng huyết áp và tử vong trong vòng 48 giờ.

Theo thuật ngữ bức xạ, rad là một đơn vị liều hấp thu và rem là đơn vị mỗi liều chiếu vào mô cơ thể, theo hiệu ứng sinh học ước tính của nó. Roentgen (R) là liều lượng tia xạ chiếu vào cơ thể. Đối với tia X hoặc tia gamma thì rem, rad và Roentgen thực tế là như nhau. Với bức xạ hạt từ các chất liệu có hoạt tính phóng xạ, thì các thuật ngữ này rất khác nhau (ví dụ với neutron 1 rad tương đương 10 rem). Theo thuật ngữ quốc tế (SI) thì rad được thay thế bằng gray (Gy) và 1 rad tương đương 0,01 Gy = 1 cGy. Trong SI thay thế rem bằng Sievert (Sv) và 1 rem tương đương 0,01 Sv.

TÁC ĐỘNG CẤP TÍNH (TỨC THÌ) CỦA BỨC XẠ ION HOÁ TRÊN CÁC MÔ BÌNH THƯỜNG.

Biểu hiện lâm sàng

A. Tổn thương da và niêm mạc

Chiếu xạ có thể gây ban đỏ, rụng lông tóc, phá huỷ móng tay và tiêu biểu bì.

B. Tổn thương các cấu trúc ở sâu

1. Các mô của hệ tạo huyết

Tổn thương tuỷ xương có thể làm giảm sản xuất các yếu tố tạo thành máu. Các lympho bào là nhạy cảm nhất,sau đó đến các bạch cầu đa nhân còn các hồng cầu ít nhạy cảm hơn cả. Tổn thương các cơ quan tạo máu có thể biến thiên từ ức chế tạm thời một hay nhiều yếu tố của máu cho đến phá huỷ toàn bộ.

2. Hệ tim mạch

Viêm ngoại tâm mạc có tràn dịch hay viêm ngoại tâm mạc co thắt có thể xảy ra sau nhiều tháng thậm chí nhiều năm. Viêm cơ tim ít gặp hơn. Các mạch máu nhỏ hơn (mao mạch hoặc tiểu động mạch) dễ bị tổn thương hơn các mạch máu lớn.

3. Các tác động trên cơ quan sinh sản

Ở nam giới, những liều đơn, nhỏ của tia xạ (200-300 cGy) gây tạm thời bất sản tinh trùng, và những liều cao hơn (600-800 cGy) có thể gây vô sinh vĩnh viễn. Ở phụ nữ, liều duy nhất 200 cGy có thể tạm ngưng kinh nguyệt và 500-800 cGy có thể triệt sản vĩnh viễn. Chiếu tia vừa và nặng cho phôi trong tử cung sẽ gây tổn thương thai nhi (ví dụ chậm phát triển tâm thần) hoặc thai chết và sảy thai.

4. Đường hô hấp

Những liều tia xạ cao hoặc liều vừa nhưng nhắc lại nhiều lần có thể gây viêm phổi, thường muộn sau nhiều tuần hay nhiều tháng.

5. Miệng hầu, thực quản và dạ dày

Viêm phù niêm mạc và nuốt thức ăn, đau có thể xuất hiện nhiều giờ hay nhiều ngày sau khi chiếu xạ. Có thể tạm thời ức chế tiết dịch vị (đôi khi ức chế vĩnh viễn) khi liều tia xạ cao.

6. Ruột

Những liều lớn tia xạ có thể gây viêm hay loét

7. Các tuyến nội tiết và nội tạng

Điều trị bằng tia xạ có thể gây viêm gan hay viêm thận muộn. Tuyến giáp, tuyến yên, tuyến tuy, tuyến thượng thận và bàng quang đều tương đối bền vững với các liều tia xạ thấp hay vừa; các tuyến cận giáp lại đặc biệt bền vững.

8. Hệ thần kinh

Não và tuỷ sống nhạy cảm hơn nhiều khi phơi nhiễm cấp tính so với thần kinh ngoại vi.

C. Phản ứng toàn thân (Bệnh do tia xạ)

Các cơ chế cơ bản của bệnh do tia xạ chưa được biết rõ. Chán ăn, buồn nôn, nôn, yếu mệt, kiệt sức, uể oải và một số trường hợp nằm bẹp, đều có thể xảy ra riêng lẻ hay kết hợp; sau đó có thể mất nước, thiếu máu và nhiễm khuẩn. Bệnh do tia xạ do liệu pháp tia X hay xảy ra ít nhất khi dùng liều cao trên những vùng rộng ở bụng, ít hơn khi chiếu qua ngực và hiếm khi xảy ra khi chiếu tia trên chân tay.

Phòng ngừa

Người mang nguồn phát xạ có thể giảm thiểu sự phơi nhiễm với tia xạ nhờ hiểu biết tầm quan trọng của thời gian, khoảng cách và thiết bị che chắn. Những khu vực đặt máy X quang và vật liệu hạt nhân phải được che chắn đủ. Thiết bị X quang cần được kiểm tra định kỳ về độ tin cậy phát xạ và cần dùng các thiết bị lọc hợp lí. Nếu khả thi thì nên che chắn các tuyến sinh dục, nhất là người trẻ. Khám qua soi huỳnh quang nên thực hiện càng nhanh càng tốt, phối hợp tối ưu các đặc trưng chùm tia và việc lọc tia, còn kích thước chùm tia thì cần giữ ở mức tối thiểu cần thiết cho xét nghiệm. Cần phải có quần áo bảo hộ đặc biệt để tránh nhiễm đồng vị phóng xạ. Khi có sự cố nhiễm do tai nạn, phải cởi bỏ hết quần áo và có thể tắm kỹ bằng xà phòng và nước. Sau đó nên kiểm tra cẩn thận bằng dụng cụ (bộ đếm Geiger) để khoanh lại tia xạ ion hoá.

Điều trị cấp cứu các nạn nhân tai nạn tia xạ

Sự nở rộ thiết bị phóng xạ và các nhà máy năng lượng nguyên tử cùng với sự gia tăng vận chuyển vật liệu có hoạt tính phóng xạ khiến các bệnh viện cần có kế hoạch xử trí các bệnh nhân phơi nhiễm một cách tình cờ với tia xạ ion hoá hoặc nhiễm đồng vị phóng xạ. Kế hoạch gồm chăm sóc cấp cứu hiệu quả và chuẩn bị cho nạn nhân và vật liệu với nguy cơ lây nhiễm phóng xạ ít nhất cho nhân viên và trang thiết bị.

Điều trị

Thành công của việc điều trị các tác động tia xạ tại chỗ phụ thuộc vào bề rộng, mức độ và vị trí mô bị tổn thương. Phơi nhiễm đồng vị phóng xạ hay

hạt phóng xạ cần được khử nhiễm tại những khu vực giới hạn được thiết kế. Đối với nhiều chất đồng vị phóng xạ, người ta chỉ định dùng các chelat, phong bế hoặc liệu pháp pha loãng (xem NCRP N° 65, phần tham khảo ở dưới). Điều trị các phản ứng toàn thân là điều trị triệu chứng và điều trị hỗ trợ. Nên uống Odansetron, 8 mg hai hoặc ba lần mỗi ngày trong trường hợp buồn nôn và nôn. Các thuốc thay thế là clopromazin 25-50 mg tiêm bắp thịt sâu cứ 4-6 giờ một lần nếu cần hoặc 10-25 mg uống 4-6 giờ một lần nếu cần; và dimenhydrinat 50-100 mg, hoặc perphenazin 4-8 mg 1 giờ trước và 1, 4 giờ sau khi dùng liệu pháp tia xạ. Những thực phẩm đơn giản, hợp khẩu vị và hỗ trợ cảm xúc, đều có ích.

Khi liều tia xạ đủ gây tổn thương niêm mạc dạ dày ruột, tuỷ xương và các mô quan trọng khác thì y tế điều trị và điều dưỡng tốt có thể cứu sống nạn nhân. Truyền máu và tiểu cầu, ghép tuỷ xương, các kháng sinh, duy trì thể dịch và chất điện giải và các biện pháp hỗ trợ khác đều có thể có ích. Các yếu tố tăng trưởng tạo máu tái tổ hợp (filgrastim và sargramostim hoặc molgramostim) đã có công hiệu tăng nhanh hồi phục hệ tạo máu. Nên xem xét việc ghép tuỷ xương sau khi toàn thân bị chiếu 500-800 cGy.

CÁC TÁC ĐỘNG MẠN TÍNH (MUỘN) CỦA CÁC LIỀU QUÁ CAO BỨC XẠ ION HOÁ

Sẹo, teo và giãn mao mạch ở da, đục thuỷ tinh thể, hội chứng khô mắt, bệnh võng mạc, bệnh thần kinh tuỷ, tổn thương não bộ, viêm nội động mạch tắc nghẽn, viêm động mạch vành, viêm ngoại tâm mạc, thiểu năng tuyến giáp, xơ hoá phổi, viêm gan, tắc ruột và viêm thận được biết đã xảy ra sau khi đã phơi nhiễm các liều cao. Bệnh bướu tân tạo, kể cả bệnh bạch cầu, tăng lên ở những người phơi nhiễm tia xạ quá cao. Phơi nhiễm radon liều cao hơn làm tăng nguy cơ ung thư phổi. Tăng tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp ở bệnh nhân đã nhiễm tia xạ hoặc xạ trị tuyến ức, tăng lên và tỉ lệ mắc carcinom tế bào nền của da sau liệu pháp tia xạ cũng tăng lên. Giai đoạn tiềm ẩn giữa liệu pháp tia xạ và khi phát triển ung thư có thể lâu tới 30 năm hoặc hơn. Chiếu xạ trước khi đẻ có thể tăng nguy cơ ung thư cho trẻ.

Tật đầu nhỏ và các bất thường bẩm sinh khác có thể xảy ra ở trẻ em đã phơi nhiễm trong tử cung, nhất là ở thời kỳ đầu có thai. Chưa quan sát thấy sinh ung thư với liều phơi nhiễm thấp (< 10 rem) ở người lớn.

Tuy nhiên, vì có những khác biệt liên quan đến tuổi tác về độ nhạy cảm với tia xạ nên đã quan sát thấy khả năng gây carcinoma sau khi trẻ em phơi nhiễm tia xạ (ví dụ Chernobyl vàung thư tuyến giáp trẻ em) .

ĐUỐI NƯỚC

Đuối nước là nguyên nhân thứ năm dẫn đầu tử vong do tai nạn tại Hoa Kỳ. Con số tử vong do chết đuối chắc chắn đã giảm đi một cách có ý nghĩa nếu các chương trình phòng ngừa đầy đủ và hướng dẫn sơ cứu được thực hiện.

Ngạt thở vì đuối thường là do hít phải nước song cũng có thể do tắc nghẽn đường thở vì co thắt thanh quản khi nạn nhân há miệng dưới nước. Khoảng 10% nạn nhân co thắt thanh quản sau ngụm nước đầu tiên và chưa từng hít nước vào ("chết đuối khô"). Một chuỗi nhanh các sự kiện sau khi dìm xuống nước - giảm oxy huyết, co thắt thanh quản, hít phải nước, tuần hoàn không hiệu quả, tổn thương não và chết não - có thể xảy ra trong vòng 5-10 phút. Chuỗi này có thể xuất hiện trong thời gian dài hơn nếu nạn nhân, nhất là trẻ em bị dìm vào nước rất lạnh hoặc nếu nạn nhân đã uống nhiều barbiturat. Bị dìm trong nước lạnh cũng có thể làm cho thân nhiệt sâu của nạn nhân tụt nhanh, do đó hạ nhiệt toàn thân và chết có thể xảy ra trước khi chết đuối thực sự.

Tác động ban đầu là thiếu oxy do sự khuyếch tán kém của các tiểu phế nang được thông khí, nối tắt trong phổi và giảm ý thức tuân thủ. *Yêu cầu đầu tiên của việc cấp cứu là hồi sức tim phổi ngay.*

Một loạt các tình huống hoặc các sự kiện ban đầu có thể diễn ra trước gần lúc đuối và phải lưu ý đến khi xử trí (1) dùng rượu và các thuốc khác (yếu tố tham gia trong khoảng 25% các trường hợp chết đuối của người lớn) (2) quá mệt nhọc (3) tăng thông khí cố ý (4) bệnh xảy đến đột ngột (như động kinh, nhồi máu cơ tim), (5) tổn thương đầu hay cột sống lúc lặn, (6) bị các con vật thuỷ sinh độc đốt, (7) bệnh do giảm áp lực xảy ra khi lặn sâu dưới nước.

Khám lần đầu tiên, bệnh nhân vừa bị đuối có thể có một loạt các biểu hiện lâm sàng. Ý thức tự nhiên trở lại ở những người khoẻ mạnh về các mặt khác khi bị chìm ở nước rất ngắn. Nhiều bệnh nhân đáp ứng nhanh chóng thông khí tức thì. Nhiều bệnh nhân khác vừa bị đuối mức độ nặng hơn có thể suy hô hấp rõ rệt, phù phổi, sốc, bệnh não không oxy, phù não và ngừng tim. Một vài bệnh nhân tưởng là không có triệu chứng khi hồi phục, nhưng tình trạng xấu hơn và chết do suy hô hấp cấp chỉ trong vòng 12-24 giờ sau.

Biểu hiện lâm sàng

A. Các dấu hiệu và triệu chứng

Bệnh nhân có thể mất ý thức hay chỉ ý thức lơ mơ hoặc tỉnh nhưng hoảng hốt, bồn chồn, kêu đau đầu hoặc đau ngực, thường có nôn. Khám có thể thấy tím tái, giật cơ, khó thở, thở nhanh và khò khè. Bọt hồng ở mồm và mũi chỉ ra có phù phổi. Các biểu hiện tim mạch có thể gồm có nhịp tim nhanh, loạn nhịp, hạ huyết áp, ngừng tim, sốc tuần hoàn. Có thể có hạ thân nhiệt.

B. Các dấu hiệu cận lâm sàng

Phan tích nước tiểu cho thấy protein niệu, hemoglobin niệu và aceton niệu. Thường tăng bạch cầu. PaO_2 thường giảm, còn $PaCO_2$ thì lúc tăng lúc giảm. pH máu giảm do nhiễm acid chuyển hoá. X quang lồng ngực có thể thấy viêm phổi hay phù phổi.

Phòng ngừa

Tránh uống rượu khi bơi lội hay đi thuyền giải trí, giám sát chặt chẽ trẻ chập chững, sớm dạy bơi cho trẻ và nên có các phao cứu sinh cá nhân khi đi thuyền. Các hồ bơi đều cần được rào lại.

Điều trị

A. Sơ cứu

Có biện pháp tức thì chống giảm oxy ngay nơi xảy ra tai nạn - có phương tiện thông khí hiệu quả, cấp oxy, hỗ trợ tuần hoàn - là điều tiên quyết để cứu sống và sự hồi phục hoàn toàn. Luôn phải tính đến khả năng hạ thân nhiệt và tổn thương đốt sống cổ.

1. Tiến hành hồi sức tim phổi theo tiêu chuẩn, bắt đầu nếu mất mạch và mất thở.

2. Đừng mất thì giờ để cố tháo nước từ phổi nạn nhân bị thường biện pháp này vô ích. Thao tác Heimlich (ép dưới cơ hoành) chỉ nên dùng khi ngờ có tắc đường thở do dị vật. Nếu có chấn thương cổ thì phải bất động cột sống cổ.

3. Không được ngừng hỗ trợ sống cơ bản khi thấy bệnh nhân có vẻ "hết hi vọng" cho đến khi thân nhiệt ở sâu lên được 32°C. Hồi phục hoàn toàn được ghi nhận sau khi đã hồi sức kéo dài cho bệnh nhân hạ thân nhiệt.

B. Chăm sóc ở bệnh viện

Theo dõi cẩn thận người bệnh; theo dõi liên tục chức năng tim phổi, xác định hàng loạt các khí trong máu động mạch, pH và các chất điện giải và cần đo lượng nước tiểu. Phù phổi có thể không xuất hiện trong 24 giờ.

1. Bảo đảm thông khí và cấp oxy tối ưu

Mối nguy thiếu oxy còn tồn tại ngay cả ở bệnh nhân đã được cảnh báo, có ý thức và có vẻ như đang thở bình thường. Phải cung cấp oxy tức thì ở nồng độ cao nhất có được.

Cần đặt nội khí quản và thông khí cơ học đối với bệnh nhân không duy trì được đường thở thông suốt hoặc pH và khí trong máu bình thường. Đặt ống thông mũi-dạ dày sẽ cho phép loại bỏ nước đã nuốt phải và ngăn ngừa hít vào. Nếu nạn nhân không thở tự nhiên thì phải đặt nội khí quản. Phải duy trì bão hoà oxy 90% trở lên. Áp lực đường thở dương liên tục (continuous positive airway pressure - CPAP) là biện pháp hiệu quả nhất để giải quyết tình trạng thiếu oxy ở bệnh nhân tự thở được và đường thở thông suốt. Áp lực dương cuối thì thở ra (positive end - expiratory pressure - PEEP) cũng có tác dụng điều trị thiểu năng phổi. Thông khí hỗ trợ có thể cần thiết khi phù phổi, suy hô hấp, hít sặc, viêm phổi hoặc tổn thương nặng hệ thần kinh trung ương. Khám thực thể và X quang phổi hàng loạt cần thực hiện để phát hiện viêm phổi, xẹp phổi và phù phổi có thể. Co thắt phế quản do vật hít phải có thể cần đến việc sử dụng các chất giãn phế quản. Chỉ dùng các thuốc kháng sinh khi có bằng chứng lâm sàng nhiễm khuẩn chứ không nhằm dự phòng.

2. Hỗ trợ tim mạch

Có thể theo dõi áp suất tĩnh mạch trung tâm (hoặc tốt hơn, là áp suất mao động mạch phổi) như một hướng dẫn để xác định xem có cần bù dịch mạch máu và các thuốc tăng áp hoặc thuốc lợi niệu không. Nếu cung lượng tim vẫn tiếp tục thấp sau khi đã đạt được đầy đủ thể tích nội mạch thì cần cho các thuốc tăng huyết áp. Nếu không, thì dùng liệu pháp chuẩn chống phù phổi do nguyên nhân tim hoặc không.

3. Điều chỉnh pH máu và các bất thường về điện giải

Nhiễm acid chuyển hoá thấy ở 70% nạn nhân vừa bị đuối nước, song vấn đề này không quan trọng nhiều và được điều chỉnh nhờ thông khí và cung cấp oxy đầy đủ. Mặc dù còn đang tranh luận nhưng đã khuyến nghị dùng bicarbonat (1 meq/kg) đối với bệnh nhân hôn mê (xem chương 4).

4. Tổn thương não

Một số nạn nhân vừa bị đuối nước có thể tiến triển đến tổn thương hệ thần kinh trung ương không hồi phục, mặc dầu bề ngoài tưởng đã điều trị đầy đủ chứng giảm oxy máu và sốc. Tăng thông khí nhẹ để đạt $PaCO_2$ xấp xỉ 30 mmHg được khuyến nghị để hạ áp lực nội sọ.

5. Hạ thân nhiệt

Đo và xử trí thích hợp thân nhiệt ở sâu (xem Hạ thân nhiệt, ở trên).

Diễn biến và tiên lượng

Nạn nhân vừa bị đuối nước bị giảm oxy huyết kéo dài thì cần giữ lại bệnh viện để theo dõi chặt chẽ 2-3 ngày sau khi ngừng tất cả các biện pháp hỗ trợ và phát hiện lâm sàng và labo đều đã ổn định. Các biến chứng còn lại sau khi thoát chết đuối có thể gồm có suy giảm trí tuệ, rối loạn co giật và bệnh tim phổi.

CÁC RỐI LOẠN KHÁC DO CÁC TÁC NHÂN VẬT LÝ

BỆNH DO GIẢM ÁP VÀ BỆNH RỐI LOẠN ÁP SUẤT

Bệnh do giảm áp và các rối loạn khác liên quan đến sự thay đổi nhanh chóng áp suất của môi trường là những tác hại nghề nghiệp đối với phi công và thợ lặn làm các việc thăm dò dưới nước sâu, tìm kiếm, cứu nạn hoặc xây dựng. Những năm gần đây, môn thể thao lặn với bình dưỡng khí đã khiến những người tham gia môn thể thao này chịu tác hại của bệnh do giảm áp.

Ở độ sâu không lớn, áp suất tăng mạnh (ví dụ ở 30 mét khoảng 100 feet áp suất gấp 4 lần ở mặt nước, nén các khí hô hấp vào máu và vào các mô khác. Khi lên tới độ sâu hơn 9 mét) các khí đã hoà tan vào máu và các mô khác sẽ thoát ra vì áp suất bên ngoài giảm đi. Sự thể hiện các triệu chứng phụ thuộc vào độ sâu và thời gian dìm dưới nước; mức độ gắng sức của cơ thể; tuổi tác, cân nặng, điều kiện thể lực của người lặn, và tốc độ ngoi lên. Kích thước và số lượng bọt khí (đáng chú ý là nitơ) thoát ra từ mô phụ thuộc vào độ chênh lệch giữa áp suất khí quyển và áp suất riêng phần của chất khí hoà tan trong các mô. Sự thoát các bọt khí và (đặc biệt) vị trí thoát ra của chúng quyết định các triệu chứng.

Bệnh do giảm áp cũng xuất hiện ở phi công khi bay lên nhanh từ mức mặt biển lên các độ cao khi không có phương tiện bảo vệ áp lực thích hợp. Người thợ lặn biển sâu và lặn bình khí có thể dễ bị nghẽn mạch khí nếu chuyến máy bay được dự định quá sớm (trong khoảng vài giờ sau khi lặn).

Các biểu hiện lâm sàng gồm có hình thành bọt khí trong bệnh do giảm áp các khớp nối, não hay phổi, nghẽn khí động mạch (não, phổi), chấn thương do khí áp ở tai, xoang, và hoại tử xương do rối loạn khí áp.

Các yếu tố thiên hướng là thể đục, chấn thương béo phì, mất nước, uống nhiều rượu, giảm oxy máu, một số thuốc (các thuốc ngủ, kháng histamin) và lạnh. Các di chứng đã được nói đến là liệt nửa người, rối loạn chức năng thần kinh và tổn thương xương. Hen, tràn khí màng phổi, nghiệm pháp chức năng phổi cho kết quả thấp, nang phổi hay chấn thương lồng ngực thì có thể phải cấm lặn.

Các triệu chứng bệnh do giảm áp cấp tính xảy ra trong vòng 30 phút ở một nửa số trường hợp và hầu như không biến đổi trong vòng 6 giờ. Các triệu chứng biến đổi nhiều là đau (đau nhiều ở các khớp), đau đầu, lú lẫn, ban ngứa, rối loạn thị giác, buồn nôn, nôn, mất thính lực, yếu hay liệt, chóng mặt hay choáng váng, khó thở, dị cảm, mất ngôn ngữ và hôn mê.

Bệnh do giảm áp ở phổi biểu hiện đau màng phổi dưới ức với cảm giác rát bỏng, ho, khó thở.

Nhận biết sớm và điều trị ngay là điều cực kỳ quan trọng. Chỉ định dùng oxy liên tục là một biện pháp sơ cứu dù cho có tím tái hay không. Có thể cho dùng aspirin để giảm đau nhưng phải rất cẩn thận với thuốc ngủ vì nó có thể che lấp sự đáp ứng của người bệnh với giảm áp. Cần thiết phải nhanh chóng chuyển người bệnh đến một sơ sở điều trị để khôi phục lại, cho oxy cao áp, bù nước điều trị thiếu hụt huyết tương và các biện pháp hỗ trợ, chẳng những làm giảm triệu chứng mà còn ngăn ngừa các tổn hại lâu dài. Tuy nhiên nên điều trị các triệu chứng giảm áp bất cứ khi nào - thậm chí tới hai tuần sau chấn thương bởi vì vẫn còn có thể làm giảm nhẹ hoàn toàn các triệu chứng. Người thày thuốc phải làm quen với trung tâm sức nén gần nhất. Cơ quan y tế công cộng địa phương hoặc cơ sở đường thuỷ gần nhất cần phải được cung cấp thông tin như thế. Mạng lưới báo động quốc gia cho thợ lặn (National Divers Alert Net Work-DAN) sẽ trợ giúp việc xử trí các tai nạn lặn.

SAY NÚI

Thiếu thời gian cần thiết để thích nghi khí hậu, tăng hoạt động thể lực và những mức độ sức khoẻ thay đổi có thể là nguyên nhân của các rối loạn cấp tính, bán cấp và mạn tính sinh ra do thiếu oxy ở các độ cao trên 2000m (6560 feet). Có sự khác biệt rõ ràng giữa các cá nhân vè sức chịu đựng thiếu oxy. Những bệnh nhân bị bệnh tế bào hình liềm có nguy cơ cao bị các cơn đau do giảm oxy huyết do độ cao.

Say núi cấp tính

Mức độ của say núi cấp tính tương quan với độ cao và tốc độ đi lên. Các biểu hiện đầu tiên là đau đầu (là triệu chứng nặng nhất và kéo dài nhất), uể oải, buồn ngủ, chóng mặt, rét run, buồn nôn và nôn, bợt mặt khó thở và tim tái. Sau đó bừng đỏ mặt, dễ kích thích, khó tập trung, chóng mặt, ù tai, rối loạn thị lực, rối loạn thính lực, chán ăn, mất ngủ, tăng khó thở và yếu khi gắng sức, tăng đau đầu (do phù não), hồi hộp, nhịp tim nhanh, thở kiểu Cheyne-Stokes và sút cân. Những biểu hiện nặng hơn gồm phù phổi và bệnh não (xem ở dưới). Tăng thông khí định kỳ chủ động có thể làm giảm các triệu chứng. Trong đa số các trường hợp, các triệu chứng hết đi sau 24 - 48 giờ nhưng trong một số trường hợp, nếu các triệu chứng dai dẳng hoặc nặng thì bệnh nhân phải trở lại độ cao thấp hơn. Cách điều trị dứt điểm là đưa xuống thấp tức thì, và phải xử trí nếu có giảm ý thức, thất điều hoặc phù phổi. Các triệu chứng cấp tính sẽ giảm khi cho thở oxy 2-3 lit/phút. Chừng nào các triệu chứng còn dai dẳng thì nên dùng acetazolamid cứ 8 giờ một lần 250 mg, hoặc dexamethazon lúc đầu cứ 4 mg mỗi 6 giờ; có thể dùng cùng nhau trong các trường hợp nặng. Buồng cao áp xách tay có thể giảm triệu chứng trong một thời gian ngắn hạn chế.

Các biện pháp ngăn ngừa là cho đi lên chậm - 300 mét (984 feet) mỗi ngày, nghỉ ngơi và ngủ đủ hôm trước khi đi, ăn ít hơn, tránh rượu, thuốc lá và các hoạt động không cần thiết trong cuộc đi. Đẻ dự phòng, dùng acetazolamid 125 - 250 mg cứ 12 giờ một lần, bắt đầu ngày hôm trước khi lên cao, và tiếp tục 48-72 giờ ở trên cao. Thuốc thay thế dexamethason, cứ 12 giờ dùng 4 mg bắt đầu leo núi, tiếp tục trong 3 ngày ở độ cao hơn và sau giảm dần trong 5 ngày.

Phù phổi cấp ở độ cao

Biến chứng nặng thường xảy ra ở độ cao trên 3000m (9840 feet). Các triệu chứng sớm của phù phổi có thể xuất hiện trong vòng 6 - 36 giờ sau khi tới được vùng cao - ho khan không ngớt, hơi thở ngắn không tỉ lệ với gắng sức, đau đầu, giảm hoạt động thể lực, mệt, khó thở khi nghỉ và tức vùng dưới ức.

Sau đó thở khò khè, khó thở khi nằm và nôn máu có thể xảy ra. Nhận ra được các triệu chứng sớm thì bệnh nhân có thể xuống thấp trước khi phù phổi mất khả năng xảy ra, tuy nhiên nên tránh gắng sức mạnh. Sớm xuống thấp thậm chí 500 hay 1000 mét có thể cải thiện các triệu chứng. Các dấu hiệu thực thể gồm có tiếng ran, nhịp tim nhanh, sốt nhẹ, nhịp thở nhanh, tím tái, thở kéo dài, ran và ran ngáy. Bệnh nhân lú lẫn và thậm chí hôn mê, toàn cảnh lâm sàng có thể giống viêm phổi nặng. Số lượng bạch cầu thường tăng nhẹ song tốc độ huyết trầm thường bình thường. Các dấu hiệu X quang thay đổi từ thâm nhiễm lỗ chỗ ở một phổi cho đến dày đặc nốt hai bên hoặc nhất thời nổi rõ các động mạch phổi. Có thể xuất hiện các biến đổi tạm thời và không đặc hiệu trên điện tim, đôi khi thấy tâm thất phải căng. Áp lực động mạch phổi tăng, trong khi áp lực mao mạch phổi bình thường.

Việc điều trị phải luôn được tiến hành trong điều kiện hiện trường, gồm có nghỉ ngơi tư thế - Fowler (đầu nâng cao) và dùng oxy 100%, 6-8 lít/phút qua mặt nạ trong 15-30 phút. *Nhất thiết phải cho hạ độ cao ngay*. Tái tăng áp trong túi tăng áp xách tay sẽ tạm thời giảm các triệu chứng nếu không thể xuống nhanh hoặc xuống ngay. Để bảo tồn oxy thì có thể dùng lưu lượng thấp (2-4 lít/phút) trong 24 - 48 giờ, sau đó cho đến khi nạn nhân hồi phục hoặc có thể được đưa xuống độ cao thấp hơn. Điều trị hội chứng truy hô hấp cấp (xem chương 8, tập I) có thể cần thiết đối với một số bệnh nhân phù phổi kéo dài. Nifedipin 10mg ngậm dưới lưỡi hoặc 20mg uống loại giải phóng chậm, được dùng ngay, sau đó dùng 20mg loại tác dụng kéo dài, cứ 6 giờ một lần, có thể giảm các triệu chứng. Dexamethason cứ 6 giờ dùng 4 mg được khuyến nghị dùng nếu có các triệu chứng thuộc hệ thần kinh trung ương. Nếu ngờ say núi cấp tính thì nên cho acetazolamid 250 mg, cứ 8 giờ một lần. Nếu có viêm phổi nhiễm khuẩn thì nên cho liệu pháp kháng sinh thích hợp.

Các biện pháp phòng ngừa gồm có giáo dục cho những người sẽ leo núi về các khả năng có thể phù phổi nặng, chuẩn bị điều kiện thể lực tối ưu trước chuyến đi, lên dần dần để thích nghi và nghỉ ngơi, không hoạt động gì 1-2 ngày sau khi đến được độ cao. Nếu có các triệu chứng hô hấp thì phải nhanh chóng chăm sóc y tế bằng cách nghỉ ngơi và tăng lưu lượng oxy để có thể

ngăn ngừa phù phổi thực sự. Những người có tiền sử phù phổi khi lên cao thì nên vào bệnh viện nếu có thể để theo dõi tiếp tục. Cũng có thể xảy ra nghẽn mạch phổi và viêm phế quản ở độ cao. Người leo núi ở độ cao trên 3000 mét (9843 feet) hay cao hơn cần mang theo thiết bị cung cấp oxy trong vài ngày. Những người có bệnh tim hay phổi đã có triệu chứng thì cần tránh độ cao.

Bệnh não cấp tính ở độ cao

Bệnh não ở độ cao dường như là một sự phát triển các triệu chứng thần kinh trung ương của say núi cấp tính (xem ở trên). Nó thường xuất hiện ở độ cao trên 2500 mét (8250 feet) và thường gặp hơn ở những người chưa thích nghi. Các biểu hiện lâm sàng phần lớn do thiếu oxy và phù não. Đau đầu nặng, lú lẫn, thất điều thân, loạng choạng, mất tập trung, buồn nôn và nôn, co giật có thể tiến triển đến lú lẫn hôn mê. Phù gai thị võ xuất huyết võng mạc có thể thấy ở khoảng 50% bệnh nhân.

Sớm nhận biết các triệu chứng của bệnh não là hết sức cần thiết. Nên dùng oxy (2-4 lit/phút) qua mặt nạ. Sau đó nên dùng dexamethason 4-8 mg cứ 6 giờ một lần. Nếu xuống thấp nhanh thì thường hồi phục nhanh và hoàn toàn.

Say núi bán cấp

Chứng này hay xảy ra nhất ở những người chưa thích nghi và ở độ cao 4500 mét (14765feet). Các triệu chứng có thể do thiếu oxy hệ thần kinh trung ương không tăng thông khí phế nang kết hợp thì giống như song kéo dài hơn và nặng hơn những triệu chứng say núi cấp tinh. Có thêm các vấn đề mất nước, khô da và ngứa. Hematocrit có thể tăng và có thể có bằng chứng điện tâm đồ và X quang cho thấy phì đại thất phải. Việc điều trị gồm có nghỉ ngơi, thở oxy và trở lại cao độ thấp.

Say núi mạn tính

(Bệnh Monge)

Là tình trạng thiếu oxy mạn tính ít gặp, thấy ở những cư dân của các cộng đồng ở độ cao mà mất khả năng thích nghi với môi trường đó. Bệnh khó phân biệt trên lâm sàng với bệnh phổi mạn tính và được đặc trưng bằng chứng ngủ gà, ức chế tâm thần, thiếu oxy huyết, tim tái, ngón tay hình chuỳ, hemoglobin > 22 g/dl, đa hồng cầu (hematocrit thường > 75%), các dấu

hiệu suy thất phải, bằng chứng điện tâm đồ lệch trục phải và phì đại nhĩ và thất phải, X quang cho thấy tim phải to và mạch máu phổi trung tâm nổi. X quang không thấy bệnh của cấu trúc phổi. Các test chức năng phổi thường là giảm thông khí phế nang và PCO_2 tăng song không phát hiện được có khiếm khuyết về chuyển vận oxy. Đáp ứng hô hấp đối với CO_2 giảm đi. Hầu như tất cả các bất thường cuối cùng sẽ mất đi khi bệnh nhân trở lại mực nước biển.

TÁC ĐỘNG Y HỌC CỦA VIỆC ĐI MÁY BAY VÀ SỰ LỰA CHỌN CỦA BỆNH NHÂN ĐỂ ĐI MÁY BAY

Việc quyết định có nên cho một bệnh nhân đi máy bay hay không, là không chỉ phụ thuộc vào bản chất và mức độ nặng nhẹ của bệnh mà còn vào các yếu tố như thời gian bay, lên độ cao bao nhiêu, chịu sức nén thế nào; việc cung cấp oxy và các thiết bị y học đầy đủ đến đâu, có thầy thuốc và điều dưỡng viên được đào tạo hay không và các vấn đề lưu ý đặc biệt khác. Hàng không Hoa Kỳ không cho phép sử dụng các bình oxy cá nhân, song phần lớn các đường bay chính sẽ cung cấp oxy theo yêu cầu viết tay của thầy thuốc, của hành khách. Mỗi nhà vận chuyển đều phải kiểm tra chủ trương, lượng chuyên chở và các chi tiết khác. Rất ít xảy ra các sự cố hay biến chứng y học trong vận tải hàng không hiện đại; trừ phi có một số chống chỉ định đặc hiệu vận chuyển bằng đường không hiện nay là phương tiện tốt nhất cho sự đi chuyển bệnh nhân. Sự cố y học dễ xảy ra nhất được biết là thiếu oxy. Các cấp cứu hay gặp nhất khi bay là về tim mạch, ngất, tâm thần kinh và bụng. Hội Hàng không Hoa Kỳ định nghĩa một hành khách không thể cho đi máy bay là "người đang bị một bất toàn về thể chất hoặc tâm thần và, những người vì sự bất toàn đó hoặc vì tác động của chuyến bay lên sự bất toàn đó mà không thể tự chăm sóc, có thể nguy hiểm đến sức khoẻ và sự an toàn của người đó hoặc hành khách khác và nhân viên hàng không; hoặc có thể gây khó chịu hoặc lo lắng cho hành khách khác".

Mọi đường hàng không thương mại đều muốn tư vấn về y tế để giúp nhân viên của họ trong việc quyết định về việc vận chuyển các hành khách có các triệu chứng đáng lưu ý về bệnh tật hay chấn thương. Các thầy thuốc có thể liên lạc với người tư vấn y học đó bằng cách gọi điện hay viết thư cho bộ phận y tế của đường bay lớn.

Bệnh tim mạch

A. Mất bù tim

Những bệnh nhân suy tim sung huyết không được đi máy bay cho đến khi được bù nhờ điều trị hợp lí hoặc trừ phi họ được đi trên máy bay trang bị phương tiện tạo áp suất oxy 100% đủ trong toàn bộ chuyến bay.

B. Các bệnh van tim hoặc tim còn bù khác

Bệnh nhân không được bay trên 2400-2800 mét (7874 - 9187 feet trừ phi máy bay được trang bị phương tiện tạo áp suất và cho thở oxy ở độ cao 2400 mét (7874 feet) hoặc cao hơn

C. Nhồi máu cơ tim cấp, thời kỳ phục hồi và không triệu chứng

Ít nhất cần phải hồi phục 6 tuần thậm chí với bệnh nhân không triệu chứng nếu chuyến bay đã được dự tính. Bệnh nhân động mạch vành có tăng huyết áp nặng hoặc tăng huyết áp chưa được kiểm soát tốt hoặc lạc vị tâm thất không được bay. Những bệnh nhân ngoại trú, ổn định và có bù có thể chịu đựng tốt chuyến bay. Cần sẵn sàng oxy.

D. Đau thắt ngực

Không cho những bệnh nhân đau ngực mới phát nặng hoặc chưa ổn định đi máy bay. Trong các trường hợp đau thắt ngực nhẹ hay vừa có thể cho đi máy bay, nhất là máy bay có trang bị tạo áp suất. Cần sẵn sàng oxy.

E. Huyết khối tĩnh mạch sâu

Bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch sâu không được đi máy bay cho đến khi liệu pháp chống đông máu đã ổn định và không có bằng chứng của các biến chứng phổi. Các chuyến bay dài làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sâu và gây bệnh nghẽn mạch. Ngăn ngừa gồm có tránh rượu và thuốc lá, dùng aspirin liều thấp, bít tất hỗ trợ, thể dục chân và đi bộ trong lúc bay.

Bệnh hô hấp

A. Các rối loạn mũi hầu

Dị ứng mũi và nhiễm khuẩn tạo điều kiện dễ dàng phát triển bệnh viêm tai do áp lực khí. Nhai kẹo cao su, thuốc chống ngạt mũi (pseudo ephedrin giải phóng định giờ, viên nang 120 mg 30 phút trước khi khởi hành), điều trị kháng nhiễm khuẩn thích hợp và tránh ngủ lúc hạ xuống có thể ngăn ngừa viêm tai do áp lực khi (barotitis) (xem chấn thương khí áp, chương 7, tập I).

B. Hen

Bệnh nhân hen nhẹ có thể đi máy bay không có gì khó khăn. Bệnh nhân ở tình trạng hen không nên đi máy bay.

C. Nang phổi bẩm sinh

Bệnh nhân không nên đi máy bay cho đến khi thầy thuốc xử trí xong.

D. Lao

Bệnh nhân bị lao đang hoạt động, lây nhiễm hoặc tràn khí màng phổi thì không nên đi máy bay.

E. Các rối loạn hô hấp khác

Khó thở khi nghỉ ngơi bị chống chỉ định bay. Mức độ thiếu oxy máu và tăng anhydrid carbonic cần được đánh giá, và xem xét dung tích sống.

Thiếu máu

Bệnh nhân thiếu máu nặng (hemoglobin < 8,5 g/dl hoặc số lượng hồng cầu < 3 triệu /µl) không được đi máy bay cho đến khi hemoglobin đã tăng đến mức hợp lí. Nếu hemoglobin dưới 8 - 9 g/dl thì cần chuẩn bị sẵn oxy. Bệnh nhân bị bệnh tế bào hình liềm tỏ ra đặc biệt dễ bị rối loạn khi đi máy bay.

Đái tháo đường

Bệnh nhân tiểu đường mà không cần dùng insulin hoặc có thể chỉ dùng insulin mang theo mình trong chuyến bay thì có thể bay an toàn. Tiểu đường "dao động" mà đang chịu những đợt hạ đường huyết thì cần được kiểm soát tối ưu trước khi bay và nên mang đường hay kẹo theo phòng khi xuất hiện phản ứng hạ đường huyết. Điều chỉnh lịch dùng insulin cần được thảo luận trước khi bay qua các múi giờ.

Bệnh nhân có các vấn đề phẫu thuật

Bệnh nhân đang hồi phục sau phẫu thuật ngực và bụng không nên đi máy bay cho đến 10 ngày (sau phẫu thuật bụng), đến 21 ngày (sau phẫu thuật ngực) và sau đó chỉ bay khi đã lành vết mổ và không phải dẫn lưu.

Mở thông đại tràng có thể cho phép bệnh nhân đi máy bay miễn là không có mùi và các túi mở thông đại tràng đã được trút sạch trước khi bay.

Bệnh nhân thoát vị to, không đỡ bằng băng treo hoặc bó thì không cho bay ở máy bay không trang bị tăng áp lực vì tăng nguy hiểm nghẹt ruột thoát vị.

Các trường hợp sau phẫu thuật hoặc sau chấn thương mắt cần có ca bin áp lực và liệu pháp oxy để tránh tổn thương võng mạc do thiếu oxy và bọt khí trong mắt.

Rối loạn tâm thần

Bệnh nhân loạn thần nặng, kích động hoặc loạn trí không được phép bay trên đường bay theo lịch ngay cả khi có thầy thuốc đi kèm.

Bệnh nhân hoảng loạn hay sợ hãi có thể cho đi máy bay nếu đã uống an dịu và trấn tĩnh trước và trong khi bay.

Bệnh say xe

Bệnh nhân dễ bị bệnh say xe có thể được dùng thuốc an dịu hoặc kháng histamin (như dimenhydrinat 50 mg, 4-6 giờ một lần, prometazin 25 mg, 6 giờ một lần hoặc meclizin 25-50 mg mỗi 24 giờ, trước và trong lúc bay. Ăn nhẹ và thức ăn dễ tiêu trước và trong khi bay có thể giảm buồn nôn và nôn.

Có thai

Thai phụ có thể được phép đi máy bay trong vòng 8 tháng đầu mang thai trừ khi có tiền sử sẩy thai hay đẻ non liên tiếp. Tháng thứ 9 không nên cho đi máy bay, nếu cần đi thì cần có sự cho phép của thầy thuốc. Trẻ nhỏ dưới 1 tuần tuổi không nên cho bay lên độ cao quá hoặc bay đường dài.

Ngộ độc 22

Bs. Kent R. Olson
Ths. Nguyễn Văn Bàng

ĐÁNH GIÁ SƠ BỘ BỆNH NHÂN NGỘ ĐỘC HOẶC DÙNG THUỐC QUÁ LIỀU

Bệnh nhân dùng thuốc quá liều hay ngộ độc, ban đầu có thể không có triệu chứng lâm sàng hoặc biểu hiện mức độ nhiễm độc khác nhau. Bệnh nhân có thể đã tiếp xúc hoặc uống phải chất độc với liều chết trước đó, nhưng chưa có biểu hiện trên lâm sàng. Trước một bệnh nhân ngộ độc, điều quan trọng phải luôn luôn luôn ghi nhớ là: (1) Nhanh chóng đánh giá mức độ nguy hiểm; (2) Tiến hành loại bỏ chất độc ra khỏi đường tiêu hoá để ngăn ngừa hấp thu. (3) Theo dõi bệnh nhân trong khoảng thời gian thích hợp.

Đánh giá mức độ nguy hiểm

Nếu độc chất đã xác định thì có thể đánh giá được mức độ nguy hiểm bằng cách tham khảo trong sách hoặc từ các thông tin trên máy vi tính (như trong mục lục chất độc) hoặc gọi điện thoại tới Trung tâm chống độc địa phương. Việc đánh giá mức độ ngộ độc thường dựa vào lượng chất độc hoặc liều lượng thuốc dùng (tính bằng mg/kg trọng lượng cơ thể), khoảng thời gian từ khi uống thuốc, các triệu chứng lâm sàng, các bệnh gan, thận, hô hấp và bệnh tim trước đó và đôi khi là nồng độ độc chất hoặc thuốc ở trong huyết thanh. Cần nhớ rằng tiền sử do gia đình hoặc bệnh nhân cung cấp là không đầy đủ hoặc không đáng tin cậy.

Nhà máy sản xuất hoặc các chi nhánh đại diện tại địa phương có thể cung cấp thông tin liên quan tới các thành phần của độc chất qua điện thoại. Việc liên hệ có thể tiến hành trực tiếp hoặc qua Trung tâm chống độc địa phương.

Loại bỏ độc chất khỏi đường tiêu hoá

Việc lựa chọn cách loại bỏ độc chất khỏi đường tiêu hoá tuỳ thuộc vào độc chất và hoàn cảnh cụ thể (xem chi tiết ở phần dưới).

Theo dõi bệnh nhân

Đối với bệnh nhân không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ cần theo dõi ít nhất 4-6 giờ. Theo dõi dài hơn được áp dụng nếu chất độc ở dưới dạng chậm giải phóng hoặc được biết là làm chậm nhu động ruột hoặc nếu đã nhiễm chất độc với khởi phát các triệu chứng muộn (như acetaminophen, colchicin hoặc nấm gây độc gan). Sau đó bệnh nhân có thể về nếu không có triệu chứng và đã được loại bỏ hoàn toàn chất độc ra khỏi dạ dày. Trước khi ra viện, bệnh nhân cần được khám tâm thần để đánh giá nguy cơ tự tử. Tự tử ở phụ nữ trẻ có nhiều khả năng là có thai không mong muốn hoặc bị lạm dụng tình dục.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Ở những bệnh nhân có triệu chứng, việc điều trị các biến chứng đe doạ đến tính mạng cần ưu tiên cấp cứu trước việc chẩn đoán xác định. Những bệnh nhân có các triệu chứng nhẹ cũng có thể tiến triển xấu đi rất nhanh. Chính vì thế những trường hợp có nguy cơ cần theo dõi ở khoa cấp cứu. Những biến chứng sau đây có thể xảy ra, tuỳ thuộc vào loại ngộ độc.

HÔN MÊ

Đánh giá và biến chứng

Hôn mê hay gặp do uống liều lớn các thuốc kháng histamin, barbiturat, benzodiazepin, ethanol, thuốc phiện, phenothiazin hoặc thuốc chống trầm cảm ba vòng. Nguyên nhân gây tử vong phổ biến nhất ở bệnh nhân hôn mê là suy hô hấp. Suy hô hấp có thể xảy ra đột ngột. Hít phải dịch dạ dày cũng có thể xảy ra, đặc biệt ở những nạn nhân hôn mê sâu hoặc co giật. Thiếu oxy, giảm thông khí có thể gây hoặc thúc đẩy loạn nhịp tim và co giật. Bởi vậy, việc đảm bảo đường thở và thông khí hỗ trợ là biện pháp quan trọng nhất cho bất cứ bệnh nhân ngộ độc nào.

Điều trị

A. Xử trí cấp cứu

Xử trí cấp cứu ban đầu của hôn mê cần theo các nguyên tắc dễ nhớ ABCD: A là đường thở, B là hô hấp, C là tuần hoàn và D là dùng thuốc (dextrose, thiamin, naloxon hoặc flumazenil) (bảng 22-1).

1. Đường thở

Cần đảm bảo đường thở thông suốt bằng tư thế bệnh nhân, hút, lắp mũi nhân tạo, hoặc đường thở miệng họng. Nếu bệnh nhân hôn mê sâu hoặc mất phản xạ ho khạc đờm, cần đặt nội khí quản. Những can thiệp bảo vệ đường thở này là không cần thiết nếu bệnh nhân bị ngộ độc thuốc phiện hay benzodiazepin mà đáp ứng nhanh với naloxon đường tĩnh mạch hoặc flumazenil (xem phần dưới).

2. Hô hấp

Cần đánh giá đặc tính và độ sâu của nhịp thở trên lâm sàng. Nếu cần thiết có thể dùng thông khí hỗ trợ như dùng mask có van hoặc thở máy, cần cung cấp thêm oxy cho bệnh nhân. Phân áp CO_2 trong máu động mạch là hữu ích trong việc xác định sự thông khí đầy đủ. Phân áp O_2 trong máu động mạch có thể cho biết tình trạng thiếu oxy do ngừng thở, do co thắt phế quản, do hít vào phổi hoặc phù phổi không do tim. Đo nồng độ oxy huyết là không đáng tin cậy ở những bệnh nhân methemoglobin máu hoặc ngộ độc carbon monoxid.

3. Tuần hoàn

Tiến hành theo dõi mạch, huyết áp và ước tính lượng máu tới các tổ chức bằng cách tính lượng nước tiểu, các dấu hiệu trên da, pH máu động mạch. Đặt một đường truyền tĩnh mạch và lấy máu để làm công thức máu toàn phần, glucose, điện giải, creatinin, xét nghiệm về gan và xét nghiệm độc chất nếu có thể.

4. Dùng thuốc

a. Dextrose và thiamin: Trừ trường hợp điều trị kịp thời nếu không hạ đường huyết nặng có thể gây tổn thương não không hồi phục. Bởi vậy trừ trường hợp có sẵn xét nghiệm đường máu tại giường và cho phép loại trừ hạ đường huyết, thì tất cả các trường hợp hôn mê hay co giật cần tiêm tĩnh mạch ngay 50 - 100 ml dextrose 50%. Bởi vì ở những bệnh nhân nghiện rượu hoặc suy dinh dưỡng nặng khả năng dự trữ thiamin kém cần dùng thiamin 100 mg tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong vòng 2-3 phút.

b. Các thuốc đối kháng với thuốc ngủ: Naloxon 0,4-2mg đường tĩnh mạch có thể dùng cho hôn mê và ức chế hô hấp do thuốc phiện. Nếu nghi ngờ do dùng thuốc phiện quá liều, có thể dùng thêm tới 5-10 mg naloxon để

đối kháng với thuốc phiện. Thận trọng: Naloxon có thời gian hoạt động ngắn hơn nhiều so với hầu hết các thuốc phiện (chỉ khoảng 2-3 giờ). Vì thế có thể dùng nhắc lại và theo dõi liên tục ít nhất 3-4 giờ sau khi dùng liều cuối cùng.

c. Flumazenil: Hôn mê do benzodiazepin có thể dùng flumazenil 0,2-0,5 mg đường tĩnh mạch nhắc lại cứ mỗi 30 giây khi cần tới tối đa 3 mg. Chú ý: flumazenil có thời gian tác dụng ngắn (khoảng 2-3 giờ) nên những bệnh nhân hôn mê trở lại thường phải dùng thêm. Không dùng flumazenil nếu bệnh nhân có uống cả thuốc chống trầm cảm 3 vòng hoặc có co giật.

Bảng 22-1. Xử trí ban đầu đối với bệnh nhân hôn mê[1]

A	Đảm bảo đường thở
B	Đảm bảo hô hấp
C	Đảm bảo tuần hoàn
D	Dùng thuốc (cả 3 thuốc):
	Dextrose 50%, đường tĩnh mạch 50-100 ml;
	Thiamin 100 mg tiêm TM hoặc bắp;
	Naloxon 0,45-2 mg tiêm TM[1] và xem xét dùng flumazenil 0,2-0,5 mg tiêm TM[2].

[1] Dùng liều nhắc lại, có thể tới 5-10 mg.

[2] Không dùng nếu bệnh nhân uống cả thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc thuốc chống co giật khác hoặc có co giật

HẠ THÂN NHIỆT

Đánh giá và biến chứng

Hạ thân nhiệt hay xảy ra cùng với hôn mê do các thuốc phiện, ethanol, thuốc hạ đường huyết, phenothiazin, barbiturat, benzodiazepin và các thuốc an thần gây ngủ và trầm cảm khác. Bệnh nhân hạ thấp nhiệt có thể có mạch nhỏ, huyết áp tụt và thường là tử vong. Hạ thân nhiệt có thể gây hoặc làm trầm trọng hơn tụt huyết áp không hồi phục tới khi nào thân nhiệt trở về bình thường.

Điều trị

Điều trị hạ thân nhiệt được trình bày ở chương 21. Làm ấm trở lại dần dần là cách được ưa dùng hơn trừ bệnh nhân ngừng tim.

TỤT HUYẾT ÁP

Đánh giá và biến chứng

Tụt huyết áp có thể do ngộ độc nhiều loại thuốc hoặc chất độc khác nhau. Những thuốc gây tụt huyết áp hay gặp nhất là thuốc hạ huyết áp, chẹn β, chẹn kênh calci, sắt, theophyllin, phenothiazin, barbiturat và thuốc chống trầm cảm ba vòng. Những chất độc gây tụt huyết áp gồm có cyamid, carbon monoxid, hydro sulfit, asen và một số loài nấm.

Tụt huyết áp ở bệnh nhân dùng thuốc quá liều hoặc chất độc có thể do giãn tiểu động mạch hoặc tĩnh mạch, giảm thể tích máu, giảm co bóp của tim, hoặc là phối hợp các yếu tố đó. Cách duy nhất để xác định nguyên nhân tụt huyết áp ở bất kỳ bệnh nhân nào là đưa catheter vào động mạch phổi và tính cung lượng tim, sức cản mạch máu ngoại vi. Theo dõi áp lực tĩnh mạch trung tâm có thể quyết định có bù thêm dịch hay không.

Điều trị

Hầu hết bệnh nhân đều đáp ứng với điều trị theo kinh nghiệm (dùng 200 ml dung dịch muối 0,9% truyền tĩnh mạch nhanh hoặc các dung dịch dạng tinh thể đẳng trương khác với tổng liều lên tới 1-2 lít). Nếu bù dịch không thành công thì dùng dopamin truyền 5-15 μg/kg/phút vào tĩnh mạch trung tâm hoặc tĩnh mạch ngoại vi lớn.

Tụt huyết áp do một số chất độc có thể đáp ứng với điều trị đặc hiệu. Dùng natri bicarbonat 1-2 meq/kg tiêm tĩnh mạch đối với trường hợp tụt huyết áp do quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng hoặc các thuốc cùng nhóm. Dùng glucagon (5-10 mg đường tĩnh mạch) cũng có tác dụng đối với dùng quá liều thuốc chẹn β. Dùng calci chlorid 15-20mg/kg đường tĩnh mạch (có thể dùng nhắc lại nếu cần thiết) đối với quá liều thuốc kháng calci

TĂNG HUYẾT ÁP

Đánh giá và biến chứng

Tăng huyết áp có thể do ngộ độc các thuốc amphetamin, kháng cholinergic, cocain, phenylpropanolamin hoặc thuốc ức chế monoammin oxidase (chủ yếu do dùng kết hợp thuốc).

Tăng huyết áp nặng (huyết áp tâm trương trên 105-110 mmHg ở người không có tăng huyết áp mạn tính) có thể gây ra xuất huyết nội sọ cấp tính, nhồi máu cơ tim hoặc tách động mạch chủ. Bệnh nhân thường biểu hiện đau đầu, đau ngực hoặc bệnh não.

Điều trị

Cần điều trị tăng huyết áp (xem chương 10, tập I) nếu bệnh nhân có triệu chứng hoặc nếu huyết áp tâm trương trên 105 - 110 mmHg, đặc biệt ở người không có tiền sử cao huyết áp.

Dùng phetolamin 2-5 mg tiêm tĩnh mạch hoặc natri nitroprussid 0,25-8μg/kg/phút đường tĩnh mạch. Nếu xuất hiện nhịp tim quá nhanh, dùng thêm propranolol 1-5 mg tiêm tĩnh mạch hoặc dùng esmolol 25-100μg/kg/phút truyền tĩnh mạch. Thận trọng không dùng các thuốc chẹn beta đơn độc bởi vì có thể gây tăng huyết áp nghịch thường.

RỐI LOẠN NHỊP TIM

Đánh giá và biến chứng

Rối loạn nhịp tim có thể xảy ra với các thuốc hoặc độc chất khác nhau (Bảng 22-2). Rối loạn nhịp tim cũng có thể là hậu quả của thiếu oxy, toan chuyển hoá, hoặc rối loạn điện giải như tăng hoặc hạ kali máu, hạ calci máu hoặc do phơi nhiễm liên tục với dung môi có clo hoặc dùng quá liều chloral hydrate.

Điều trị

Rối loạn nhịp tim thường do thiếu oxy hoặc rối loạn điện giải, vì thế cần phải phát hiện và điều trị kịp thời những tình trạng này. Dùng lidocain ở liều chống loạn nhịp thông thường đối với trường hợp rối loạn nhịp thất kéo dài. Thận trọng: tránh dùng nhóm Ia (quinidin, procainamid, disopyramid), bởi vì những thuốc này có thể làm nặng hơn rối loạn nhịp tim do thuốc

chống trầm cảm ba vòng, thuốc chẹn kênh calci hoặc chẹn kênh beta. Dùng natri bicarbonat 50-100 meq tiêm tĩnh mạch đối với trường hợp nhịp tim nhanh mà phức hợp QRS giãn rộng do dùng quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng (hoặc quinidin và các thuốc nhóm Ia khác) (xem phần ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng).

Dùng propranolol hoặc esmolol (xem liều lượng ở phần tăng huyết áp) đối với nhịp tim nhanh do dung môi có clo, chloral hydrat hoặc các thuốc giống thần kinh giao cảm.

Bảng 22-2. Những độc chất hoặc thuốc thường gây rối loạn nhịp tim

Rối loạn nhịp tim	Nguyên nhân thường gặp
Nhịp chậm xoang	Thuốc chẹn β , verapamil, phospho hữu cơ, các glycosid digitalis, thuốc phiện, clonidin, các thuốc an thần gây ngủ.
Block nhĩ - thất	Thuốc chẹn β, các glycosid digitalis, thuốc chẹn kênh calci, lithium, thuốc chống trầm cảm ba vòng.
Nhịp nhanh xoang	Theophyllin, caffein, cocain, amphetamin, phencyclidin, các thuốc kích thích (như albuterol), sắt,kháng cholinergic thuốc chống trầm cảm ba vòng, kháng histamin.
Phức hợp QRS giãn rộng	Các thuốc chống trầm cảm ba vòng, quinidin và các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm Ia, thuốc chống loạn nhịp tim nhóm Ic, phenothiazin, kali (tăng kali máu).

CO GIẬT

Đánh giá và biến chứng

Nhiều thuốc và chất độc có thể gây co giật, bao gồm các amphetamin, kháng histamin, long não, cocain, isoniazid, lindan, phencyclidin (PCP), phenothiazin, theophyllin, và thuốc chống trầm cảm ba vòng.

Co giật cũng có thể do: thiếu oxy, hạ đường huyết, hạ natri huyết, hạ calci huyết, sau bỏ rượu và thuốc an thần gây ngủ, chấn thương đầu, nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương, hoặc động kinh tự phát.

Co giật kéo dài hoặc tái diễn thường dẫn tới thiếu oxy, toan chuyển hoá, tăng thân nhiệt và tiêu cơ vân.

Điều trị

Dùng diazepam, 5-10mg tiêm tĩnh mạch trong vòng 2-3 phút, hoặc lorazepam 2-3mg tiêm tĩnh mạch . Nếu không lấy được đường tĩnh mạch ngay lập tức dùng midazolam 5-10mg tiêm bắp. Nếu cơn co giật vẫn tiếp tục, dùng phenobarbital 15-20mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trên 30 phút; hoặc phenytoin 15 mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trên 30 phút (tốc độ truyền tối đa 50mg/phút); những thuốc này có thể dùng cùng với nhau nếu cần thiết. Dùng liều duy trì nếu nghi ngờ ngộ độc đã kéo dài trên 18-24 giờ.

Co giật do một số thuốc và chất độc có thể cần thuốc giải độc hoặc điều trị đặc hiệu khác (trình bày ở bảng 22-4).

Bảng 22-3. Co giật do chất độc và thuốc cần điều trị đặc hiệu
(liều lượng xem trong bài)

Độc chất hoặc thuốc	Các điều trị
Isoniazid (INH)	Dùng pyridoxin
Lithium	Có thể cần lọc máu
Các phosphat hữu cơ	Dùng pralidoxin (2-PAM) và atropin
Strychnin	Co giật thực sự là do co cơ qua trung gian tuỷ sống. Thường cần gây liệt thần kinh cơ.
Theophyllin	Co giật cần lọc máu hoặc truyền máu qua than hoạt
Thuốc chống trầm cảm ba vòng	Tăng thân nhiệt và ngộ độc đối với tim là các biến chứng hay gặp do co giật tái diễn. Dùng thuốc chẹn thần kinh cơ gây liệt sớm làm giảm sự tăng hoạt động của cơ.

TĂNG THÂN NHIỆT

Đánh giá và biến chứng

Tăng thân nhiệt do ngộ độc một số thuốc như amphetamin, atropin và các thuốc kháng tiết cholin khác, cocain, dinitrophenol và pentachlorophenol, phencycnidin (PCP), salicylat, strychnin, thuốc chông trầm cảm ba vòng và các loại thuốc khác. Dùng các thuốc ức chế gắn trở lại serotonin (fluoxetin, paroxetin, sertralin) ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế monoamin oxidase, có thể gây kích động, tăng hoạt động và tăng thân nhiệt. Haloperidol và các thuốc ức chế tâm thần khác có thể gây co cứng cơ và tăng thân nhiệt (hội chứng an thần kinh ác tính).

Tăng thân nhiệt là biến chứng có nguy cơ đe doạ tính mạng nhanh. Tăng thân nhiệt nặng (nhiệt độ trên 40-41°C) có thể gây tổn thương não và suy đa phủ tạng rất nhanh, bao gồm: tiêu cơ vân, suy thận và bệnh lý đông máu (xem chương 21).

Điều trị

Điều trị tăng thân nhiệt bằng cách nhanh chóng cởi bỏ tất cả quần áo, xịt nước hơi ấm ấm và quạt cho bệnh nhân. Nếu trong 30-60 phút không có kết quả hoặc co cứng cơ nhiều hoặc tăng hoạt động thì gây liệt thần kinh cơ bằng pancuronium 0,1mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc các thuốc chẹn thần kinh cơ làm không khử cực khác. Ngay sau khi gây liệt cơ, phải đặt nội khí quản và cho bệnh nhân thở máy. Khi không thấy hoạt động co giật của cơ không có nghĩa là hoạt động co giật của não đã hết,vì vậy điều này cần phải xác định bằng điện não đồ.

Trong trường hợp tăng thân nhiệt do co cứng cơ (như tăng thân nhiệt ác tính) không đáp ứng với thuốc chẹn thần kinh cơ, có thể dùng dantrolen (2-5mg/kg tiêm tĩnh mạch). Đối với hội chứng an thần kinh ác tính được khuyến cáo dùng bromocriptin 2,5-7,5mg uống hàng ngày.

THUỐC GIẢI ĐỘC VÀ CÁCH ĐIỀU TRỊ KHÁC

THUỐC GIẢI ĐỘC

Dùng thuốc giải độc (nếu có) khi có chẩn đoán xác định đối với chất đặc hiệu (bảng 22-4). Chính bản thân các chất giải độc cũng có thể có những tác dụng phụ nguy hiểm. Chỉ định và liều dùng chất giải độc đặc hiệu được trình bày lần lượt trong phần độc chất đặc hiệu (cũng có thể xem trong bảng 22-5).

LOẠI BỎ CHẤT ĐỘC KHỎI DA

Vì các chất độc ăn mòn gây tổn thương da và mắt nhanh do đó cần nhanh chóng loại bỏ chất độc. Ngoài ra nhiều chất độc được hấp thu dễ dàng qua da và hấp thu toàn thân có thể được ngăn ngừa chỉ bằng thao tác nhanh.

Dùng nhiều nước hơi ấm ấm hoặc nước muối rửa vùng da tiếp xúc với chất độc. Rửa kỹ vùng sau tai, kẽ móng và các nếp gấp của da. Đối với chất dầu (như thuốc trừ sinh vật hại) phải rửa tối thiểu 2 lần bằng xà phòng và dầu gội đầu, ít khi sử dụng dung dịch hoặc dung môi loại bỏ chất độc đặc hiệu (như rượu). Trong một số trường hợp chính những dung dịch này còn làm tăng hấp thụ.

Bảng 22-4. Một số chất có thuốc giải độc đặc hiệu[1]

Tên chất độc	Thuốc giải độc đặc hiệu
Acetaminophen	Acetylcystein
Kháng cholinergic (như atropin)	Physostigmin
Kháng cholinesterase (thuốc trừ sinh vật hại loại phospho hữu cơ)	Atropin và pralidoxim (2-PAM)
Benzodiazepin	Flumazenil
Carbon monoxid	Oxy
Cyanid	Natri nitrit, natri thiosulfat
Glycosid digitalis	Kháng thể Fab đặc hiệu với digoxin
Kim loại nặng (như chì, thuỷ ngân, sắt và asen)	Tác nhân tạo chelat đặc hiệu
Isoniazid	Pyridoxin (vitamin B6)
Methanol, ethylen glycol	Ethanol (ethyl alcohol), fomepizol (4-MP)
Thuốc phiện	Naloxon
Nọc rắn	Kháng huyết thanh nọc rắn đặc hiệu

[1] Xem chỉ định và liều dùng ở trong bài

Bảng 22-5. Thí dụ những thuốc giải độc không có tác dụng hoặc gây nguy hiểm[1]

Tên "thuốc giải độc"	Áp dụng	Biến chứng
Amphetamin, caffein hoặc doxapram	Để kích thích không đặc hiệu như do dùng quá liều thuốc ngủ	Rối loạn nhịp tim, co giật
Dầu vô cơ	Khi uống phải sản phẩm chưng cất từ dầu mỏ	Viêm phổi hít phải chất dầu
Physostigmin	Để kích thích không đặc hiệu như do dùng quá liều diazepam, dùng thuốc chống trầm cảm ba vòng	Nhịp tim chậm, vô tâm thu, co giật
"Thuốc, giải độc dùng khắp thế giới" (bánh mì nướng cháy, chè)	Hấp phụ trong ruột	Không có tác dụng, hít vào phổi, phí thời gian
Giấm và các acid yếu khác	Trung hoà bỏng do chất kiềm	Không có tác dụng, có thể làm tổn thương nặng hơn

[1]Được phép trích của Saunders CE, Ho MT từ Curent Emergency Diagnosis and Treatment 4th ed. Appleton & Lange, 1992).

LOẠI BỎ CHẤT ĐỘC RA KHỎI MẮT

Nhanh chóng loại bỏ chất độc để tránh gây tổn thương nặng. Xối nhiều nước muối (hay dùng) hoặc nước vào mắt (nếu có thể, nhỏ thuốc gây tê tại chỗ vào mắt trước khi rửa). Tháo kính áp tròng nếu có. Xối trực tiếp vào để chảy qua cả hai mắt, sau đó trào xuống sống mũi. Nâng kết mạc mi để tìm những mẩu nhỏ chưa hoà tan để rửa. Rửa liên tục trong 15 phút hoặc mỗi mắt rửa ít nhất 1 lít nước. Nếu chất độc là một acid hoặc base, kiểm tra pH của nước mắt sau rửa và tiếp tục rửa tới khi pH trong khoảng 6,5 - 7,5.

Sau khi rửa xong tiến hành nhuộm fluorescein vào giác mạc rồi dùng đèn khe hoặc đèn Wood để xác định vùng giác mạc bị tổn thương. Đối với bệnh nhân có tổn thương giác mạc hoặc kết mạc nặng cần phải hội chẩn bác sĩ chuyên khoa mắt ngay.

LOẠI BỎ CHẤT ĐỘC RA KHỎI ĐƯỜNG TIÊU HOÁ

Loại bỏ chất độc do ăn uống là một phần quan trọng trong điều trị cấp cứu. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy nếu đã quá 60 phút, gây nôn và rửa dạ dày hầu như không có tác dụng. Các chuyên gia về độc chất khuyến cáo dùng than hoạt mà không cần rửa dạ dày hoặc gây nôn đối với những trường hợp uống một lượng nhỏ hoặc trung bình. Trừ một số trường hợp uống một lượng lớn hợp chất kháng cholinergic và các salicylat (những chất này làm chậm quá trình tống khỏi dạ dày) và uống những chất có vỏ bọc chống toan hoặc giải phóng từ từ thì vẫn còn nguyên vẹn trong vài giờ.

Nói chung, không rửa dạ dày trong trường hợp uống các chất ăn mòn và các sản phẩm cất từ dầu mỏ bởi vì nó có thể làm tổn thương thực quản thêm hoặc hít vào phổi. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, việc loại bỏ chất độc quan trọng hơn là lo lắng về các biến chứng có thể xảy ra. Cần hỏi ý kiến một chuyên gia y tế về độc chất hoặc các Trung tâm chống độc địa phương.

Gây nôn

Dùng siro ipeca là tiện lợi và tương đối có kết quả để gây nôn ngay sau khi uống chất độc tại nhà hoặc nơi làm việc. Tuy nhiên, nó làm chậm hoặc ngăn cản việc uống than hoạt và vì thế nói chung không được dùng trong xử trí tại bệnh viện.

A. Chỉ định

Để loại bỏ chất độc ở bệnh nhân tỉnh có thể hợp tác, dùng vài phút sau khi uống chất độc ngay ở nhà hoặc nơi làm việc.

B. Chống chỉ định

Trong trường hợp bệnh nhân ngủ gà, co giật, bất tỉnh, những bệnh nhân uống kerosen hoặc các hydrocarbon khác (nguy cơ hít phải các thành phần của dạ dày), các chất độc gây ăn mòn hoặc các chất gây co giật có tác dụng nhanh (như thuốc chống trầm cảm ba vòng, strychnin, nicotin, long não)

C. Cách làm

Uống siro ipeca 30ml (trẻ em 15ml) sau đó uống khoảng 200ml nước. Dùng nhắc lại sau 20 phút nếu cần thiết.

Rửa dạ dày

Rửa dạ dày có tác dụng đối với chất độc dạng lỏng hoặc những mảnh nhỏ của viên nén tốt hơn là dạng còn nguyên viên hoặc những mẩu nấm. Rửa dạ dày có hiệu quả nhất khi mới uống trong vòng 60 phút. Rửa dạ dày có thể làm chậm việc dùng than hoạt và đẩy nhanh các viên thuốc, chất độc vào ruột non.

A. Chỉ định

Khi có chống chỉ định gây nôn hoặc gây nôn không thành công, lấy dịch dạ dày để xác định độc chất, giúp cho đưa than hoạt và thuốc giải độc dễ dàng.

B. Chống chỉ định

Bệnh nhân trong trạng thái sững sờ, hôn mê không có phản xạ khạc nhổ trừ trường hợp đã được đặt nội khí quản trước đó. Một số tác giả khuyên không nên rửa dạ dày khi uống các chất ăn mòn, những tác giả khác lại coi việc loại bỏ chất ăn mòn từ dạ dày là quan trọng.

C. Cách làm

Ở những bệnh nhân hôn mê, nguy cơ viêm phổi hít giảm xuống bằng cách để bệnh nhân nằm đầu thấp, nghiêng sang bên trái, nếu cần có thể đặt nội khí quản, rồi nhẹ nhàng đưa ống thông mềm đã được bôi trơn nhưng không bị bẹp qua miệng hoặc mũi và dạ dày (tối thiểu là 92,5-100 cm). Tiến hành hút hết dịch dạ dày, sau đó rửa đi rửa lại mỗi lần 50-100 ml tới khi nào dịch trong. Thường dùng nước ấm ấm hoặc nước muối sinh lý.

Dùng than hoạt

Than hoạt có tác dụng hấp phụ hầu hết tất cả các thuốc và chất độc. Những chất hấp thu kém là: sắt, lithilium, kali, natri, cyanid, các acid khoáng và rượu.

A. Chỉ định

Sử dụng than hoạt để hấp phụ ngay thuốc và chất độc trong dạ dày và ruột non. Các nghiên cứu cho thấy dùng than hoạt đơn thuần có tác dụng giống hoặc tác dụng hơn gây nôn bằng ipeca hoặc rửa dạ dày.

B. Chống chỉ định

Không dùng than hoạt đối với bệnh nhân có trạng thái sững sờ, hôn mê, co giật trừ trường hợp đưa than hoạt qua ống thông dạ dày và bệnh nhân đã được đặt nội khí quản để bảo vệ đường thở. Than hoạt cũng không được dùng cho bệnh nhân bị tắc ruột hoặc uống phải chất ăn mòn có kế hoạch nội soi.

C. Cách làm

Dùng than hoạt 60 - 100g đường uống hoặc bơm qua ống thông dạ dày dạng pha sền sệt. Có thể dùng nhắc lại để đảm bảo chắc chắn sự hấp phụ ở ống tiêu hoá hoặc làm tăng loại bỏ một số thuốc (xem phần dưới).

Dùng thuốc tẩy

A. Chỉ định

Một số chuyên gia về độc chất dùng thuốc tẩy để kích nhu động ruột với mục đích là làm loại bỏ nhanh phần thuốc và chất độc chưa được hấp thu và than hoạt.

B. Chống chỉ định và thận trọng

Không dùng thuốc tẩy dầu vô cơ hoặc cơ bản là dầu khác. Tránh dùng chất tẩy cơ bản là natri cho bệnh nhân tăng huyết áp, suy thận, suy tim sung huyết và thuốc tẩy magnesi cho bệnh nhân suy thận.

C. Cách làm

Dùng magnesi sulfat 10%, 2-3 ml/kg hoặc sorbitol 70%, 1-2 ml/kg hay dùng sorbitol cùng với than hoạt đã được đóng gói sẵn.

Rửa toàn bộ ruột

Dùng một lượng lớn dung dịch cân bằng điện giải và polyethylen glycol để làm sạch toàn bộ ông tiêu hoá một cách cơ học. Việc rửa toàn bộ ruột như thế này không làm tăng mất nước, điện giải của cơ thể.

A. Chỉ định

Rửa toàn bộ ruột đặc biệt có tác dụng với bệnh nhân uống nhiều viên sắt, mà trong trường hợp những viên sắt này còn nguyên trên phim X quang. Rửa toàn bộ ruột cũng được áp dụng đối với bệnh nhân uống viên thuốc giải phóng chậm, hoặc có vỏ bọc chống toan cũng như nuốt thuốc được bọc kín.

B. Chống chỉ định

Giống như chống chỉ định dùng thuốc tẩy.

C. Cách làm

Dùng dung dịch cân bằng điện giải và polyethylen glycol (Colyte, Golytely) qua ống thông dạ dày với tốc độ 1-2 lít/giờ tới khi nước thải ra ở trực tràng trong.

Tăng đào thải thuốc

A. Tăng bài niệu

Tăng bài niệu là phương pháp nguy hiểm, nguy cơ biến chứng (phù phổi, rối loạn điện giải) thường nhiều hơn là tác dụng có lợi. Những thuốc có tính acid (như salicylate, phenobarbital) được đào thải nhanh hơn khi nước tiểu kiềm tính. Làm toan hoá nước tiểu (đôi khi làm tăng đào thải đối với các amphetamin, phencyclidin) không có tác dụng và chống chỉ định trong trường hợp tiêu cơ vân hoặc globulin cơ niệu.

B. Thẩm tách (bằng lọc máu hoặc truyền máu qua than hoạt)

Chỉ định thẩm tách trong các trường hợp sau: (1) Chắc chắn hoặc nghi ngờ bệnh nhân uống một lượng thuốc có khả năng gây tử vong và loại thuốc này có thể thẩm tách được (bảng 22-6). (2) Ngộ độc có hôn mê sâu, ngừng thở, tụt huyết áp nặng, rối loạn dịch điện giải, rối loạn thăng bằng kiềm toan hoặc thay đổi nhiệt độ cơ thể quá mức mà không thể điều chỉnh được bằng biện pháp thông thường. (3) Ngộ độc ở bệnh nhân có bệnh gan, tim, thận, hô hấp nặng, sẽ không thể đào thải chất độc theo cơ chế thông thường.

Nhiều chất không thể loại bỏ một cách hữu hiệu nhờ lọc máu nhưng có thể được loại bỏ nhờ truyền máu qua cột than hoạt được thiết kế đặc biệt. Những chỉ định của phương pháp này cũng giống như lọc máu. Đôi khi sử dụng lọc màng bụng trong trường hợp ngộ độc cấp mà chưa có điều kiện để lọc máu. Nhưng lọc màng bụng rất ít kết quả.

C. Dùng than hoạt nhắc lại

Cứ sau 3-4 giờ lại dùng 20-30g than hoạt có thể làm tăng đào thải một số thuốc (digitoxin, theophyllin, phenobarbital) bằng cách hấp phụ thuốc đã đào thải vào trong lòng ruột ("thẩm tách ruột"). Sorbitol hoặc các thuốc tẩy khác không được dùng cùng với mỗi liều than hoạt, bởi vì nó làm tăng đào thải một lượng phân quá lớn dẫn tới mất nước hoặc tăng natri máu.

Bảng 22-6. Khuyến cáo sử dụng lọc máu (hemodialysis - HD) và truyền máu qua than hoạt (hemoperfusion - HP) trong ngộ độc[1]

Chất độc	Phương pháp	Chỉ định[1]
Carbamazepin	HP	Co giật, nhiễm độc tim nặng
Digitoxin[2]	HP	Ngộ độc nặng, khi không có Fab
Ethylen glycol	HD	Nhiễm toan, nồng độ trong huyết thanh > 100mg/dL
Lithium	HD	Triệu chứng nặng
Methanol	HD	Nhiễm toan, nồng độ trong huyết thanh > 50mg/dl.
Phenobarbital	HP	Tụt huyết áp không nâng lên được, nhiễm toan mặc dù chăm sóc hỗ trợ tối đa
Salicylat	HD	Nhiễm toan nặng, triệu chứng thần kinh trung ương, nồng độ trong huyết thanh > 200 mg/dl.
Theophyllin	HP hoặc HD	Nồng độ trong huyết thanh > 90-100 mg/l (cấp tính) hoặc co giật và nồng độ trong huyết thanh > 40 - 60 mg/l (mạn tính)
Acid valproic	HD	Nồng độ trong huyết thanh > 900-1000 mg/l hoặc hôn mê sâu, nhiễm toan nặng.

[1]Liên hệ với Trung tâm chống độc đại phương hoặc một chuyên gia lâm sàng về độc chất trước khi tiến hành các phương pháp thẩm tách. Xem trong bài cho phần chỉ định.

[2] Digoxin và các glycosid trợ tim khác không được loại bỏ bằng truyền máu qua than hoạt.

CHẨN ĐOÁN NGỘ ĐỘC

Các chất độc mà bệnh nhân uống vào thường được xác định, nhưng đôi khi bệnh nhân hôn mê cùng với vỏ chai lọ không có nhãn mác hoặc không thể biết được tiền sử rõ ràng. Bằng thăm khám trên lâm sàng và tiến hành xét nghiệm thông thường tại chỗ giúp cho thầy thuốc lâm sàng có thể có chẩn đoán sơ bộ. Chính chẩn đoán sơ bộ cho phép tiến hành những can thiệp theo kinh nghiệm hoặc gợi ý làm các xét nghiệm độc chất đặc biệt.

KHÁM THỰC THỂ

Những thay đổi quan trọng trên lâm sàng giúp chẩn đoán bao gồm: huyết áp, mạch, nhiệt độ, kích thước đồng tử, vã mồ hôi và có hoặc không có nhu động ruột. Người bị ngộ độc có 1 trong 4 hội chứng hay gặp sau:

Hội chứng giống giao cảm

Mạch nhanh, huyết áp tăng mặc dù huyết áp có thể tăng cao do phản xạ nhịp tim chậm. Thân nhiệt thường tăng, đồng tử giãn, trên da nhiều mồ hôi mặc dù niêm mạc khô. Bệnh nhân thường kích thích, lo âu hoặc loạn thần rõ.

Thí dụ: amphetamin, cocain, ephedrin và giả ephedrin (đồng tử bình thường hoặc co nhỏ), phenylpropanolamin (thường nhịp tim chậm).

Hội chứng ức chế giao cảm

Mạch chậm, huyết áp giảm, thân nhiệt thấp, đồng tử co nhỏ thậm chí như đầu đinh ghim. Nhu động ruột giảm, bệnh nhân thường hôn mê hoặc đờ dẫn.

Thí dụ: Barbiturat, benzodiazepin và các thuốc an thần gây ngủ khác, clonidin, các thuốc hạ huyết áp, ethanol, thuốc phiện.

Hội chứng tiết cholin

Kích thích các receptor của hệ muscarin gây nhịp tim chậm co đồng tử, vã mồ hôi, tăng nhu động ruột, tăng tiết phế quản, co cử, tăng tiết nước bọt và tiểu tiện không tự chủ. Kích thích receptor của hệ tiết nicotin có thể lúc đầu gây tăng huyết áp, nhịp tim nhanh, co cứng cơ cục bộ và yếu cơ. Bệnh nhân thường trong tình trạng kích thích, lo lắng.

Thí dụ: Carbamat, nicotin, phospho hữu cơ, physostigmin.

Hội chứng kháng tiết cholin

Nhịp tim nhanh và tăng huyết áp nhẹ là hay gặp, tăng thân nhiệt. Đồng tử giãn rộng, da ửng đỏ, nóng và khô. Nhu động ruột giảm, bí đái thường gặp. Bệnh nhân có những cử động giật rung cơ hoặc múa giật, múa vờn. Mê sảng kích động thường gặp. Thân nhiệt có thể tăng rất cao.

Thí dụ: atropin, scopolamin, các chất kháng cholinergic có trong tự nhiên hoặc ở dạng thuốc, amantadin, kháng histamin, phenothiazin (tụt huyết áp, đồng tử co nhỏ), thuốc chống trầm cảm ba vòng.

NHỮNG XÉT NGHIỆM TRÊN LÂM SÀNG GIÚP XỬ TRÍ NGỘ ĐỘC

Những xét nghiệm dưới đây được khuyên để sàng lọc ở bệnh nhân dùng thuốc quá liều: đo nồng độ thẩm thấu huyết thanh, khoảng trống thẩm thấu, điện giải, glucose, creatinin, BUN, phân tích nước tiểu (như tinh thể oxalat trong ngộ độc ethylen glycol, globulin cơ niệu với tiêu cơ vân), điện tâm đồ. Cần xác định mức acetaminophen và ethanol trong huyết thanh ở tất cả những bệnh nhân dùng thuốc quá liều.

KHOẢNG TRỐNG THẨM THẤU

Khoảng trống thẩm thấu được định nghĩa và tính bằng công thức trong bảng 22-7. Khoảng trống thẩm thấu tăng trong trường hợp có một lượng lớn các chất có trọng lượng phân tử thấp, hay gặp nhất là ethanol. Những chất độc gây tăng khoảng trống thẩm thấu thường gặp là ethanol, ethylen glycol, isopropyl alcohol, methanol, và propylen glycol.

KHOẢNG TRỐNG ANION

Toan chuyển hoá làm tăng khoảng trống anion thường do tích lũy acid lactic hoặc các acid khác (xem chương 4). Những nguyên nhân hay gặp làm tăng khoảng trống anion trong ngộ độc, bao gồm : carbon monoxid, cyanid, ethylen glycol sắt trong chế phẩm của thuốc, isoniazid, methanol, phenformin và các salicylat.

Bất kỳ bệnh nhân ngộ độc nào cũng nên kiểm tra khoảng trống thẩm thấu. Tăng khoảng trống anion kết hợp với tăng khoảng trống thẩm thấu gợi ý ngộ độc do methanol hoặc ethylen glycol, mặc dù điều này cũng gặp trong nhiễm toan ceton do đái tháo đường và nhiễm toan ceton do rượu.

Khoảng trống thẩm thấu (Δosm) được tính bằng hiệu số của độ thẩm thấu đo được trong huyết thanh trừ đi độ thẩm thấu tính toán.

$$\text{Độ thẩm thấu tính toán (osm)} = 2\,[Na^+(meq/l)] + \frac{\text{Glucose (mg/dl)}}{18} + \frac{\text{BUN (mg/dl)}}{2{,}8}$$

ΔOsm = Nồng độ thẩm thấu đo được - Độ thẩm thấu tính toán

Độ thẩm thấu trong huyết thanh có thể tăng do alcohol trong máu và các chất có trọng lượng phân tử thấp khác. Bởi vì các chất này không được tính trong độ thẩm thấu tính toán, nên khoảng trống thẩm thấu tỷ lệ thuận với nồng độ các chất có trọng lượng phân tử thấp và tỷ lệ nghịch với trọng lượng phân tử của chúng.

$$\text{Nồng độ trong huyết thanh (mg/dL)} = \Delta\text{osm} \times \frac{\text{Trọng lượng phân tử}}{10}$$

Bảng 22-7. Sử dụng khoảng trống thẩm thấu trong độc chất học[1]

	Trọng lượng phân tử	Nồng độ ngộ độc	Δosm (mosm/l) tương ứng
Ethanol	46	300	65
Methanol	32	50	16
Ethylen glycol	60	100	16
Isopropanol	60	150	25

Được phép trích có sửa đổi của Saunders Ce. HoMT (editors) từ Current Emergency Diagnosis & Treatment.
Chú ý: Hầu hết phòng xét nghiệm sử dụng phương pháp điểm đông lạnh để tính toán độ thẩm thấu. Nếu sử dụng phương pháp điểm hoá hơi, alcohol bị loại và sự góp phần vào độ thẩm thấu bị mất đi.

XÉT NGHIỆM ĐỘC CHẤT HỌC

Sàng lọc độc chất học thường quy (bảng 22-8) hầu như không có giá trị trong điều trị ban đầu ở những bệnh nhân ngộ độc. Ngược lại, các xét nghiệm này mất thời gian, đắt tiền và thường sai sót. Xét nghiệm định lượng một loại chất độc đặc biệt có thể giúp ích nhiều (bảng 22-9), đặc biệt có giá trị trong những trường hợp thuốc giải độc hoặc các can thiệp đặc hiệu (như thẩm tách, thuốc giải độc) được chỉ định dựa vào kết quả xét nghiệm.

Nếu cần sàng lọc độc chất học thì nước tiểu là mẫu tốt nhất cho xét nghiệm định tính. Mẫu máu có thể được tiết kiệm để dùng cho xét nghiệm định lượng nếu có thể, nhưng máu không thích hợp cho mục đích sàng lọc, bởi vì nó cũng tương đối không nhạy cảm với nhiều thuốc thông thường như thuốc hướng tâm thần, thuốc phiện và các thuốc kích thích.

Bảng 22-8. Những thuốc thường được xét nghiệm trong máu và nước tiểu tại phòng xét nghiệm độc chất học[1,2]

Máu	
Acetaminophen	Ethchlorvynol
Alcohol	Glutethimid
Barbiturat	Meprobamat
Benzodiazepin	Phenytoin
Carbamazepin	Salicylat
Carisoprodol	
Nước tiểu	
Acetaminophen	Meperidin
Alcohol	Meprobamat
Amphetamin	Methadon
Barbiturat	Morphin
Chlorpheniramin	Pentazocin
Cocain	Phencyclidin
Codein	Phenothiazin
Dextromethorphan	Propoxyphen
Diphenhydramin	Salicylat
Lidocain	Thuốc chống trầm cảm ba vòng

[1] Xét nghiệm nước tiểu thường là toàn diện hơn, dùng để phát hiện những trường hợp nghiện thuốc (thuốc phiện, thuốc kích thích), các kháng histamin và trong nhiều trường hợp thuốc cũng được tìm thấy trong huyết thanh.

[2] Nhiều thuốc và chất độc không xác định được (xét nghiệm bị hạn chế các loại thuốc mới hơn; nhiều loại thuốc và chất độc như cyanid, digitalis, ethylen glycol, isoniazid, theophyllin).

Bảng 22-9. Định lượng đặc biệt và những can thiệp có khả năng điều trị (1)

Thuốc hoặc chất độc	Điều trị
Acetaminophen	Dùng thuốc giải độc đặc hiệu (acetylcystein) dựa vào nồng độ trong huyết thanh
Carbon monoxid	Dùng oxy 100% khi nồng độ carboxyhemoglobin cao, thận trọng vì có thể tăng oxy máu
Carbamazepin	Khi nồng độ carbamazepin cao, có chỉ định truyền máu qua than hoạt.
Digitalis(digoxin hoặc digitoxin)	Dựa vào nồng độ digitalis và kali trong huyết thanh. Điều trị bằng dùng kháng thể Fab (Digibid)
Ethanol	Nồng độ ethanol thấp có thể gợi ý nguyên nhân hôn mê không phải do rượu (như chấn thương, các thuốc khác, các loại rượu khác). Nồng độ ethanol huyết thanh cũng có giá trị trong theo dõi dùng ethanol điều trị cho ngộ độc methanol hoặc ethylen glycol
Sắt	Dùng deferoxamin tạo chelat khi nồng độ sắt cao.
Lithium	Chỉ định lọc máu dựa vào nồng độ lithium trong huyết thanh và thời gian bán huỷ tính toán.
Methanol, Ethylen glycol	Lọc máu, điều trị bằng ethanol hoặc fomepizol khi có toan máu hoặc nồng độ các chất này cao.
Methemoglobin	Dùng xanh methylen đường tĩnh mạch có thể điều trị được methemoglobin máu.
Salicylat	Lọc máu, lợi tiểu làm kiềm hoá nước tiểu khi nồng độ salicylat cao
Theophyllin	Chỉ định lọc máu cấp hoặc truyền máu qua than hoạt dựa vào nồng độ theophyllin trong huyết thanh
Acid valproic	Cân nhắc để lọc máu khi nồng độ acid valproic cao.

(1). Một số thuốc hoặc chất độc có thể gây ngộ độc nặng hoặc không hồi phục trừ trường hợp được xử trí ngay và đặc hiệu. Xét nghiệm độc chất có thể xác định được nồng độ các chất này trong huyết thanh hoặc các bằng chứng khác giúp cho dùng thuốc giải độc đặc hiệu hoặc chuẩn bị cho lọc máu.

CHỤP X QUANG BỤNG

Chụp X quang bụng không chuẩn bị có thể thấy những viên sắt, bao cao su chứa thuốc hoặc các chất độc khác cản quang. Những nghiên cứu cho thấy rằng rất ít viên thuốc có thể dự đoán là nhìn thấy trên X quang (thí dụ sắt sulfat, natri chlorid, calci carbonat và kali chlorid). Bởi vậy X quang chỉ giúp ích nếu dương tính.

ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ NGỘ ĐỘC ĐẶC BIỆT THƯỜNG GẶP

ACETAMINOPHEN

Acetaminophen là thuốc giảm đau phổ biến có trong nhiều chế phẩm dùng theo đơn hoặc không cần đơn. Sau khi hấp thu, chủ yếu thuốc chuyển hoá bằng quá trình glucoronat hoá và sulfat hoá, chỉ một phần nhỏ chuyển hoá qua hệ thống P450 oxidase tạo thành một sản phẩm trung gian phản ứng độc tính mạnh. Chất trung gian còn độc tính này được giải độc một cách bình thường bằng glutathion tế bào. Khi dùng quá liều acetaminophen (trên 140 mg/kg hoặc 7 g ở người lớn có trọng lượng trung bình), glutathion của tế bào gan giảm đi nhanh và chất trung gian phản ứng gắn vào các protein khác của tế bào, gây hoại tử. Những bệnh nhân mà P450 tăng hoạt động (như trong nghiện rượu lâu ngày và những người dùng thuốc chống co giật) có nguy cơ cao nhiễm độc gan. Nhiễm độc gan cũng có thể xảy ra sau lạm dụng thuốc mạn tính; chỉ cần liều nhỏ như sau 4-5 giờ dùng 1g, trong 1-2 ngày ở bệnh nhân nghiện rượu cũng có thể gây ngộ độc.

Biểu hiện lâm sàng

Ngay sau khi uống bệnh nhân có thể có buồn nôn hoặc nôn, nhưng thường không có các triệu chứng khác của ngộ độc cho tới 24 - 48 giờ sau uống thuốc, khi mà mức aminotransferase bắt đầu tăng. Trong trường hợp ngộ độc nặng gây hoại tử tế bào gan nhiều sẽ dẫn đến vàng da, bệnh não do gan, suy thận và tử vong.

Việc chẩn đoán ngộ độc nặng sau khi dùng thuốc quá liều cấp tính dựa vào đo nồng độ acetaminophen trong huyết thanh. Hình 22-1 cho thấy đồ thị nồng độ acetaminophen tỷ lệ nghịch với thời gian tính từ khi uống thuốc. Uống các chế phẩm giải phóng chậm như Tylenol Exended Relief, có thể làm nồng độ thuốc trong huyết thanh tăng chậm.

Điều trị

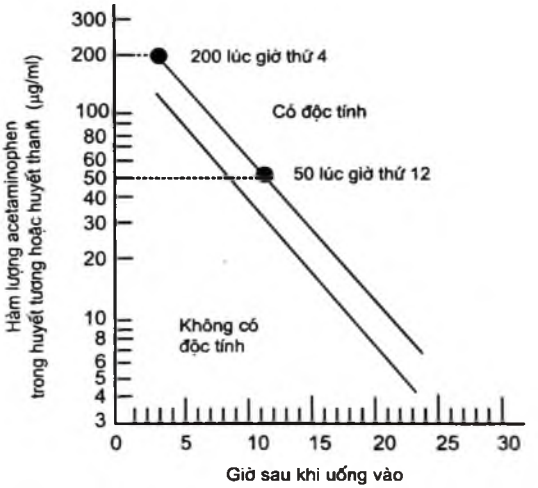
A. Điều trị cấp cứu và điều trị hỗ trợ

Làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn (ở nhà) hoặc rửa dạ dày (trong vòng 1 giờ sau khi uống thuốc) (nếu qua 1-2 giờ sau uống thuốc, việc rửa ruột là không quan trọng). Dùng than hoạt, mặc dù than hoạt có thể gắn vào thuốc giải độc acetyl cystein đường uống, nhưng điều này không có ý nghĩa đáng kể trên lâm sàng.

B. Điều trị đặc hiệu

Nếu nồng độ acetaminophen trong huyết thanh cao hơn giới hạn độc trên của nhiễm độc trên toán đồ (hình 22-1) thì bắt đầu điều trị bằng acetyl cystein liều tấn công, 140 mg/kg theo đường uống, tiếp sau đó 70 mg/kg cứ 4 giờ 1 lần. Cục quản lý thực, dược phẩm Mỹ cho phép sử dụng liên tục cho tới 72 giờ. Tuy nhiên theo một số hướng dẫn khác việc điều trị kéo dài 20-48 giờ cũng có giá trị tương đương. Điều trị bằng acetyl cystein có hiệu quả nhất nếu dùng trong vòng 8-10 giờ sau khi uống acetaminophen. Nếu không biết chính xác thời gian uống thuốc hoặc nếu bệnh nhân có nguy cơ nhiễm độc gan cao hơn (như nghiện rượu, bệnh gan, dùng thuốc kích thích P450 lâu ngày), thì dùng liều acetyl cystein ban đầu thấp hơn. (Đường toán đồ thấp hơn, ở một số bệnh nhân có nồng độ acetaminophen 100mg/lít vào thời điểm 4 giờ gợi ý nguy cơ rất cao).

Acetyl cystein cũng có thể dùng theo đường tĩnh mạch. Dùng đường tĩnh mạch hay được áp dụng ở Châu Âu và Canada nhưng chưa có công thức hướng dẫn sử dụng ở Mỹ. Nếu bệnh nhân không dung nạp acetyl cystein mặc dù đã dùng thuốc chống nôn và đưa thuốc qua ống thông dạ dày thì có thể dùng acetyl cystein theo đường tĩnh mạch. Gọi về Trung tâm chống độc địa phương để xin trợ giúp.



Hình 22-1: Toán đồ giúp tiên lượng khả năng nhiễm độc gan sau khi dùng quá liều acetaminophen cấp tính. Đường phía trên biểu diễn nồng độ acetaminophen huyết thanh được biết là gây nhiễm độc gan. Đường phía dưới thường được sử dụng như hướng dẫn để điều trị. Vẽ sơ đồ vài mức liên tiếp ở bệnh nhân đã dùng các chế phẩm giải phóng chậm (Tylenol Extended Relief) hoặc dùng cùng với các thuốc phiện hoặc kháng cholinergic, là thuốc có thể làm chậm trễ thuốc đi khỏi dạ dày).

CÁC ACID ĂN MÒN

(Bảng 22-10)

Các acid vô cơ mạnh tác động chủ yếu là ăn mòn tại chỗ trên da và niêm mạc. Trong trường hợp bỏng nặng, truy mạch có thể xảy ra. Triệu chứng bao gồm đau nhiều ở họng và đường tiêu hoá trên, rất khát, nôn ra máu, nuốt khó, khó thở, khó nói; thay đổi màu sắc, phá huỷ da và niêm mạc trong và quanh miệng; sốc. Nhiễm toan chuyển hoá nặng có thể xảy ra.

Sau tiếp xúc với acid hydrofluoric có thể gây tổn thương phá huỷ tổ chức sâu, nặng bởi vì ion fluorid có khả năng thâm nhập và có độc tính cao. Bệnh nhân có thể bị tăng kali máu và hạ calci máu.

Hít phải các acid dễ bay hơi, khí, khói của chlorin, fluorin, bromin hoặc iodin, gây kích thích họng, thanh quản và có thể gây tắc đường hô hấp trên, phù phổi không do tim.

Điều trị

A. Uống phải hoá chất

Không được gây nôn cho bệnh nhân. Pha loãng ngay bằng cách uống một cốc nước hoặc sữa khoảng 120-240ml. Không dùng bicarbonat hoặc các chất trung hoà khác. Một số chuyên gia khuyến cáo rửa dạ dày ngay lập tức. Nội soi thực quản bằng ống soi mềm để xác định sự hiện hữu và mức độ lan rộng của tổn thương. Chụp X quang ngực và ổ bụng có thể thấy không khí tự do trong trường hợp có thủng thực quản hoặc dạ dày. Thủng, viêm phúc mạc, chảy máu nhiều là những chỉ định cho phẫu thuật.

B. Da tiếp xúc với hoá chất

Xối nước trong 15 phút. Không dùng thuốc đối kháng hoá học bởi vì nhiệt sinh ra từ phản ứng có thể làm tổn thương thêm.

Trong trường hợp bỏng acid hydrofluoric, nhúng vùng da bị bỏng vào dung dịch magnesi sulfat hoặc bôi calci gluconat 2,5% ở dạng gel (bằng cách cho 3,5 g calci gluconat vào 140 ml dung dịch bôi trơn tan trong nước dùng trong phẫu thuật như K-T Jelly), sau đó cần hội chẩn ngay với phẫu thuật viên tạo hình hoặc bác sĩ chuyên khoa. Bơm calci gluconat 5% cứ 0,5 ml/1cm^2 vùng da bị bỏng có tác dụng gắn với các ion fluorid (Thận trọng: không dùng calci chlorid).

C. Mắt tiếp xúc với hoá chất

Nhỏ thuốc gây tê tại chỗ để gây tê bề mặt giác mạc và kết mạc, sau đó xối nước trong 15 phút và cần giữ cho hai mi mắt mở. Kiểm tra pH bằng giấy thử pH 6,0 - 8,0 và dùng nước muối 0,9% để rửa lại tới khi pH gần bằng 7. Kiểm tra phát hiện tổn thương giác mạc bằng fluorescein và đèn khe, xin ý kiến bác sĩ nhãn khoa về điều trị sâu hơn.

D. Hít phải

Tránh hít thêm hoá chất dưới dạng hơi hoặc khí. Kiểm tra da và quần áo. Điều trị phù phổi.

CÁC CHẤT KIỀM

(Bảng 22-10)

Những chất kiềm mạnh là thành phần phổ biến của một số chất tẩy rửa sinh hoạt và cũng có thể có trong xà phòng. Những chất có pH khoảng 12 gây ăn mòn rất mạnh. Những viên thử trên lâm sàng và bộ pin dạng cúc áo cũng là nguồn gốc của chất kiềm. Những chất kiềm gây hoại tử ướt dẫn tới tổn thương sâu. Triệu chứng gồm có đau rát đường tiêu hoá trên, buồn nôn, nôn, khó nuốt, khó thở. Thăm khám thấy phù nề, phá huỷ vùng da, niêm mạc tiếp xúc với chất kiềm, chất nôn và phân có máu.

Trên X quang có thể thấy những bộ pin dạng cúc áo ở thực quản hoặc phần ống tiêu hoá thấp hơn.

Điều trị

A. Uống phải chất kiềm

Không được gây nôn. Pha loãng ngay bằng cách uống một cốc nước. Một số chuyên gia tiêu hoá khuyến cáo rửa dạ dày ngay sau khi uống chất ăn mòn dạng lỏng để loại bỏ phần chất kiềm còn dư lại.

Bệnh nhân cần được nội soi ngay để đánh giá mức độ lan rộng của tổn thương. Nếu trên X quang thấy được vị trí bộ pin dạng cúc áo trong thực quản, thì ngay lập tức lấy bỏ qua nội soi

Người ta chứng minh được tác dụng của dùng corticosteroid để phòng chít hẹp thực quản. Chống chỉ định tuyệt đối dùng corticosteroid nếu có bằng chứng của thủng thực quản.

B. Da tiếp xúc với chất kiềm

Rửa bằng nước chảy cho tới khi nào da không còn cảm thấy như có xà phòng. Làm giảm đau và chống sốc.

C. Mắt tiếp xúc với chất kiềm

Gây tê bề mặt giác mạc và kết mạc bằng thuốc tê tại chỗ. Rửa nước hoặc nước muối liên tục trong 20 - 30 phút, giữ cho mi mắt mở. Kiểm tra độ pH bằng giấy thử pH và dùng nước muối 0,9% để rửa lại tới khi nào pH gần bằng 7. Kiểm tra tổn thương giác mạc bằng cách nhuộm fluorescein và khám bằng đèn khe. Hội chẩn với bác sĩ nhãn khoa để điều trị sâu hơn.

Bảng 22-10. Các chất ăn mòn thường gặp[1]

Phân loại và thí dụ	Nguyên nhân gây tổn thương
Các chất kiềm mạnh - Viên thử trên lâm sàng clinitest - Chất nạo vét ống nước thải - Amoniac mạnh dùng trong công nghiệp - Thuốc giặt - Chất tẩy rửa lò	Hoại tử ướt thâm nhập
Các chất acid mạnh - Chất tiệt trùng bể - Chất tẩy rửa bể phốt	Hoại tử đông máu
Các chất tẩy rửa yếu hơn - Các chất tẩy cation (chất tẩy rửa chén) - Amoniac dùng trong sinh hoạt - Chất tẩy trắng dùng trong sinh hoạt	Bỏng bề mặt và kích thích. Bỏng sâu (ít)
Các chất khác - Acid hydrofluoric	Tổn thương thâm nhập chậm và huỷ hoại

[1] Reproduced with permission, from Saunders CE, H0 MT: Current emergency diagnosis & treatment, 4th ed. Appleton and Lange, 1992.

AMPHETAMIN VÀ COCAIN

Amphetamin và cocain được lạm dụng nhiều với mục đích gây kích thích và sảng khoái. Cả hai loại này có thể dùng ở dạng hút, hít, uống hoặc tiêm. Những dạng hay dùng nhất để hút là "tẩm" (amphetamin base) và "bột tan

hoặc không có base" (cocain). Amphetamin và cocain gây kích thích hệ thần kinh trung ương và làm tăng toàn bộ hoạt động của hệ thần kinh giao cảm trung ương và ngoại biên. Liều độc của mỗi thuốc này rất khác nhau, phụ thuộc vào đường dùng và dung nạp của từng cơ thể. Khởi phát tác dụng xuất hiện nhanh nhất sau tiêm tĩnh mạch hoặc hút. Những dẫn xuất của amphetamin và những thuốc tương tự gồm có: methylenedioxy methamphetamin (MOMA, "ngây ngất"), ephedrin "ngây ngất từ thảo mộc" và methcathionin ("bồn chồn").

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nhân lo lắng, run, tim đập nhanh, tăng huyết áp, vã mồ hôi, đồng tử giãn, kích động, tăng hoạt động của cơ, rối loạn tâm thần. Toan chuyển hoá có thể xảy ra. Trong trường hợp bị ngộ độc nặng, có thể bị co giật hoặc tăng thân nhiệt. Tăng huyết áp kéo dài hoặc nặng gây xuất huyết nội sọ, tách động mạch chủ, hoặc nhồi máu cơ tim.

Việc chẩn đoán dựa vào tìm thấy amphetamin, cocain hoặc sản phẩm chuyển hoá của cocain là benzoylecgonin trong nước tiểu. Xét nghiệm máu không đủ nhậy để phát hiện những thuốc này.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Đảm bảo duy trì đường thở thông suốt và thông khí hỗ trợ nếu cần thiết. Điều trị hôn mê hoặc co giật như phần trình bày ở đầu chương này. Nhanh chóng hạ thấp thân nhiệt (xem phần tăng thân hiệt) ở những bệnh nhân có tăng thân nhiệt (40°C). Điều trị kích động hoặc rối loạn tâm thần bằng benzodiazepin như diazepam tiêm tĩnh mạch 5-10 mg (nếu cần thiết có thể dùng nhắc lại lên tới 20 mg), hoặc midazolam tiêm bắp 0,1-0,2 mg/kg.

Đối với ngộ độc bằng đường uống, tiến hành rửa dạ dày và dùng than hoạt, hoặc dùng than hoạt đơn thuần, không rửa ruột trước đó (xem phần trên). Không gây nôn bởi vì có nguy cơ co giật.

B. Điều trị đặc hiệu

Điều trị tăng huyết áp bằng thuốc giãn mạch như phentolamin (1-5mg tiêm tĩnh mạch) hoặc nifedipin (10-20mg uống) hoặc phối hợp dùng thuốc chẹn α và β–adrenergic như labetalol (10-20mg tiêm tĩnh mạch). Không dùng thuốc chẹn β đơn thuần như dùng propranolol đơn thuần bởi

vì như thế có thể gây tăng huyết áp cao hơn do tác dụng không đối kháng với α-adrenergic.

Điều trị nhịp tim nhanh hoặc rối loạn nhịp tim nhanh bằng dùng thuốc chẹn β loại có tác dụng ngắn như esmolol (25-100μg/kg/phút truyền tĩnh mạch).

CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG MÁU

Wafarin và các thuốc tương tự (gồm có các thành phần trong thuốc diệt các loài gặm nhấm) gây ức chế quá trình đông máu bằng cách ngăn sự tổng hợp các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K ở gan.

Các chất chống đông máu có thể gây ho ra máu, đái máu đại thể, ỉa máu, chảy máu nội tạng, bầm tím lan rộng và chảy máu trong các ổ khớp. Thời gian prothrombin tăng trong vòng 12-24 giờ (đỉnh cao 36-48 giờ) sau khi dùng thuốc quá liều một lần. Sau khi uống một liều thuốc diệt các loài gặm nhấm (các siêu wafarin) như brodifacoum và indanedion, sự ức chế tổng hợp các yếu tố đông máu có thể kéo dài trong vài tuần, thậm chí nhiều tháng.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Ngừng thuốc khi có dấu hiệu đầu tiên của chảy máu và xác định thời gian prothrombin. Nếu bệnh nhân uống một lần quá liều, tiến hành làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn (ở nhà) hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần trên).

B. Điều trị đặc hiệu

Không điều trị dự phòng mà chỉ tiến hành điều trị đặc hiệu khi có biểu hiện của giảm đông máu (tăng thời gian prothrombin). Nếu thời gian prothrombin tăng, dùng phytonadion (vitamin K) 5-10mg tiêm dưới da và dùng plasma tươi lạnh khi cần để nhanh chóng bù lại sự thiếu hụt các yếu tố đông máu nếu có chảy máu nặng. Nếu bệnh nhân dùng thuốc chống đông máu kéo dài và bắt buộc phải dùng thuốc chống đông máu để duy trì trong trường hợp như thế (như dùng van tim nhân tạo) thì dùng các liều nhỏ vitamin K (1mg) và plasma tươi lạnh (hoặc cả hai) để điều chỉnh được thời gian prothrombin mong muốn.

Nếu bệnh nhân uống bradifacoum hoặc các thuốc siêu diệt loài gặm nhấm tương tự, cần theo dõi trong thời gian dài (nhiều tuần) và dùng vitamin K nhắc lại.

CÁC THUỐC CHỐNG CO GIẬT

(Carbamazepin, phenytoin, acid valproic)

Những thuốc này được dùng rộng rãi để điều trị co giật. Ngoài ra, carbamazepin và acid valproic ngày càng được sử dụng nhiều để điều trị rối loạn khí sắc.

Phenytoin có thể dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch. Tiêm tĩnh mạch nhanh phenytoin có thể gây ức chế cơ tim cấp và ngừng tim do dung môi propylen glycol; một dạng mới của phenytoin (fosphenytoin) đã được sử dụng, không có chất dung môi hoà tan này. Ngộ độc phenytoin có thể xảy ra chỉ cần quá liều rất thấp, bởi vì ranh giới giữa liều điều trị và liều độc là rất hẹp. Ngộ độc cũng có thể xảy ra sau dùng quá liều cấp tính do vô tình hoặc cố ý. Hội chứng quá liều thường là nhẹ, thậm chí với nồng độ thuốc trong huyết thanh cao. Biểu hiện hay gặp nhất là thất điều, rung giật nhãn cầu, lơ mơ. Những cử động múa vờn, múa giật cũng có thể xảy ra.

Carbamazepin đầu tiên được dùng để điều trị đau dây thần kinh sinh ba. Nó đã trở thành thuốc hàng đầu để điều trị động kinh thuỳ thái dương và các co giật khác. Ngộ độc gây lơ mơ, sững sờ với nồng độ cao gây hôn mê và co giật. Giãn đồng tử và nhịp tim nhanh là hay gặp. Ngộ độc có thể xảy ra với nồng độ thuốc trong huyết thanh trên 20mg/l, mặc dù ngộ độc nặng thường đi kèm với nồng độ thuốc trong huyết thanh trên 30-40 mg/l. Ngộ độc có thể xuất hiện sau vài giờ tới vài ngày, do sự hấp thu của thuốc chậm và thất thường.

Ngộ độc do acid valproic gây hội chứng duy nhất gồm tăng natri máu (do natri từ thành phần của muối), nhiễm toan chuyển hoá, giảm calci máu, tăng amoniac huyết thanh và tăng nhẹ aminotransferase của gan. Hạ đường huyết có thể xảy ra là do rối loạn chuyển hoá của gan. Hôn mê với đồng tử co nhỏ có thể nhầm với ngộ độc thuốc phiện. Di chứng muộn gồm có bệnh não và phù não.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Đối với trường hợp mới uống, dùng than hoạt bằng đường uống hoặc qua ống thông. Nếu uống nhiều carbamazepin hoặc acid valproic, đặc biệt là dưới dạng giải phóng chậm, cân nhắc để rửa ruột toàn bộ (xem phần rửa ruột toàn bộ). Dùng than hoạt nhiều lần có thể có tác dụng làm sạch ruột, đối với trường hợp uống thuốc nhiều và làm tăng loại bỏ thuốc đã được hấp thu.

B. Điều trị đặc hiệu

Chưa có thuốc giải độc. Có một bệnh nhân được thông báo là naloxon có tác dụng làm hồi phục sau dùng quá liều acid valproic. Cần cân nhắc để lọc máu (acid valproic) hoặc truyền máu qua than hoạt (carbamazepin), đối với trường hợp ngộ độc nặng (khi nồng độ carbamazepin trên 100 mg/l hoặc ngộ độc acid valproic với nồng độ > 1000 mg/l).

ASEN

Asen là thành phần có trong thuốc trừ sinh vật hại và các chất hoá học công nghiệp. Triệu chứng ngộ độc thường xuất hiện trong vòng một giờ sau khi uống nhưng cũng có thể xuất hiện chậm ở giờ thứ 12. Triệu chứng gồm có đau bụng, nôn, ỉa toàn nước và co rút các cơ vân. Mất nước nặng và sốc có thể xảy ra. Trong trường hợp ngộ độc mạn tính, triệu chứng không rõ, nhưng thường bao gồm bệnh lý thần kinh ngoại biên. Nồng độ asen trong nước tiểu có thể bị nhầm lẫn và tăng giả sau ăn một số thức ăn (như hải sản) chứa lượng lớn asen hữu cơ tương đối không độc.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu

Gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng 60-100g than hoạt (xem phần dùng than hoạt).

B. Thuốc giải độc

Đối với bệnh nhân có triệu chứng hoặc dùng quá liều với lượng lớn, dùng dimercaprol (BAL) 10% hoà tan trong dầu, tiêm bắp 3-5 mg/kg cứ 4-6 giờ một lần, trong hai ngày. Tác dụng phụ gồm có buồn nôn, nôn, đau đầu và tăng huyết áp. Sau khi dùng dimercaprol uống penicilamin 100 mg/kg/ngày, chia thành 4 lần (tối đa 2g/ngày) hoặc succimer (DMSA), 10 mg/kg cứ 8 giờ

một lần, trong một tuần. Hỏi ý kiến chuyên gia y học về độc chất hoặc Trung tâm chống độc địa phương cho việc tạo chelat.

ATROPIN VÀ CÁC CHẤT KHÁNG TIẾT CHOLIN

Atropin, scopolamin,belladonna, diphenoxylat với atropin, cà độc dược (Datura stramonium), thiên tiên (Hyoscyamus niger), một số nấm, thuốc chống trầm cảm ba vòng và kháng histamin là các thuốc kháng hệ muscarin với tác dụng trên hệ thần kinh trung ương khác nhau. Bệnh nhân có biểu hiện khô miệng, khát, khó nuốt và nhìn mờ. Các dấu hiệu thực thể gồm có đồng tử giãn, đỏ da, nhịp tim nhanh, sốt (mặc dù hạ thân nhiệt cũng đã được thông báo), mê sảng, rung giật cơ, tắc ruột, mặt đỏ bừng. Thuốc chống trầm cảm và kháng histamin có thể gây ra co giật.

Các kháng histamin thường được dùng theo đơn hoặc không theo đơn. Diphenhydramin thường gây mê sảng, nhịp tim nhanh và co giật. Dùng thuốc quá liều với lượng lớn có thể gây triệu chứng giống ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng. Các thuốc gây ngủ terfenadin và astemizol gây khoảng QT kéo dài và xoắn đỉnh (nhịp nhanh thất không điển hình). Loratidin không gây các triệu chứng này.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần dùng than hoạt). Không được gây nôn ở những bệnh nhân đã dùng thuốc chống trầm cảm, bởi vì co giật có thể xảy ra đột ngột. Dùng thuốc an thần và dùng xốp thấm nước hơi âm ấm để lau người với mục đích làm giảm thân nhiệt trong trường hợp tăng thân nhiệt (xem phần tăng thân nhiệt).

B. Điều trị đặc hiệu

Đối với bệnh nhân ngộ độc atropin đơn thuần hoặc hội chứng kháng cholin, nếu xuất hiện các triệu chứng nặng, (như tăng thân nhiệt, hoặc nhịp tim rất nhanh) dùng physostigmin salicylat 0,5-1 mg tiêm tĩnh mạch chậm trong 5 phút, đồng thời theo dõi điện tâm đồ tới khi nào các triệu chứng được kiểm soát. Dùng physostigmin có thể gây co giật và rối loạn nhịp chậm.; vì thế không dùng thuốc này ở bệnh nhân dùng quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng.

THUỐC CHẸN TIẾT ADRENALIN

Có nhiều loại thuốc chẹn tiết adrenalin beta khác nhau, với các đặc tính về dược lý học và dược động học khác nhau (xem bảng 10-6 ở tập I). Propranolol là thuốc hay dùng nhất và gây độc nhất. Propranolol cạnh tranh chẹn các receptor tiết adrenalin β1 và β2 và nó cũng có tác dụng lên hệ thông thần kinh trung ương và giảm hoạt động của màng tế bào.

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện hay gặp nhất trong ngộ độc nhẹ hoặc vừa là tụt huyết áp và nhịp tim chậm. Ức chế hoạt động của tim trong trường hợp ngộ độc nặng, thường không đáp ứng với điều trị thông thường bằng thuốc kích thích tiết adrenalin beta như dopamin và norepinephrin. Ngoài ra, propranolol và các thuốc tan trong dầu khác có thể gây co giật và hôn mê.

Việc chẩn đoán dựa vào các triệu chứng lâm sàng điển hình. Các xét nghiệm về độc chất học thông thường, thường không phát hiện được các thuốc chẹn β.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Đầu tiên, điều trị nhịp tim chậm hoặc bloc tim bằng atropin (0,5-2mg tiêm tĩnh mạch), isoproterenol (2-20μg/phút truyền tĩnh mạch, điều chỉnh để đạt được nhịp tim mong muốn) hoặc đặt máy tạo nhịp ở ngoài cơ thể. Dùng thuốc giải độc đặc hiệu có thể là cần thiết (xem phần dưới).

Đối với các trường hợp ngộ độc bằng đường uống làm sạch dạ dày bằng cách rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần dùng than hoạt). Không gây nôn bởi vì nguy cơ co giật.

B. Điều trị đặc hiệu

Nếu các biện pháp trên không kết quả trong điều trị tụt huyết áp, nhịp tim chậm thì dùng glucagon 5-10 mg tiêm tĩnh mạch, tiếp sau đó truyền 1-5 mg/giờ. Glucagon là một thuốc làm tăng co cơ, tác động ở vị trí receptor khác bởi vậy không bị ảnh hưởng của chẹn β.

CÁC THUỐC CHẸN KÊNH CALCI

Các thuốc chẹn kênh calci được dùng ở Mỹ gồm có verapamil, diltiazem, nifedipin, nicardipin, amlodipin, felodipin, isradipin, nisoldipin và nimodipin. Các thuốc này đều chung tác dụng làm giãn tiểu động mạch và giảm co bóp của tim, đặc biệt sau dùng quá liều cấp tính. Bệnh nhân xuất hiện nhịp tim chậm, bloc nhĩ -thất, tụt huyết áp. Trong trường hợp ngộ độc nặng có thể gây ngừng tim.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Đảm bảo đường thở thông suốt và thông khí hỗ trợ nếu cần thiết. Điều trị hôn mê tụt huyết áp và co giật như trong phần trình bày ở đầu chương này. Điều trị nhịp tim chậm bằng atropin (0,5-2 mg tiêm tĩnh mạch), isoproterenol (2-20 µg/phút truyền tĩnh mạch) hoặc đặt máy tạo nhịp trong hoặc ngoài cơ thể.

Đối với trường hợp dùng thuốc theo đường uống, dùng than hoạt (xem phần dùng than hoạt). Không gây nôn bởi vì có nguy cơ tụt huyết áp và co giật.

B. Điều trị đặc hiệu

Nếu tụt huyết áp và nhịp tim chậm không hồi phục bằng các cách điều trị trên, thì dùng calci chlorid tiêm tĩnh mạch. Bắt đầu bằng calci chlorid 19%, 10 ml hoặc calci gluconat 20 ml. Dùng liều nhắc lại cứ 3-5 phút/lần. Liều tối ưu (hay tối đa) chưa xác định được, nhưng có một số thông báo cho thấy kết quả đạt được sau dùng 10-12 g calci chlorid. Calci có tác dụng nhất đối với việc hồi phục sự co bóp của cơ và ít tác dụng đối với bloc nhĩ thất và nhịp tim chậm. Truyền epinephrin (ban đầu 1-4 mEq/phút) và glucagon 5-10mg tiêm tĩnh mạch cũng được khuyến cáo.

CARBON MONOXID

Carbon monoxid là chất khí không màu, không mùi do quá trình cháy các chất có chứa carbon tạo ra. Ngộ độc có thể do tiếp xúc cố tình, hoặc vô tình với khí thải động cơ, hít phải khói trong đám cháy hoặc tình cờ tiếp xúc với lò sưởi ga khi không khí không tốt hoặc các dạng khác. Carbon monoxid rất có ái tính gắn với hemoglobin, gấp khoảng 250 lần so với oxy. Vì thế làm giảm khả năng vận chuyển của oxy và làm giảm cung cấp oxy cho tế bào.

Biểu hiện lâm sàng

Nạn nhân có thể có đau đầu, chóng mặt, đau bụng và buồn nôn. Ở nồng độ carbon monoxid thấp (bão hòa carboxyhemoglobin 10-20%). Nạn nhân có thể lú lẫn, khó thở và ngất ở nồng độ cao hơn. Tụt huyết áp, hôn mê và co giật thường xảy ra khi nồng độ carbon monoxid trên 50-60%. Những trường hợp sống sót sau ngộ độc cấp nặng có thể có di chứng thần kinh vĩnh viễn. Thai nhi và trẻ sơ sinh dễ bị nhiễm độc hơn bởi vì carbon monoxid có ái tính đối với hemoglobin thai nhi.

Nên nghi ngờ ngộ độc carbon monoxid đối với bất kỳ người nào có đau đầu nhiều hoặc thay đổi trạng thái tâm thần cấp tính, đặc biệt khi thời tiết lạnh, bởi vì lúc này một số hệ thống sưởi không tốt cũng được sử dụng. Việc chẩn đoán dựa vào đo mức độ bão hoà carboxyhemoglobin động mạch hoặc tĩnh mạch, mặc dù nồng độ carboxyhemoglobin có thể giảm nếu đã dùng liệu pháp oxy nồng độ cao. Những xét nghiệm khí máu động mạch thông thường và đo oxy bằng cặp mao mạch không có giá trị chẩn đoán vì nó có thể cho kết quả bão hoà oxy hemoglobin bình thường giả tạo.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Đảm bảo thông suốt đường thở và thông khí hỗ trợ nếu cần thiết. Đưa nạn nhân ra khỏi khu vực tiếp xúc. Điều trị hôn mê, tụt huyết áp hoặc co giật như trình bày ở phần đầu chương này.

B. Điều trị đặc hiệu

Thời gian bán huỷ của phức hợp carboxyhemoglobin là khoảng 4-5 giờ trong không khí bình thường, nhưng nó sẽ giảm nhanh bởi nồng độ oxy cao. Dùng oxy 100% qua mặt nạ khít hoặc đặt nội khí quản. Oxy cao áp (HBO) có thể cung cấp 100% oxy dưới áp lực cao hơn khi quyển làm giảm thời gian bán huỷ của carboxyhemoglobin Dùng oxy cao áp có thể có tác dụng nếu dùng ngay cho bệnh nhân hôn mê, hoặc co giật và phụ nữ có thai, mặc dù các nghiên cứu có đối chứng không chứng minh được ưu điểm của HBO so với oxy nồng độ cao ở áp lực bình thường.

CÁC CHẤT HOÁ HỌC TRONG CHIẾN TRANH

Các chất độc thần kinh dùng trong chiến tranh hoá học gây ức chế cholinesterase và hay được sử dụng nhất là phospho hữu cơ. Các chất như tabun (dimethyl phosphoramidocyanidic acid ethyl esther) và *sarin* (methyl phosphonofluoridic acid1 - methylethyl esther) giống các thuốc diệt côn trùng như malathion, nhưng có tác dụng mạnh hơn nhiều. Thuốc vào cơ thể bằng hấp thu qua da hoặc hít vào. Tác dụng toàn thân là do tác động giống acetylcholin gồm có đồng tử co nhỏ, tăng tiết nước bọt, đau bụng, ỉa chảy, liệt cơ gây ngừng hô hấp. Hít phải chất độc cũng gây co thắt phế quản, tăng tiết dịch mũi và khí phế quản.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Tiến hành loại bỏ chất độc tại những vị trí tiếp xúc của cơ thể bằng cách rửa đi rửa lại bằng xà phòng và dầu gội đầu. Những nhân viên chăm sóc bệnh nhân này phải mặc quần áo bảo hộ lao động, đeo găng, bởi vì chất độc có thể ngấm qua da bình thường.

B. Điều trị đặc hiệu

Dùng atropin tiêm tĩnh mạch với liều ban đầu là 2mg, dùng nhắc lại khi cần thiết để làm mất các dấu hiệu của tăng acetylcholin (một số nạn nhân cần dùng tới vài trăm mg). Dùng pralidoxim làm tái hoạt cholinesterase, với liều tiêm tĩnh mạch ban đầu 1-2g, tiếp sau đó 200-400mg/giờ. Quân nhân Mỹ trong chiến tranh ở vịnh Ba Tư được trang bị bộ bơm tiêm tự động chứa 2mg atropin cùng 600mg chất tái hoạt cholinesterase là pralidoxin.

CÁC THUỐC DIỆT CÔN TRÙNG CHỨA CLO

(Chlorophenothan [DDT], lindan, toxaphen, chlordan, aldrin, endrin)

Lindan (Kwell) và các thuốc diệt côn trùng chứa clo khác là chất gây kích thích thần kinh trung ương. Những thuốc này có thể gây ngộ độc do uống, hít hoặc tiếp xúc trực tiếp. Liều gây tửvongước tính khoảng 20g đối với DDT, 3g đối với lindan, 2g đối với toxaphen, 1g đối với chlordan và dưới 1g đối với endrin và aldrin. Biểu hiện của ngộ độc gồm có kích thích thần kinh trung ương, co vặn các cơ, co giật và hôn mê. Rối loạn nhịp tim cũng có thể xảy ra, cũng có thể có tổn thương gan và thận.

Điều trị

Không gây nôn bởi vì co giật có thể xuất hiện đột ngột. Rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần trên). Dùng than hoạt nhắc lại có thể có tác dụng đối với trường hợp uống với khối lượng lớn. Dùng diazepam 5-10mg tiêm tĩnh mạch chậm hoặc các thuốc chống co giật khác đối với trường hợp có co giật.

Tiến hành loại bỏ kỹ chất độc ở vùng da tiếp xúc bằng cách dùng xà phòng rửa đi rửa lại và gội đầu bằng dầu gội đầu. Các nhân viên chăm sóc bệnh nhân ngộ độc phải mặc quần áo bảo hộ và đeo găng bởi vì chất độc có thể hấp thụ qua da bình thường.

CLONIDIN VÀ CÁC THUỐC HẠ HUYẾT ÁP ỨC CHẾ GIAO CẢM KHÁC

(Clonidin, guanfacin, methyldopa, prazosin)

Dùng quá liều các thuốc này gây nhịp tim chậm, tụt huyết áp, co đồng tử, ức chế hô hấp và hôn mê (tăng huyết áp đôi khi xảy ra do dùng quá liều clonidin, một hậu quả của tác dụng alpha-adrenergic ngoại biện ở liều cao). Các triệu chứng thường giảm trong vòng dưới 24 giờ và tử vong hiếm khi xảy ra. Triệu chứng tương tự cũng có thể xảy ra sau tiêu hoá các thuốc gây co mạch mũi tại chỗ có hoá tính giống như clonidin (oxymetazolin, tetrahydrozolin, naphazolin).

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Dùng than hoạt và thuốc tẩy (xem phần dùng than hoạt và thuốc tẩy). Đảm bảo đường thở, thông khí hỗ trợ nếu cần thiết. Chỉ cần điều trị triệu chứng là đủ, thậm chí trong trường hợp uống nhiều. Truyền dịch để duy trì huyết áp, có thể dùng dopamin. Atropin thường có tác dụng với nhịp tim chậm.

B. Điều trị đặc hiệu

Không có thuốc giải độc đặc hiệu. Mặc dù tolazolin được khuyến cáo để điều trị quá liều clonidin, nhưng tác dụng của nó không thể nói trước và cũng không nên dùng. Naloxon cũng được thông báo là thành công trong một vài trường hợp và cũng chưa được chứng minh chắc chắn.

COCAIN

Xem phần amphetamin và cocain ở trên.

CYANID

Cyanid là một hoá chất có độc tính cao, được dùng rộng rãi trong nghiên cứu, phòng xét nghiệm và nhiều ngành công nghiệp. Dạng khí có tên là hydro cyanid là thành phần quan trọng của khói trong đám cháy. Các glycosid để tạo ra cyanid cũng được tìm thấy trong lõi cây mơ và các loại cây cùng họ khác. Cyanid được tạo ra từ phân huỷ nitroprussid và ngộ độc có thể xảy ra khi truyền thuốc này liều cao với tốc độ nhanh. Cyanid cũng được tạo ra do chuyển hoá acetonitril là chất có trong một số chất tẩy sơn móng tay thường dùng. Cyanid được hấp thụ nhanh qua đường uống, qua da và hít vào. Nó gây rối loạn hoạt động tế bào bằng cách ức chế cytochrom oxidase và ngăn cản sử dụng oxy của tế bào.

Biểu hiện lâm sàng

Khởi phát của ngộ độc xuất hiện ngay sau khi hít phải khí hydro cyanid, nhưng cũng có thể xuất hiện chậm trong nhiều phút tới nhiều giờ sau khi ăn, uống muối cyanid hoặc những hoá chất và những cây có khả năng tạo ra cyanid. Triệu chứng ngộ độc gồm có đau đầu, choáng váng, buồn nôn, đau bụng, lo lắng, sau đó có thể lú lẫn, ngất, sốc, co giật, hôn mê và tử vong. Có thể thấy mùi đắng giống nhân hạnh đào từ hơi thở hoặc trong chất nôn của bệnh nhân, mặc dù không phải là dấu hiệu có giá trị trong chẩn đoán. Độ bão hoà oxy trong máu tĩnh mạch tăng (> 90%) ở trường hợp ngộ độc nặng bởi vì mô không lấy được oxy từ máu động mạch. Không có xét nghiệm nhanh tại giường đáng tin cậy giúp chẩn đoán ngộ độc cyanid.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Đưa ngay nạn nhân ra khỏi nơi tiếp xúc, cẩn thận không để nạn nhân tiếp xúc với người cứu nạn. Trong trường hợp nghi ngờ ngộ độc cyanid do truyền nitroprussid, cần dừng ngay hoặc truyền tốc độ chậm lại. (Nhiễm toan chuyển hoá và các triệu chứng khác của ngộ độc cyanid thường biểu hiện rõ rất nhanh).

Trong trường hợp uống phải cyanid cần tiến hành làm sạch dạ dày bằng rửa dạ dày rồi dùng than hoạt hoặc dùng than hoạt ngay hoặc gây nôn ngay lập tức (nếu không rửa dạ dày và không có than hoạt) (xem ở phần trên). Mặc dù than hoạt có ái tính thấp với cyanid nhưng thường chỉ cần 60-100g than hoạt là đủ gắn hết với cyanid khi uống với liều chết (100-200mg).

B. Điều trị đặc hiệu

Ở Mỹ, các thuốc giải độc cyanid (bảng 22-11) có chứa các nitrit (gây ra methemoglobin máu để gắn với cyanid tự do) và thiosulfat (làm tăng chuyển cyanid thành thiocyanat ít độc hơn). Dùng amyl nitrit bằng cách đặt ống ở dưới mũi nạn nhân hoặc để ở đầu ông nội khí quản; và dùng dung dịch natri nitrat 3% 10ml, đường tĩnh mạch. Thận trọng: các nitrit có thể gây hạ huyết áp và tạo ra nồng độ methemoglobin nguy hiểm. Cũng dùng dung dịch natri thiosulfat 25%, 50 ml (12,5g) đường tĩnh mạch.

Bảng 22-11. Những thuốc giải độc hiện hành dùng để giải độc cho cyanid[1,2] (đóng gói sẵn)

Thuốc giải độc	Chế phẩm	Liều dùng
Amyl nitrid	0,3 ml (dạng để hít)	Bẻ 1 - 2 ống để dưới mũi bệnh nhân
Natri nitrit	3 g/dl (300 mg trong 10 ml [đóng ống])	6 mg/kg, tiêm TM (0,2ml/kg).
Natri thiosulfat	25 g/dl(12,5g trong 50 ml[đóng ống])	250 mg/kg, tiêm TM (1ml/kg).

[1] Được phép của các nhà biên tập Saumders CE, Ho MT: Current Emergeny diagnosis & treatment, 4th ed., Appleton & Lange 1992.

[2] Ở Mỹ do Eli Lilly & Co sản xuất.

DIGITALIS VÀ CÁC GLYCOSID TRỢ TIM KHÁC

Các glycosid trợ tim có nguồn gốc từ nhiều loại thực vật và được dùng rộng rãi để điều trị suy tim và rối loạn nhịp trên thất. Thuốc có tác dụng gây liệt bơm Na^+ -K^+ ATPase và tăng trương lực thần kinh phó giao cảm. Tác dụng trong tế bào gồm có tăng co bóp phụ thuộc calci và rút ngắn thời gian khử cực. Digoxin và ouabain gắn nhiều vào mô nhưng digoxin chỉ phân phối 0,6 l/kg, vì thế chỉ có thể làm tăng loại trừ digoxin bằng truyền máu qua than hoạt hoặc dùng than hoạt các liều nhắc lại.

Biểu hiện lâm sàng

Ngộ độc có thể xảy ra do nhiễm một lần cấp tính hoặc dùng quá liều thuốc vô tình trong thời gian dài. Sau một lần dùng quá liều bệnh nhân thường biểu hiện buồn nôn, nôn, nhịp tim chậm, tăng kali máu, blôc nhĩ - thất. Những trường hợp dùng thuốc lâu dài sẽ xuất hiện triệu chứng ngộ độc từ từ và thường có hạ kali, magnesi máu do dùng đồng thời với thuốc lợi tiểu, và thường gặp hơn là rối loạn nhịp thất (như: ngoại tâm thu, nhịp nhanh thất hoặc rung thất).

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Bệnh nhân cần được đảm bảo đường thở và thông khí hỗ trợ khi cần thiết. Theo dõi sát nồng độ kali và nhịp tim. Điều trị rối loạn nhịp thất ban đầu bằng lidocain (2—3mg/kg tiêm tĩnh mạch) hoặc phenytoin (10-15mg/kg tiêm tĩnh mạch chậm trong 30 phút), điều trị nhịp chậm ban đầu dùng atropin (0,5-2mg tiêm tĩnh mạch), isoproterenol (1-5 µg/phút, lúc đầu) hoặc đặt máy tạo nhịp ngoài cơ thể.

Sau ngộ độc cấp do uống thuốc, tiến hành rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần cách dùng than hoạt). Không nên gây nôn bởi vì nôn có thể làm cường phó giao cảm như nhịp tim chậm, bloc nhĩ - thất.

B. Điều trị đặc hiệu

Đối với những bệnh nhân ngộ độc nặng (như nhịp tim chậm rõ hoặc bloc nhĩ -thất không đáp ứng với atropin, hoặc rối loạn nhịp thất không đáp ứng với lidocain hoặc phenytoin) dùng kháng thể đặc hiệu với digoxin (Fab miễn dịch với digoxin [của cừu]; Digibind). Liều lượng Digibind dựa vào nồng độ digoxin ước tính trong cơ thể từ liều uống vào hoặc nồng độ digoxin trong huyết thanh.

1. Từ liều uống vào: Số ống digibind ≈ 1,5 x liều uống vào (mg).

2. Từ nồng độ trong huyết thanh:

Số ống digibind ≈ nồng độ digoxin trong huyết thanh (ng/ml) x trọng lượng cơ thể (kg) x 10^{-2}. Sau dùng quá liều cấp, nồng độ thuốc trong huyết thanh cao giả tạo trước khi phân phát hoàn toàn vào tổ chức, vì thế ước tính quá cao Digibind từ nồng độ digoxin trong huyết thanh có thể xảy ra.

3. Liều Digibind theo kinh nghiệm: Có thể được áp dụng nếu tình trạng bệnh nhân tương đối ổn định và bệnh nhân có bệnh cơ bản (như rung nhĩ) gợi ý mức còn lại của hoạt độ digitalis. Bắt đầu 1 - 2 ống rồi đánh giá lại tình trạng lâm sàng sau 20 - 30 phút.

Chú ý: Sau khi dùng Digibind, nồng độ digoxin huyết thanh có thể tăng giả tạo do kỹ thuật xét nghiệm.

ETHANOL, BARBITURAT, BENZODIAZEPIN VÀ CÁC THUỐC AN THẦN GÂY NGỦ KHÁC

Nhóm thuốc an thần gây ngủ gồm nhiều loại thuốc dùng để điều trị lo âu, trầm cảm, mất ngủ và động kinh. Ethanol và một số thuốc chọn lọc khác cũng được dùng rộng rãi như thuốc gây sảng khoái. Tất cả các thuốc này gây ức chế hoạt hoá cấu trúc lưới của hệ thần kinh trung ương, vỏ não, và tiểu não.

Biểu hiện lâm sàng

Ngộ độc nhẹ gây sảng khoái, nói líu và thất điều. Ngộ độc ethanol có thể gây hạ đường huyết, thậm chí đường huyết tương đôi thấp. Trong trường hợp ngộ độc nặng hơn, trạng thái sững sờ, hôn mê và ngừng thở có thể xảy ra. Tử vong hoặc các biến chứng nặng là do hậu quả hít phải dịch dạ dày. Nhịp tim chậm, tụt huyết áp và hạ thân nhiệt là hay gặp. Những bệnh nhân dùng quá nhiều có thể tử vong với không có đáp ứng phản xạ, thậm chí không có hoạt động điện não đồ. Việc chẩn đoán và đánh giá mức độ ngộ độc thường dựa vào biểu hiện lâm sàng. Nồng độ ethanol trong huyết thanh trên 300 mg/dl (0,3 g/dl; 65 mmol/L) thường gây hôn mê ở những người không dùng ethanol lâu dài trước đó, nhưng ở người dùng thường xuyên thì vẫn tỉnh táo ở nồng độ ethanol cao hơn rất nhiều. Nồng độ phenobarbital trên 80 - 100 mg/L thường gây hôn mê.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần cách dùng than hoạt). Dùng than hoạt nhắc lại có thể làm tăng loại bỏ phenobarbital và truyền máu qua than hoạt có thể là cần thiết ở những bệnh nhân ngộ độc phenobarbital nặng, nhưng không có tác dụng cho hầu hết các thuốc khác cùng nhóm.

B. Điều trị đặc hiệu

Flumazenil là thuốc cạnh tranh đặc hiệu trên receptor với benzodiazepin, nó không có tác dụng với ethanol, barbiturat hoặc các thuốc an thần gây ngủ khác. Dùng flumazenil 0,2mg tiêm tĩnh mạch chậm trong 30-60 giây, dùng liều nhắc lại với tăng thêm 0,5mg khi cần thiết, tới tổng liều là 3-5mg. Thận trọng: flumazenil có thể gây co giật ở những bệnh nhân có co giật trước đó, nghiện benzodiazepin hoặc quá liều thuốc chống trầm cảm ba vòng dùng đồng thời. Nếu co giật xảy ra, diazepam và các thuốc chống co giật benzodiazepinkhác sẽ không có tác dụng. Giống naloxon, thời gian tác dụng của flumazenil ngắn (2-3 giờ), tác dụng của thuốc an thần gây ngủ lại tái hiện, vì thế cần dùng flumazenil nhắc lại.

GAMMA HYDROXYBUTYRAT

Gamma hydroxybutyrat đã trở thành thuốc gây nghiện phổ biến. Nó có nguồn gốc từ thuốc gây mê tác dụng ngắn, và đôi khi nó cũng được dùng để điều trị cơn ngủ kịch phát. Chất này được dùng phổ biến ở các vận động viên thể hình và được cho là có khả năng kích thích hormon tăng trưởng, và được bán trên thị trường dưới dạng dung dịch. Khởi phát tác dụng nhanh của thuốc dẫn đến mất khả năng hoặc hôn mê. Triệu chứng sau khi uống thuốc này gồm lơ mơ, ngủ lịm, sau đó là hôn mê và ức chế hô hấp. Xoắn vặn các cơ và co giật đôi khi xuất hiện. Bệnh nhân thường hồi phục nhanh, tỉnh táo trong vài giờ.

Điều trị

Ngay sau khi uống thuốc, dùng than hoạt đường uống hoặc qua ống thông dạ dày. Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Hầu hết bệnh nhân hồi phục nhanh bằng cách điều trị hỗ trợ.

SẮT

Sắt được dùng rộng rãi để điều trị thiếu máu và được cung cấp hàng ngày trong các chế phẩm chứa các vitamin. Đối với các chế phẩm cho trẻ em mỗi liều có 12-15mg nguyên tố sắt (dưới dạng sulfat, gluconat hoặc muối fumarat), còn ở người lớn từ 60-90mg. Sắt là chất ăn mòn đối với ống tiêu hoá, và một khi được hấp thu, sắt gây tác dụng ức chế cơ tim và làm giảm sức cản của thành mạch ngoại vi. Tác dụng gây độc của sắt trong tế bào là phá vỡ các enzym trong chu trình Krebs.

Biểu hiện lâm sàng

Uống dưới 30mg/kg sắt nguyên tố thường chỉ gây rối loạn nhẹ ở ống tiêu hoá. Uống trên 40-60mg/kg có thể gây nôn (đôi khi nôn ra máu), ỉa chảy, tụt huyết áp và nhiễm toan. Tử vong có thể xảy ra là do huyết áp tụt nhiều vì mất nhiều dịch và máu, toan chuyển hoá, viêm phúc mạc do thủng ruột hoặc nhiễm khuẩn. Suy gan tối cấp có thể xảy ra. Những người sống sót sau ngộ độc cấp có thể có sẹo vĩnh viễn ở ống tiêu hoá.

Nồng độ sắt trong huyết thanh trên 350-500μg/dl được coi là độc và trên 1000μg/dl thường gây ngộ độc nặng. Trên phim X quang bụng không chuẩn bị có thể thấy các viên thuốc cản quang.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Cần đảm bảo đường thở và thông khí hỗ trợ nếu cần thiết. Điều trị tụt huyết áp bằng truyền các dung dịch á tinh (Ringer lactat hoặc natri clorid 0,9%). Mất dịch nhiều có thể do nôn, ỉa chảy cũng như vào khoang thứ ba trong trường hợp có tổn thương ruột.

Rửa toàn bộ ruột để loại bỏ các viên sắt chưa được hấp thu (xem phần rửa ruột). Than hoạt không có tác dụng, nhưng có thể dùng nếu nghi ngờ có uống các chất khác.

B. Điều trị đặc hiệu

Deferoxamin là chất tạo chelat chọn lọc với sắt. Thuốc này có thể được dùng đường tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch nhưng không có tác dụng khi dùng đường uống. Đối với những bệnh nhân có biểu hiện của ngộ độc, đặc biệt là khi có nồng độ sắt trong huyết thanh tăng (trên 500 - 600 μg/dl) dùng deferoxamin 10-15 mg/kg/giờ truyền tĩnh mạch liên tục; dùng liều cao hơn (tới 40 - 50 mg/kg/giờ) đối với ngộ độc nặng. Tụt huyết áp có thể xảy ra. Sự hiện hữu của phức hợp sắt - deferoxamin trong nước tiểu tạo thành màu như "rượu vang nho". Deferoxamin an toàn cho phụ nữ có thai bị ngộ độc sắt cấp tính. Thận trọng: truyền deferoxamin kéo dài (trên 36-48 giờ) có thể gây hội chứng suy hô hấp cấp (Acute respiratory distress syndrome - ARDS), mặc dù cơ chế chưa được biết rõ.

ISONIAZID

Isoniazid (INH) là một thuốc kháng khuẩn được dùng chủ yếu trong phòng và điều trị bệnh lao. Nó có thể gây viêm gan ở một số bệnh nhân dùng thuốc kéo dài. INH gây độc cấp tính bằng cách cạnh tranh với pyridoxal 5 - phosphat dẫn đến giảm nồng độ γ-aminobutyric (GABA) ở não. Khi dùng 1,5-2g isoniazid đường uống có thể gây độc và ngộ độc nặng, xảy ra sau khi uống trên 80-100mg/kg.

Biểu hiện lâm sàng

Lú lẫn, nói líu và co giật có thể xảy ra đột ngột ngay sau khi dùng quá liều cấp. Nhiễm toan do tăng acid lactic nặng (không tương xứng với mức độ nặng của co giật) có thể là do ức chế chuyển hoá lactat.

Chẩn đoán dựa vào tiền sử dùng thuốc và xuất hiện nhiễm toan nặng gây co giật. Isoniazid thường không được phát hiện trong các xét nghiệm độc chất và mức isoniazid huyết thanh không phải dễ dàng.

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Dùng diazepam liều cao (15-20mg tiêm tĩnh mạch) để điều trị co giật hoặc dùng pyridoxin như là thuốc giải độc (xem phần dưới).

Làm sạch dạ dày bằng cách rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần cách dùng than hoạt). Không gây nôn vì nguy cơ xuất hiện co giật đột ngột.

B. Điều trị đặc hiệu

Pyridoxin (vitamin B6) là thuốc đối kháng đặc hiệu với các tác dụng độc cấp của isoniazid và thường để khống chế cơn co giật không đáp ứng với diazepam. Dùng 5g tiêm tĩnh mạch trong 1-2 phút hoặc, nếu biết khối lượng isoniazid uống vào, dùng số gam pyridoxin tương đương với số gam isoniazid.

CHÌ

Chì được dùng trong các sản phẩm thương mại và công nghiệp khác nhau như trong pin, ắc quy, que hàn, đồ gốm, hệ thống máy nước, xăng và trong một số thuốc của y học dân tộc. Ngộ độc chì thường là do tiếp xúc lâu dài và hiếm hơn là sau khi uống một lần. Chì gây nhiều tác động có hại khác nhau đối với hoạt động tế bào và chủ yếu tác động tới hệ thần kinh, hệ tiêu hoá và hệ thống tạo máu.

Biểu hiện lâm sàng

Ngộ độc chì ban đầu thường không được chẩn đoán bởi vì triệu chứng và dấu hiệu không đặc hiệu và cũng không nghi ngờ bệnh nhân có tiếp xúc với chì. Triệu chứng thường gặp gồm đau bụng, táo bón, đau đầu, kích thích. Ngộ độc nặng có thể gây hôn mê, co giật. Ngộ độc mạn gây rối loạn học tập (ở trẻ em) và bệnh thần kinh vận động (như cổ tay thõng).

Chẩn đoán dựa vào đo nồng độ chì trong máu. Nồng độ chì trong máu dưới 10 µg/dl thường được coi là không độc. Nồng độ chì 10-25µg/dl gây ra giảm phát triển hành vi và thần kinh ở trẻ em. Nồng độ chì từ 25-50µl/dl có thể gây đau đầu, kích thích và bệnh thần kinh tiền lâm sàng. Nồng độ từ 50 - 70µg/dl gây ngộ độc trung bình và trên 70 - 100 µg/dl gây ngộ độc nặng. Các dấu hiệu xét nghiệm khác của ngộ độc chì gồm có: thiếu máu hồng cầu nhỏ với các châm ưa base và tăng protoporphyrin tự do trong hồng cầu.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Đối với những bệnh nhân bị bệnh não, cần đảm bảo thông suốt đường thở và điều trị hôn mê, co giật như trình bày ở đầu chương.

Những trường hợp ngộ độc cấp do mới uống, dùng than hoạt và thuốc tẩy (xem phần dùng thuốc tẩy). Nếu một vật chứa lượng chì lớn vẫn nhìn thấy trong dạ dày trên X quang bụng thì cần dùng thuốc tẩy nhắc lại, rửa ruột toàn bộ, nội soi thậm chí lấy bỏ bằng phẫu thuật để phòng ngộ độc bán cấp (acid của dịch dạ dày có thể ăn mòn bề mặt kim loại, làm tăng hấp thu chì. Một khi các vật chứa chì vào ruột non thì nguy cơ ngộ độc giảm đi).

Tiến hành điều tra nguồn gốc tiếp xúc với chì. Công nhân có nồng độ chì trên 60 µg/dl một lần (hoặc 3 lần trong 3 tháng nồng độ chì trên 50µg/dl) theo luật của Liên bang phải được rời khỏi nơi tiếp xúc cũ. Liên hệ với Cục an toàn và sức khoẻ của Mỹ (OSHA). Một số bang đã yêu cầu báo cáo về những trường hợp được xác định có ngộ độc chì.

B. Điều trị đặc hiệu

Chỉ định dùng chất tạo chelat phụ thuộc vào nồng độ chì trong máu và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Việc lựa chọn và sử dụng thuốc giải độc nên hỏi ý kiến chuyên gia y tế về độc chất hoặc Trung tâm chống độc địa phương.

1. Ngộ độc nặng: Bệnh nhân ngộ độc nặng (có bệnh não hoặc nồng độ chì trên 70-100 µg/dl) nên dùng edetat calci dinatri (EDTA) 1500 mg/m^2/kg/ngày (≈ 50mg/kg/ngày) chia làm 4 - 6 lần hoặc truyền tĩnh mạch liên tục. Một số nhà lâm sàng cũng dùng thêm dimercaprol (BAL) 4-5mg/kg tiêm bắp cứ 4 giờ / lần, trong 5 ngày.

2. Ngộ độc nhẹ hơn: Bệnh nhân có triệu chứng nhẹ hơn hoặc không có triệu chứng với mức chì trong máu từ 55-69 µg/dl có thể dùng EDTA đơn thuần như liều ở trên. Dùng chất tạo chelat bằng đường uống là succimer (dimercaptosuccinic acid - DMSA) cho bệnh nhân ngộ độc nhẹ, trung bình. Liều thường dùng là 10mg/kg uống 8 giờ một lần, trong 5 ngày sau đó cứ mỗi 12 giờ trong 2 tuần.

Chú ý: Luật pháp không cho phép điều trị những công nhân không có triệu chứng mà nồng độ chì tăng với mục đích duy trì nồng độ chì dưới 50µg/dl để không thay đổi chỗ làm cho họ.

LSD VÀ CÁC CHẤT GÂY ẢO GIÁC KHÁC

Nhiều chất có một cách tự nhiên ở thực vật, nấm và các chất tổng hợp như phecyclidin (PCP), toluen, các dung môi hoà tan khác, và LSD bị lạm dụng vì có đặc tính gây ảo giác. Cơ chế gây độc và các ảnh hưởng trên lâm sàng thay đổi theo từng chất.

Nhiều loại thực vật gây ảo giác và nấm gây hoang tưởng kháng cholinergic với biểu hiện đỏ ửng ở da, niêm mạc khô, giãn đồng tử, nhịp tim nhanh và bí đái. Một số loài thực vật và nấm có thể chứa các indol gây ảo giác như mescalin, lysergic acid diethylamid (LSD). Các indol này gây ảo thị, rối loạn nhận thức, đồng tử giãn rộng và nhịp tim hơi nhanh. Phecyclidin (PCP), một chất gây mất cảm giác phân ly giống như kentamin, có thể gây mê sảng và hôn mê, thường kèm theo rung giật nhãn cầu theo trục ngang và trục dọc. Toluen và các dung môi hydrocarbon khác (butan, trichloroethylen ...) gây sảng khoái, hoang tưởng và có thể làm tăng nhạy cảm của cơ tim với các tác dụng của cathecholamin, vì thế gây tử vong do rối loạn nhịp tim.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Đảm bảo thông suốt đường thở và thông khí hỗ trợ khi cần thiết. Điều trị

hôn mê, tăng thân nhiệt và co giật như phác đồ ở đầu chương này. Đối với bệnh nhân mới uống thì dùng than hoạt qua đường uống hoặc qua ống thông dạ dày.

B. Điều trị đặc hiệu

Dùng physostigmin (xem phần trên) có tác dụng điều trị bệnh nhân mê sảng kháng cholinergic. Tuy nhiên không dùng thuốc này nếu nghi ngờ có ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng. Bồn chồn, kích thích và rối loạn tâm thần do LSD hoặc ngộ độc mescalin, có thể đáp ứng với benzodiazepin (như diazepam uống 10-15mg hoặc 5-10mg đường tĩnh mạch), hoặc haloperidol (2 - 5 mg uống hoặc tiêm tĩnh mạch). Theo dõi rối loạn nhịp tim đối với người hít phải dung môi hoà tan (hay gặp nhất là ngoại tâm thu thất, nhịp nhanh thất, rung thất); điều trị bằng các thuốc chẹn beta như propranolol (1-5mg tiêm tĩnh mạch hoặc esmolol 250-500 µg/kg tiêm tĩnh mạch, sau đó truyền 50 µg/kg/phút) có thể có hiệu quả hơn lidocain.

THUỶ NGÂN

Ngộ độc thuỷ ngân cấp tính thường xảy ra do uống phải muối thuỷ ngân vô cơ hoặc hít phải hơi thuỷ ngân. Uống muối thuỷ ngân gây ra vị kim loại, tăng tiết nước bọt, khát và cảm giác rát bỏng ở họng, thay đổi màu sắc và phù nề niêm mạc miệng, đau bụng, nôn, ỉa máu, sốc, độc thận trực tiếp gây suy thận cấp. Hít phải hơi thuỷ ngân có nồng độ cao có thể gây viêm phổi hoá chất tối cấp. Ngộ độc thuỷ ngân mạn tính gây ra yếu, thất điều, run cố ý, kích thích và trầm cảm. Khi phơi nhiễm với các chất thuỷ ngân hữu cơ như cá bị nhiễm thuỷ ngân hoặc các chất diệt nấm dùng trong bảo quản giống thì người bệnh có các triệu chứng thất điều, run, co giật và dị dạng bẩm sinh nghiêm trọng.

Điều trị

A. Ngộ độc cấp

Chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu cho viêm phổi do hơi thuỷ ngân. Loại bỏ muối thuỷ ngân khỏi dạ dày bằng cách gây nôn, rửa dạ dày và dùng than hoạt thụt (xem phần cách dùng than hoạt). Trong trường hợp ngộ độc cấp do muối thuỷ ngân, thì dùng ngay dimercaprol (BAL) giống như đối với ngộ độc asen. Trừ khi bệnh nhân bị viêm dạ dày - ruột nặng còn các trường

hợp khác thì uống succimer (DMSA) 10 mg/kg cứ 8 giờ một lần, trong 5 ngày và sau đó cứ 12 giờ dùng một lần,trong 2 tuần. Duy trì lượng nước tiểu, điều trị thiểu niệu và vô niệu nếu có.

B. Ngộ độc mạn

Dừng ngay tiếp xúc với nguồn thuỷ ngân. Dùng thuốc tạo chelat không hồi phục được nhiễm độc thần kinh, mặc dù một số tác giả khuyến cáo dùng thử succimer.

METHANOL VÀ ETHYLEN GLYCOL

Methanol (là loại alcohol từ gỗ) thường thấy trong nhiều sản phẩm bao gồm các dung môi hoà tan, các dung dịch để rửa băng, dung dịch để rửa sơn. Đôi khi bệnh nhân cố tình uống thay cho rượu và cũng có thể tìm thấy methanol trong rượu whiskey lậu. Ethylen glycol là thành phần chính trong hầu hết các chất chống đông. Ngộ độc là do sự chuyển hoá thành các acid hữu cơ có độc tính cao: methanol chuyển thành acid formic, ethylen glycol thành acid glycolic và oxalic.

Biểu hiện lâm sàng

Ngay sau khi uống một hai chất này bệnh nhân thường biểu hiện như là "Say". Độ thẩm thấu huyết thanh thường là tăng (đo bằng phương pháp điểm đông lạnh) nhưng nhiễm toan thường không xuất hiện trong giai đoạn sớm. Sau vài giờ, sự chuyển hoá thành acid hữu cơ có độc dẫn tới toan chuyển hoá có khoảng trống anion cao, thở nhanh, lú lẫn, co giật và hôn mê. Ngộ độc methanol thường gây rối loạn thị giác, trong khi ngộ độc ethylen glycol thường gây các tinh thể oxalat trong nước tiểu và suy thận.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Đối với bệnh nhân đến sớm trong vòng 30 - 60 phút sau khi uống, làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần dùng than hoạt) (chú ý: than hoạt không có tác dụng nhiều).

B. Điều trị đặc hiệu

Đối với bệnh nhân ngộ độc nặng (biểu hiện bằng nhiễm toan chuyển hoá

nặng, thay đổi trạng thái tâm thần, nồng độ methanol hoặc ethylen trong huyết thanh trên 50 mg/dl, hoặc khoảng trống độ thẩm thấu cao) cần tiến hành lọc máu càng sớm càng tốt, để loại bỏ các chất chưa chuyển hoá và các sản phẩm chuyển hoá gây độc.

Ethanol làm ngừng chuyển hoá methanol và ethylen glycol bằng cách cạnh tranh với các enzym alcohol dehydrogenase. Nồng độ ethanol huyết thanh mong muốn là 100mg/dl. Để đạt được nồng độ này cần uống khoảng 750mg/kg hoặc dung dịch pha loãng để dùng đường tĩnh mạch (có thể có ở hiệu thuốc dung dịch 5% và 10%) sau đó truyền duy trì 100-150mg/kg / giờ. Liều lượng truyền phải tăng tới khoảng175-250mg/kg/giờ trong trường hợp tiến hành lọc máu để bù lại lượng ethanol mất đi qua lọc. Một thuốc giải độc mới là fomepizol (4-methypyrazol-4MP), ức chế hoạt động của alcohol dehydrogenase được sử dụng tay cho ethanol. Cần liên hệ với Trung tâm chống độc địa phương để hỏi về chỉ định và liều dùng của fomepizol.

NHỮNG CHẤT TẠO METHEMOGLOBIN MÁU

Nhiều hoá chất có khả năng oxy hoá sắt II (ferrous) hemoglobin thành trạng thái sắt III của nó là methemoglobin, một dạng không có khả năng vận chuyển oxy. Các thuốc và hoá chất được biết gây methemoglobin gồm có: benzocain (thuốc gây tê tại chỗ), anilin, nitrit,khí nitơ oxid, nitrobenzen, dapson, pyridium và nhiều thuốc khác. Dapson là thuốc có thời gian bán huỷ, thải trừ kéo dài và có thể gây methemoglobin kéo dài hoặc tái phát sau điều trị ban đầu.

Biểu hiện lâm sàng

Methemoglobin máu làm giảm khả năng vận chuyển oxy và gây ra choáng váng, buồn nôn, đau đầu, khó thở, lú lẫn,co giật và hôn mê. Mức độ của các triệu chứng phụ thuộc vào tỉ lệ hemoglobin bị oxy hoá tạo thành methemoglobin, ngộ độc nặng thường xuất hiện khi tỉ lệ methemoglobin trên 40-50%. Mặc dù ở nồng độ methemoglobin thấp (15 — 20%) nạn nhân xuất hiện tím bởi vì màu "nâu sôcôla" của methemoglobin, nhưng phân áp oxy trong máu vẫn bình thường. Việc đo nồng độ oxy máu bằng kẹp maomạch có thể cho kết quả về độ bão hoà oxy không chính xác. Toan chuyển hoá nặng có thể xảy ra. Tan máu xuất hiện, đặc biệt ở những bệnh nhân nhạy cảm với tình trạng thiếu oxy (như những người thiếu men glucose - 6 phosphat dehydrogenase)

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Dùng oxy có nồng độ cao. Nếu mới uống thì tiến hành làm sạch dạ dày bằng cách rửa và dùng than hoạt (xem phần dùng than hoạt). Đối với trường hợp uống dapson, dùng than hoạt nhắc lại để làm tăng loại bỏ dapson (xem phần dùng than hoạt).

B. Điều trị đặc hiệu

Xanh methylen tăng cường chuyển methemoglobin thành hemoglobin bằng cách tăng hoạt độ của enzym methemoglobin reductase. Đối với bệnh nhân có triệu chứng, dùng 1-2mg/kg (0,1 - 0,2 ml/kg loại dung dịch 1%) tiêm tĩnh mạch. Liều thứ hai có thể dùng ngay trong vòng 15-20 phút nếu cần thiết. Những bệnh nhân thiếu hụt enzym methemoglobin reductase di truyền hoặc thiếu glucose 6-phosphat dehydrogenase có thể không đáp ứng với điều trị xanh methylen.

NHỮNG CHẤT ỨC CHẾ ENZYM MONOAMIN OXYDASE

(Isocarboxazid, phenelzin)

Dùng quá liều gây thất điều, kích thích, tăng huyết áp và nhịp tim nhanh; vài giờ tiếp theo sau đó xuất hiện tụt huyết áp, co giật và tăng thân nhiệt.

Ăn thức ăn nhiễm tyramin có thể gây tăng huyết áp phản ứng rất cao. Những thức ăn này là fomat, rượu vang đỏ để lâu. Tăng huyết áp phản ứng cũng có thể xảy ra khi dùng bất cứ thuốc giống giao cảm nào. Tăng thân nhiệt nghiêm trọng hoặc tăng thân nhiệt gây tử vong (hội chứng serotonin) có thể xảy ra nếu bệnh nhân dùng những thuốc ức chế monoamin oxydase như meperidin, fluoxetin, paroxetin, fluvoxamin, venlafaxin, tryptophan, dextromethorphan hoặc các thuốc làm tăng serotonin khác. Phản ứng này cũng có thể xảy ra khi dùng thuốc ức chế monoamin oxydase có chọn lọc thế hệ mới hơn đó là moclobemid.

Điều trị

Loại bỏ thuốc trong trường hợp dùng theo đường uống bằng cách rửa dạ dày, dùng than hoạt và thuốc tẩy (xem phần dùng than hoạt và thuốc tẩy). Điều trị tăng huyết áp nặng bằng nitroprussid, phentolamin hoặc các thuốc giãn mạch có tác dụng nhanh khác (xem phần điều trị tăng huyết áp). Điều

trị tụt huyết áp bằng cách truyền dịch và nằm đầu thấp, tránh dùng thuốc nâng huyết áp. Theo dõi bệnh nhân ít nhất là 24 giờ, bởi vì tăng thân nhiệt phản ứng có thể xuất hiện muộn. Điều trị tăng thân nhiệt bằng cách làm mát, liệt thần kinh cơ (xem phần đầu của chương này).

NẤM ĐỘC

Có hàng nghìn loài nấm có thể gây ra các ảnh hưởng độc khác nhau. Những loài nấm nguy hiểm nhất gồm Amanita phalloides (nấm độc xanh đen), Amanita verna (nấm độc tán trắng), Amanita virosa (nấm độc hình nón), Gyromitra esculenta và các loài Galerina. Tất cả các loài nấm này chứa amatoxin, một loại độc tố gây độc mạnh với tế bào. Chỉ cần ăn một phần của một cây nấm độc cũng có thể gây tử vong.

Dấu hiệu mô bệnh học ở những người tử vong do ngộ độc nấm chứa amatoxin là hoại tử hàng loạt cấp tính gan, thận và cơ vân.

Biểu hiện lâm sàng (Bảng 22-12)

A. Triệu chứng và dấu hiệu

1. Loài nấm có amatoxin: (Amanita phalloides, Amanita verna, Amanita virosa và loài Galerina). Sau khi ăn từ 8-12 giờ, xuất hiện đau bụng dữ dội, nôn và ỉa chảy nhiều, tiếp sau đó có hoại tử gan, bệnh não gan và thường có suy thận. Tỉ lệ tử vong khoảng 20%. Nấu chín không tránh được ngộ độc.

2. Loại nấm có gyromitrin: (Loài Gyromitra và Helvella). Ngộ độc hay gặp hơn sau khi ăn nấm chưa nâu chín. Triệu chứng ngộ độc xuất hiện sau khi ăn từ 8-12 giờ gồm có nôn, ỉa chảy, hoại tử gan, co giật, hôn mê, tan máu. Tỉ lệ tử vong dưới 10%.

3. Loại nấm có muscarinic: (Loài Inocybe và Clitocybe). Các triệu chứng nôn, ỉa chảy, nhịp tim chậm, tụt huyết áp, tăng tiết nước bọt, co đồng tử, co thắt phế quản và chảy nước mắt xuất hiện ngay sau khi ăn. Rối loạn nhịp tim có thể có, nhưng ít gây tử vong.

4. Loại nấm có kháng cholinergic: (Amanita muscaria, Amanita pantherine). Loại nấm này gây ra nhiều triệu chứng khác nhau và có thể giống như atropin tạo ra như kích thích, mê sảng, đỏ da, giãn đồng tử và rung giật cơ. Các triệu chứng ngộ độc xuất hiện 1-2 giờ sau khi ăn. Tử vong ít khi xảy ra.

5. Loại nấm gây kích thích dạ dày - ruột: (Boletus, Cantharellus). Các triệu chứng buồn nôn, nôn, ỉa chảy xảy ra ngay sau khi ăn. Tử vong ít khi xảy ra.

6. Disulfiram (loài Coprius). Sự mẫn cảm giống disulfiram với rượu có thể tồn tại một vài ngày. Triệu chứng ngộ độc gồm đỏ da, tụt huyết áp và nôn xuất hiện sau khi ăn nấm cùng với uống rượu

7. Nấm chứa chất gây ảo giác: (Loài Psilocybe và Panaeolus). Giãn đồng tử, buồn nôn và nôn, ảo thị nặng xảy ra 1 - 2 giờ sau khi ăn nấm. Tử vong ít khi xảy ra.

8. Cortinarius orellanus: Loại nấm này gây suy thận cấp do viêm thận kẽ và ống thận.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu

Sau khi các triệu chứng xuất hiện, việc loại bỏ chất độc có thể không có tác dụng, đặc biệt ngộ độc nấm chứa amatoxin hoặc gyromitrin. Bởi vì trong những trường hợp này triệu chứng thường xuất hiện muộn sau 12 giờ hoặc muộn hơn sau khi ăn nấm. Tuy nhiên người ta vẫn khuyến cáo gây nôn đối với trường hợp mới ăn với bất kỳ loại nấm độc nào, hoặc dùng thuốc tẩy và than hoạt (xem phần cách dùng than hoạt).

B. Các biện pháp chung

1. Loại nấm có chứa amatoxin loại petid vòng: Nhiều loại thuốc giải độc chưa được chứng minh (như acid thioctic, silibinin, penicillin, các corticosteroid) được khuyên dùng trong trường hợp ngộ độc nấm có chứa amatoxin, nhưng kết quả thử nghiệm là tương đương. Bù dịch trong trường hợp ỉa chảy và hồi sức tích cực khi có suy gan là những vấn đề then chốt trong điều trị.

Phá vỡ chu kỳ gan ruột của amatoxin bằng cách dùng than hoạt và thuốc nhuận tràng có thể có tác dụng. Tuy nhiên, tới khi mà phương pháp này được sử dụng, thì hầu hết các amatoxin đã gây tổn thương tế bào và được đào thải ra ngoài. Truyền máu qua than hoạt cũng được khuyến cáo sử dụng nhưng giá trị chưa được chứng minh.

Trong trường hợp quá nặng thì chỉ có ghép gan mới hy vọng sống sót; vì thế trường hợp này cần liên hệ với Trung tâm ghép gan.

2. Loại nấm có gyromitrin: Đối với ngộ độc gyromitrin, dùng pyrodoxin 25mg/kg tiêm tĩnh mạch.

3. Loại nấm gây kích thích hệ tiết muscarin: Đối với ngộ độc nấm biểu hiện nổi bật triệu chứng của hệ tiết muscarin và tiết cholin, dùng atropin 0,005 - 0,01mg/kg tiêm tĩnh mạch và dùng nhắc lại nếu cần thiết.

4. Loại gây triệu chứng kháng tiết cholin: Đối với loại này, dùng physostigmin 0,5-1mg tiêm tĩnh mạch có thể làm giảm triệu chứng kích thích và làm hết các triệu chứng kháng tiết cholin ngoại biên, nhưng nó cũng có thể gây nhịp tim chậm, vô tâm thu và co giật.

5. Loại gây kích thích dạ dày - ruột: Dùng thuốc chống nôn và bù dịch bằng đường uống hoặc tĩnh mạch.

6. Loại disulfiram: Do ăn nấm Coprinus, cần tránh uống rượu và điều trị phản ứng với rượu bằng bù dịch và nằm ngửa.

7. Loại gây ảo giác: Cần tạo môi trường yên tĩnh tin cậy cho bệnh nhân, dùng thuốc an thần như diazepam hoặc haloperidol.

8. Cortinarius: Điều trị hỗ trợ và lọc máu khi cần với suy thận.

Bảng 22-12. Các loại nấm độc

Độc tố	Giống nấm	Triệu chứng và dấu hiệu	Thời gian khởi phát	Điều trị
Amanitin	Amanita (A phalloides, A.verna, A.virosa	Viêm dạ dày ruột nặng, tiếp đó là suy gan, suy thận sau 48 - 72 giờ	6 - 24 giờ	Hỗ trợ, bù dịch, uống than hoạt nhắc lại. Penicillin, acid thiotic, và silibinin là thuốc giải độc chưa chứng minh
Muscarin	Inocybe, Clitocybe	Kích thích hệ muscarinic (tăng tiết nước bọt, co đồng tử, nhịp tim chậm, ỉa chảy)	30 - 60 phút	Hỗ trợ, dùng atropin 0,5 - 2 mg tiêm tĩnh mạch đối với trường hợp có biểu hiện triệu chứng nặng của hệ cholinergic
Ibotenic acid, muscimol	Amanita muscaria	Kháng cholinergic (giãn đồng tử, nhịp tim nhanh, sốt cao, mê sảng)	30 - 60 phút	Hỗ trợ, dùng physostigmin 0,5 - 2 mg tiêm tĩnh mạch đối với trường hợp có triệu chứng và dấu hiệu kháng cholinergic nặng
Coprine	Coprinus	Tác dụng giống như disulfiram khi uống cùng với ethanol	30 - 60 phút	Hỗ trợ, kiêng rượu 3 - 4 ngày.
Monomethyl hydrazin	Gyromitra	Viêm dạ dày ruột, đôi khi gây tan máu, suy gan, suy thận	6 - 12 giờ	Hỗ trợ, bù dịch; pyridoxin 2,5 mg/kg tiêm tĩnh mạch có thể có tác dụng
Orellanin	Cortinanus	Buồn nôn, nôn; suy thận sau 1 - 3 tuần	2 - 14 ngày	Hỗ trợ
Psilocybin	Psilocybe	Ảo giác	15 - 30 phút	Hỗ trợ
Những chất gây kích thích dạ dày ruột	Nhiều loại	Buồn nôn, nôn và ỉa chảy	1/2 - 2 giờ	Hỗ trợ, bù dịch

THUỐC PHIỆN

(Morphin, heroin, codein, propoxyphen...)

Thuốc phiện trái phép hoặc theo đơn là thuốc phổ biến bị lạm dụng và thường gây nhập viện do dùng quá liều. Các thuốc này có hoạt tính và thời gian hoạt động rất khác nhau, thí dụ một số dẫn xuất của fentanyl trái phép có hoạt tính gấp 2000 lần so với morphin. Tất cả các chất này làm giảm hoạt động của hệ thần kinh trung ương và hoạt động hệ giao cảm bằng cách tác động vào các receptor của thuốc phiện trên não. Tramadol là thuốc giảm đau thế hệ mới, có cấu trúc hoá học không giống thuốc phiện nhưng tác động trên các receptor của thuốc phiện.

Biểu hiện lâm sàng

Ngộ độc nhẹ được đặc trưng bằng sảng khoái, lơ mơ và đồng tử co nhỏ. Ngộ độc nặng hơn có thể gây tụt huyết áp, nhịp tim chậm, hạ thân nhiệt, hôn mê và ngừng thở. Phù phổi cấp cũng có thể xảy ra. Tử vong thường do ngừng thở hoặc hít phải dịch dạ dày. Propoxyphen có thể gây co giật, phức hợp QRS giãn rộng. Tramadol, dextromethorphan và meperidin đôi khi cũng gây co giật. Meperidin có sản phẩm chuyển hoá là normeperidin có thể gây co giật và hay gặp nhất là do tích lũy trong trường hợp dùng liều nhắc lại ở bệnh nhân suy thận.

Trong khi thời gian tác dụng của heroin chỉ từ 3-5 giờ, thì ngộ độc methadon có thể kéo dài từ 48 -72 giờ hoặc lâu hơn. Hầu hết các loại thuốc phiện, trừ những dẫn xuất của fentanyl trái phép thế hệ mới có thể phát hiện bằng xét nghiệm độc chất học trong nước tiểu.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Nếu bệnh nhân đến ngay sau khi uống,tiến hành làm sạch dạ dày bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần dùng than hoạt).

B. Điều trị đặc hiệu

Naloxon là một chất đối kháng đặc hiệu với thuốc phiện có thể nhanh chóng làm mất các dấu hiệu của ngộ độc. Mặc dù cấu trúc của naloxon giống thuốc phiện nhưng nó không có tác dụng như thuốc phiện. Dùng naloxon

0,4-2mg tiêm tĩnh mạch và dùng nhắc lại khi cần thiết để đảm bảo cho bệnh nhân tỉnh táo, tự thở và có phản xạ ho. Liều rất cao (10-20mg) có thể dùng cho những bệnh nhân ngộ độc một số loại thuốc phiện như propoxyphen, codein, các dẫn xuất của fentanyl).

Thận trọng: thời gian tác dụng của naloxon chỉ 2-3 giờ; có thể cần dùng liều nhắc lại cho bệnh nhân bị ngộ độc các chất có tác dụng kéo dài như methadon. Tiếp tục theo dõi ít nhất là 3 giờ sau khi dùng liều naloxon cuối cùng.

PARAQUAT (THUỐC DIỆT CỎ)

Paraquat được sử dụng như là thuốc diệt cỏ. Dung dịch paraquat đậm đặc gây ăn mòn mạnh đối với miệng, họng, thực quản và dạ dày. Liều tử vong sau khi hấp thu có thể nhỏ khoảng 4mg/kg. Nếu uống paraquat mà không gây tử vong nhanh là do tác dụng ăn mòn thì nó cũng gây xơ hoá phổi tiến triển và chắc chắn gây tử vong sau 2—3 tuần. Bệnh nhân có nồng độ paraquat huyết tương trên 2mg/l vào giờ thứ 6 hoặc 0,2mg/l vào giờ thứ 24 sẽ rất dễ tử vong.

Điều trị

Loại bỏ paraquat bằng cách gây nôn hoặc rửa dạ dày ngay lập tức nếu bệnh nhân đã ở tại bệnh viện. Đất sét (betonit hoặc ở dạng đất thô) và than hoạt có tác dụng hấp phụ paraquat. Dùng liều nhắc lại than hoạt 60g qua ống thông dạ dày, cứ 2 giờ một lần, trong ít nhất 3-4 lần. Có một số ít thông báo rằng truyền máu qua than hoạt 8 giờ/ngày, trong 2-3 tuần có tác dụng cứu sống bệnh nhân. Không nên cho bệnh nhân thở oxy trừ trường hợp phân áp oxy dưới 70mmHg bởi vì oxy có thể góp phần gây tổn thương phổi thông qua trung gian peroxid hoá lipid. Muốn biết thêm thông tin và xác định nhanh mức paraquat, xin liên hệ Trung tâm chống độc địa phương gần nhất.

CÁC THUỐC TRỪ SINH VẬT HẠI ỨC CHẾ CHOLINESTERASE

(Phospho hữu cơ: parathion, malathion...; các carbamat: carbaryl, aldicarb...)

Các thuốc trừ sinh vật hại có nguồn gốc từ phospho hữu cơ và carbamat

được sử dụng rộng rãi trong nông nghiệp và trồng vườn. Các thuốc này phần lớn đã thay thế các loại thuốc có nguồn gốc chlorin hữu cơ cũ có hại hơn cho môi trường như DDT và các chlordan. Các phospho hữu cơ và các carbamat cũng được gọi là các chất kháng cholinesterase bởi vì chúng ức chế enzym acetyl cholinesterase dẫn tới làm tăng hoạt động của acetylcholin ở các receptor của hệ muscarinic, nicotinic; và hệ thần kinh trung ương. Có nhiều hoá chất trong nhóm này với các hoạt tính rất khác nhau. Hầu hết là ít tan trong nước nhưng được pha chế trong dung môi hydrocarbon thơm như xylen. Hầu hết các thuốc này hấp thu tốt qua vùng da lành. Hầu hết các chất độc hoá học dùng trong chiến tranh "độc thần kinh" là phospho hữu cơ (xem phần chất độc chiến tranh).

Biểu hiện lâm sàng

Chất ức chế cholinesterase gây đau bụng, ỉa chảy, nôn, tiết nhiều nước bọt, vã mồ hôi, chảy nước mắt, dồng tử co rất nhỏ, thở còi cử, tăng tiết phế quản, co giật và yếu các cơ vân. Đầu tiên là nhịp tim nhanh, sau đó sẽ xuất hiện nhịp chậm. Yếu cơ vân nặng, bị trầm trọng hơn bằng đa tiết ở phế quản và thở khò khè, có thể gây ngừng thở và tử vong. Các dấu hiệu và triệu chứng của ngộ độc tồn tại hoặc tái phát trong vài ngày, đặc biệt là những thuốc tan nhiều trong dầu như fenthion.

Nghi ngờ chẩn đoán ở bệnh nhân xuất hiện co đồng tử, vã mồ hôi và tăng nhu động ruột. Hoạt độ cholinesterase trong huyết thanh và hồng cầu thường giảm ít nhất là 50% ở những trường hợp ngộ độc nặng.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Nếu mới uống phải chất độc, làm sạch dạ dày bằng gây nôn hoặc rửa dạ dày và dùng than hoạt. Rửa dạ dày hay được sử dụng hơn gây nôn vì nguy cơ khởi phát đột ngột cơn co giật. Nếu chất độc dính vào da hoặc tóc nạn nhân rửa nhiều lần bằng xà phòng (dầu gội đầu) và nước. Người chăm sóc nạn nhân phải cẩn thận để tránh da tiếp xúc với chất độc bằng cách đi găng tay và quần áo bảo hộ lao động không thấm nước.

B. Điều trị đặc hiệu

Atropin có tác dụng đối với các triệu chứng kích thích quá mức hệ tiết muscarin có hiệu quả để điều trị tăng tiết nước bọt, thở khò khè, đau bụng và vã mồ hôi. Tuy nhiên thuốc không tác động vào các receptor tiếtnicotin

và không có hiệu quả trên yếu cơ. Dùng 2mg đường tĩnh mạch và dùng các liều nhắc lại khi cần để làm khô dịch tiết phế quản và giảm thở khò khè; có thể cần dùng tới vài trăm miligam atropin để điều trị ngộ độc nặng.

Pralidoxim (2-PAM, Protopam) là thuốc giải độc đặc hiệu đối với phospho hữu cơ gắn enzym cholinesterase, vì vậy nó có tác dụng ở tất cả các vị trí. Nên bắt đầu dùng càng sớm càng tốt để ngăn ngừa sự gắn vĩnh viễn của phospho hữu cơ với cholinesterase. Dùng 1-2g đường tĩnh mạch và nhắc lại cứ mỗi 3-4 giờ khi cần. Truyền liên tục (200-400mg/giờ) có thể có hiệu quả hơn bởi vì thời gian tác dụng ngắn của những liều đơn lẻ. Tiếp tục dùng pralidoxim khi còn bất kỳ bằng chứng nào của quá tải acetylcholin. Lợi ích của pralidoxim đối với ngộ độc carbamat vẫn còn nghi ngờ bởi vì các carbamat chỉ có tác động nhất thời trên enzym cholinesterase.

CÁC SẢN PHẨM CHƯNG CẤT DẦU MỎ VÀ CÁC DUNG MÔI

Ngộ độc sản phẩm chưng cất dầu mỏ có thể xảy ra do hít phải hoặc là hậu quả của hít vào phổi trong hoặc sau khi đưa vào qua đường tiêu hoá. Các biểu hiện cấp tính của viêm phổi hít là nôn, ho, và viêm phế quản phổi. Một số hydrocarbon-thơm hoặc dạng halogen - cũng có thể gây ngộ độc toàn thân nặng sau dùng đường miệng (bảng 22-13). Các hydrocarbon cũng có thể gây ngộ độc toàn thân do hít phải. Chóng mặt, mất phối hợp cơ, mạch không đều, rung giật cơ và co giật gặp trong ngộ độc nặng và có thể do giảm oxy hoặc ảnh hưởng toàn thân của các chất này. Các hydrocarbon có clor và fluor (trichloroethylen, freon) có thể gây loạn nhịp thất do cơ chế của nhậy cảm cơ tim sau hít phải.

Điều trị

Đưa nạn nhân tới nơi không khí trong lành. Bởi vì hít phải là nguy cơ chủ yếu với nhiều sản phẩm thông thường nên rửa dạ dày và gây nôn vẫn còn gây tranh luận. Loại bỏ hydrocarbon đã uống phải thường chỉ được gợi ý nếu chế phẩm có chứa các chất hoà tan độc (như thuốc diệt côn trùng) hoặc là sản phẩm thơm hoặc halogen hoá. Nếu rửa dạ dày được tiến hành ở bệnh nhân lú lẫn hoặc hôn mê cần đặt nội khí quản dự phòng để ngăn ngừa hít phải. Theo dõi sát nạn nhân trong vòng 6-8 giờ tìm các triệu chứng của viêm phổi hít (ho, ran khu trú hoặc ran ngáy, thở nhanh và thâm nhiễm trên X quang ngực). Việc sử dụng các corticosteroid để điều trị viêm phổi còn gây tranh cãi. Nếu có sốt, dùng kháng sinh đặc hiệu sau khi xác định bệnh

nguyên trên xét nghiệm. Bởi vì nguy cơ của loạn nhịp, nên chỉ dùng các thuốc làm giãn phế quản một cách thận trọng ở những bệnh nhân ngộ độc dung môi có clor hoặc fluor.

Bảng 22-13. Các biểu hiện lâm sàng của ngộ độc hydrocarbon[1]

Loại	Ví dụ	Nguy cơ của viêm phổi	Nguy cơ của ngộ độc toàn thân	Điều trị
Độ nhớt cao	Vaselin Dầu nhờn động cơ	Thấp	Thấp	Không
Độ nhớt thấp, không độc	Đánh bóng đồ gỗ Dầu gắn khoáng chất Dầu hoả Dạng dịch nhẹ hơn	Cao	Thấp	Theo dõi viêm phổi Không được gây nôn
Độ nhớt thấp, ngộ độc toàn thân chưa rõ	Dầu thông	Cao	Thay đổi	Theo dõi viêm phổi Không gây nôn nếu đã uống dưới 1 - 2ml/1kg
Độ nhớt thấp, ngộ độc toàn thân rõ	Long não, phenol Các thuốc diệt côn trùng có chlor Các hydrocarbon thơm (benzen, toluen...)	Cao	Cao	Rửa dạ dày Dùng than hoạt

[1]Vaselin là một trong vài tên gọi của dầu mỏ

PHENCYCLIDIN

Phencyclidin (PCP) cho đến gần đây vẫn là một trong những thuốc phổ biến nhất bị lạm dụng - chỉ sau rượu và là nguyên nhân phải đi cấp cứu do ngộ độc thuốc ở nhiều thành phố. Thuốc được dùng dưới nhiều tên khác nhau hoặc bị miêu tả sai như là các tác nhân giống loạn thần. Thuốc gây các biểu hiện độc rất đa dạng. Liều dưới 5mg (người lớn) gây tăng hoạt động, rung giật nhãn cầu trục dọc và ngang, mất sự phối hợp, vã mồ hôi, bừng mặt, cứng đơ, mất cảm giác phân ly, tiêu cơ vân với globin cơ niệu và những cử động bất thường. Liều trên 10mg gây thêm co giật, hôn mê, tăng thân nhiệt, tiêu cơ vân và myoglobin niệu. Các triệu chứng có thể tồn tại trong vài ngày.

Điều trị

Giữ không khí bình tĩnh, yên lặng, làm dịu bệnh nhân bị kích thích bằng diazepam, 5-10mg, đường tĩnh mạch; midazolam 0,1mg/kg đường tĩnh mạch, hoặc haloperidol 0,05-0,1mg/kg tiêm bắp. Có thể đặt nội khí quản và thông khí cơ học. Hạn chế kích thích cảm giác, ngăn ngừa tổn thương và theo dõi các dấu hiệu sống.

Kiểm soát co giật bằng dùng diazepam 5-10mg đường tĩnh mạch. Điều trị tăng thân nhiệt một cách tích cực bằng khống chế co cứng cơ hoặc tăng hoạt động bằng cách gây liệt bằng phong bế thần kinh cơ và đặt nội khí quản.

Nếu bệnh nhân tỉnh táo và phối hợp dùng than hoạt đường uống. Ở bệnh nhân lú lẫn, tiến hành rửa dạ dày trước khi dùng than hoạt. Dùng nhắc lại các liều than hoạt có thể loại được thêm PCP tiết vào dạ dày. Tuy nhiên dùng than hoạt và thuốc tẩy nhắc lại có thể dẫn đến mất nước và tăng natri huyết do mất nhiều dịch qua phân. Giảm độ pH nước tiểu có thể làm tăng nhẹ việc loại trừ PCP qua nước tiểu do giữ ion nhưng có hại và có thể thúc đẩy suy thận có myoglobin niệu.

CÁC PHENOTHIAZIN VÀ CÁC THUỐC CHỐNG LOẠN THẦN KHÁC

(chlorpromazin, promazin, haloperidol prochlorperazin, risperidon, clozapin...)

Chlorpromazin và các thuốc tương tự được dùng làm thuốc chống nôn, chống loạn tâm thần và có tác dụng giảm đau, gây ngủ.

Liều tối thiểu phenothiazin gây ngủ gà và tụt huyết áp nhẹ tư thế đứng ở khoảng 50% số trường hợp. Liều cao hơn có thể gây đần độn, co đồng tử, tụt huyết áp nặng, nhịp tim nhanh, co giật và hôn mê. Dẫn truyền bất thường của tim có thể xảy ra (đặc biệt với thioridazin) dẫn đến QRS hoặc QT kéo dài (hoặc cả hai) và loạn nhịp thất.

Với liều điều trị, một số bệnh nhân xuất hiện phản ứng ngoại tháp cấp tính giống như bệnh Parkinson với co rút cơ mặt, cơ cổ, co cứng cơ duỗi ở lưng, co rút bàn tay, bàn chân và run. Co cứng cơ mạnh đi cùng với tăng thân nhiệt và toan chuyển hoá ("hội chứng an thần kinh ác tính") đôi khi có thể xảy ra và có nguy cơ đe doạ tính mạng.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Dùng than hoạt, tiến hành rửa dạ dày đối với uống thuốc nhiều. Tiến hành bù dịch, dùng thuốc nâng huyết áp là cần thiết đối với bệnh nhân có tụt huyết áp nặng. Điều trị tăng thân nhiệt (xem phần điều trị tăng thân nhiệt). Theo dõi liên tục hoạt động của tim.

B. Điều trị đặc hiệu

Tụt huyết áp và rối loạn nhịp tim với phức hợp QRS giãn rộng trên điện tâm đồ có thể đáp ứng với natri bicarbonat đường tĩnh mạch (như dùng với điều trị ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng).

Đối với triệu chứng ngoại tháp, dùng diphenhydramin 0,5-1mg/kg tiêm tĩnh mạch hoặc benztropin mesylat 1-2mg tiêm bắp; tiếp tục uống các thuốc này trong vòng 24 - 48 giờ.

Bromocriptin (2,5-7,5mg uống hàng ngày) có thể có tác dụng với hội chứng an thần kinh ác tính mức độ nhẹ và trung bình. Dantrolen (2-5mg /kg) tiêm tĩnh mạch cũng được dùng.

QUINIDIN VÀ CÁC THUỐC CHỐNG LOẠN NHỊP TIM

Quinidin, procainamid và disopyramid là các thuốc chống loạn nhịp tim nhóm Ia. Flecainid là thuốc chống loạn nhịp tim nhóm Ic. Các thuốc này có tác dụng ức chế màng tế bào bằng cách tác dụng lên kênh hoạt động của natri, chịu trách nhiệm cho khử cực tế bào tim. Biểu hiện ngộ độc tim bao gồm: rối loạn nhịp tim, ngất và tụt huyết áp. Trên điện tâm đồ cho thấy phức hợp QRS giãn rộng, khoảng QT và PR kéo dài, nhịp nhanh thất không điển hình, hoặc đa hình thái (xoắn đỉnh).

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Loại bỏ thuốc đã uống bằng cách rửa dạ dày, tiếp sau đó dùng than hoạt và thuốc tẩy (xem phần dùng than hoạt).

B. Điều trị đặc hiệu

Điều trị ngộ độc tim (bloc nhĩ thất, tụt huyết áp, QRS giãn rộng) bằng tiêm các liều natri bicarbonat 50 - 100 meq. Trong trường hợp xoắn đỉnh có thể dùng magnesi 1-2g tiêm tĩnh mạch, isoproterenol 1-5 µg/phút hoặc đặt máy tạo nhịp.

CÁC SALICYLAT

Các salicylat (aspirin, methyl salicylat...) có trong nhiều thuốc được bày bán và kê đơn. Salicylat tách quá trình phosphoryl oxy hoá của tế bào dẫn đến chuyển hoá yếm khí, tạo ra nhiều acid lactic và nhiệt. Các salicylat cũng tác động vào một số enzym trong chu trình Krebs. Uống một liều trên 200mg/kg salicylat có thể gây ngộ độc cấp nặng. Ngộ độc cũng có thể xảy ra do dùng liều cao trong vài ngày. Mặc dù thời gian bán huỷ của salicylat là 2-3 giờ sau khi dùng những liều nhỏ, nhưng nó cũng có thể tới 20 giờ hoặc hơn trong trường hợp ngộ độc.

Biểu hiện lâm sàng

Ngộ độc cấp theo đường uống thường gây buồn nôn và nôn, đôi khi viêm dạ dày. Ngộ độc vừa thường biểu hiện bằng tăng thở (thở nhanh và sâu), nhịp tim nhanh, ù tai, nhiễm toan chuyển hoá có tăng khoảng trống anion. Ngộ độc nặng có thể dẫn đến kích thích, lú lẫn, hôn mê, co giật, truỵ tuần hoàn, phù phổi, tăng thân nhiệt và tử vong. Thời gian prothrombin thường kéo dài do salicylat gây giảm prothrombin trong máu.

Chẩn đoán được nghi ngờ ở bất cứ bệnh nhân nào có toan chuyển hoá và cần xác định bằng xét nghiệm nồng độ salicylat trong huyết thanh. Những bệnh nhân có nồng độ trên 100mg/dl (1000mg/l) sau dùng quá liều cấp dễ bị ngộ độc nặng. Trái lại, những bệnh nhân ngộ độc mạn tính có thể có triệu chứng nặng mà nồng độ salicylat huyết thanh chỉ là 60-70mg/dl. Khi máu động mạch điển hình thể hiện nhiễm kiềm hô hấp trên nền nhiễm toan chuyển hoá.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Sau khi uống salicylat trên 150-200mg/kg do vô tình hay tự tử cần làm sạch dạ dày bằng cách rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần dùng than

hoạt). Dùng thêm than hoạt ở những người dùng trên 10g aspirin. Tỉ lệ mong muốn của than hoạt với aspirin là 10: 1 tính bằng trọng lượng; nhưng không thể luôn dùng than hoạt cả một lần mà có thể chia thành nhiều lần, cứ 2-4 giờ dùng một lần. Điều trị nhiễm toan chuyển hoá bằng natri bicarbonat đường tĩnh mạch. Đây là vấn đề quan trọng bởi vì nhiễm toan (đặc biệt toan máu, pH < 7,4), làm tăng lượng salicylat vào trong tế bào, dẫn tới ngộ độc nặng hơn.

B. Điều trị đặc hiệu

Làm kiềm hoá nước tiểu, làm tăng bài tiết salicylat bằng cách giữ salicylat trong nước tiểu. Cho thêm 10 mEq (2 ống) natri carbonat vào một lít dịch có 5% glucose trong nước muối sinh lý 0.2% rồi truyền với tốc độ khoảng 150 - 200ml/giờ. Cho thêm 20-30mEq kali vào trong mỗi lít dịch truyền trừ trường hợp bệnh nhân thiểu niệu.

Lọc máu có thể cứu sống bệnh nhân, và được chỉ định khi có toan chuyển hoá nặng, trạng thái tinh thần rối loạn đáng kể, hoặc nồng độ salicylat trong huyết thanh cao (trên 100-120mg/dl [1000-12000mg/l]), sau khi dùng quá liều cấp hoặc trên 60 - 70mg/dl [600-700mg/l] với ngộ độc mạn.

NGỘ ĐỘC HẢI SẢN

Ngộ độc có thể xảy ra sau khi ăn cá hoặc hải sản khác. Ngộ độc hải sản do scombroid, ciguatera, sò gây liệt, cá nóc. Cơ chế ngộ độc và biểu hiện lâm sàng được mô tả trong bảng 22-14. Trong hầu hết các trường hợp, hải sản có mùi vị, màu sắc bình thường (scombroid có thể có vị như hạt tiêu).

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Thận trọng: ngừng hô hấp đột ngột có thể xảy ra do ngộ độc cá nóc hoặc loại sò gây liệt. Theo dõi bệnh nhân có triệu chứng tối thiểu 4-6 giờ. Bù dịch và điện giải mất đi do viêm dạ dày ruột bằng truyền dung dịch muối sinh lý và các dung dịch á tính khác.

Đối với trường hợp mới ăn, có thể hấp phụ độc tố còn lại trong ruột bằng uống 50-60g than hoạt.

B. Điều trị đặc hiệu

Không có thuốc giải độc đặc hiệu với ngộ độc do sò gây liệt hoặc cá nóc.

1. Ciguatera: Có một số ít thông báo về điều trị có kết quả với các triệu chứng thần kinh nặng bằng truyền mannitol 1g/kg.

2. Scombroid: Dùng các kháng histamin như diphenhydramin 25-50 mg tiêm tĩnh mạch, và kháng thụ thể H2 là cimetidin 300 mg tiêm tĩnh mạch thường có kết quả. Đối với trường hợp phản ứng nặng cũng có thể dùng epinephin 0,3-0,5ml dung dịch 1/1000 tiêm dưới da.

Bảng 22-14. Các loại ngộ độc hải sản hay gặp

Tên	Cơ chế	Biểu hiện lâm sàng
Ciguatera	Cá sống ở vùng đá ngầm ăn các chất độc dinoflagellat, các chất này tích luỹ trong thịt của cá. Thường thấy ở Mỹ các loại cá nhồng, cá lutian	1 - 6 giờ sau khi ăn, nạn nhân xuất hiện nôn, đau bụng, ỉa chảy và nhiều triệu chứng thần kinh như: dị cảm, đảo ngược cảm giác nóng lạnh, chóng mặt, đau đầu, ngứa dữ dội. Rối loạn thần kinh thực vật bao gồm tụt huyết áp, nhịp tim chậm.
Scombroid	Bảo quản không tốt một lượng lớn cá làm cho vi khuẩn phân huỷ histidin thành histamin. Các loại cá hay gặp là cá ngừ, cá thu đao và cá vua.	Triệu chứng giống như dị ứng (dạng phản vệ) do histamin thường bắt đầu trong vòng 15 - 90 phút, gồm có, đỏ da, ngứa, mày đay, phù mạch, co thắt phế quản, tụt huyết áp, đau bụng, nôn, và ỉa chảy
Ngộ độc sò gây liệt	Dinoflagellat tạo ra saxitoxin. Do con vạm và con diệp ăn phải saxitoxin và chất này đã cô đặc lại trong nó. Saxitoxin làm chẹn dẫn truyền natri và thần kinh trong cơ vân	Khởi phát trong vòng 30 - 60 phút, triệu chứng ban đầu gồm có dị cảm trong miệng và quanh miệng. Các triệu chứng khác gồm buồn nôn và nôn, đau đầu, choáng váng, khó nuốt, khó nói, thất điều, yếu cơ tiến triển nhanh và có thể gây ngừng thở.
Ngộ độc cá nóc (puffer)	Tetrodotoxin tập trung ở gan, tuyến sinh dục, ruột non, và da. Ngộ độc giống như saxitoxin. Tetrodotoxin cũng có trong một số con sa giông ở Bắc Mỹ và ếch nhái ở Trung Mỹ	Khởi phát thường trong vòng 30 - 40 phút, nhưng có thể chỉ trong vòng 10 phút. Đầu tiên có dị cảm quanh miệng, tiếp sau đó là đau đầu, vã mồ hôi, buồn nôn, nôn, thất điều, yếu cơ tiến triển nhanh có thể gây ngừng thở

RẮN CẮN

Nọc của các loài rắn và thằn lằn độc có thể gây nhiễm độc chủ yếu hệ thần kinh (rắn hổ mang) hoặc chủ yếu gây huỷ hoại tế bào (rắn chuông, các loài rắn lục khác). Độc thần kinh có thể gây ra liệt hô hấp, nọc độc đối với tế bào gây ra phá hủy tổ chức bằng cách tiêu huỷ và xuất huyết do tan máu và huỷ hoại các tế bào nội mô của thành mạch. Biểu hiện hay gặp nhất khi trúng nọc độc của rắn chuông là đau, sưng, đỏ và chảy máu tại chỗ. Bệnh nhân cảm giác đau nhói quanh miệng, có vị kim loại, buồn nôn, nôn, tụt huyết áp và bệnh lý đông máu. Nhiễm độc thần kinh do nọc rắn gây sụp mi, khó nuốt, song thị, ngừng hô hấp.

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu

Bất động bệnh nhân và phần bị cắn ở tư thế nằm ngang, tránh xoay chuyển vùng bị cắn, chuyển bệnh nhân đến bệnh viện để điều trị tích cực. Không dùng đồ uống có cồn hoặc những chất gây kích thích; không chườm đá lạnh, không được garô. Tổn thương các cấu trúc ở dưới do người không có chuyên môn rạch rộng và hút không thể biện bạch cho quan điểm một lượng nhỏ nọc độc có thể được loại bỏ.

B. Điều trị chung và thuốc giải độc đặc hiệu

1. Bị rắn lục cắn (như rắn chuông): Với biểu hiện tại chỗ sưng, đau và bầm máu nhưng không có triệu chứng toàn thân, dùng 4-5 ống kháng nọc độc rắn chuông đa hoá trị cho vào 250-500ml natri clorid 0,9% để truyền tĩnh mạch (cần làm phản ứng da với huyết thanh ngựa bằng mẫu có sẵn đi kèm). Đối với trường hợp nặng có tổn thương tại chỗ nhiều và ngộ độc toàn thân nặng (như tụt huyết áp, bệnh lý đông máu) có thể dùng 10-20 ống. Trong trường hợp có phản ứng dị ứng phải dùng epinephrin ngay. Liệu pháp kháng huyết thanh đặc hiệu có hiệu quả hơn nếu dùng ngay sau khi bị rắn cắn. Theo dõi các dấu hiệu sống và đông máu. Trung hoà nọc rắn đầy đủ được chỉ ra bằng sự cải thiện các triệu chứng và tốc độ sưng tây chậm, bệnh phản ứng huyết thanh thường gặp sau dùng kháng nọc độc, thường là 5-10 ngày sau khi dùng kháng nọc rắn và có thể điều trị bằng prednison 45-60mg/ngày sau đó giảm dần liều.

2. Bị rắn hổ mang cắn (rắn san hô): Dùng 1-2 ống kháng nọc rắn đặc hiệu càng sớm càng tốt. Dùng kháng huyết thanh tại chỗ đối với các loài rắn nhập từ nước ngoài, liên hệ với Trung tâm chống độc địa phương.

NHỆN CẮN VÀ BỌ CẠP ĐỐT

Độc tố của hầu hết các loại nhện ở Mỹ chỉ gây sưng, đỏ, đau tại chỗ. Độc tố của loài nhện goá đen có độc tính cao hơn (Latrodectus mactans) có thể gây đau và co cứng các cơ toàn thân. Loài nhện nâu sống ẩn dật (Loxosceles reclusa) gây hoại tử tại chỗ lan rộng, cũng như phản ứng tan huyết (ít gặp). Hầu hết các loài bò cạp ở Mỹ chỉ gây đau tại chỗ đốt. Những loài Centruroides sống ở Tây Nam nước Mỹ có độc tính cao hơn, có thể gây co rút, xoắn vặn, giật cơ và đôi khi gây tăng huyết áp, co giật, phù phổi.

Điều trị

A. Bị nhện goá đen cắn

Dùng các thuốc ngủ hoặc thuốc giãn cơ (như methocarbamol 15mg/kg) có tác dụng giảm đau. Dùng calci gluconat 10% 0,1-0,2ml/kg đường tĩnh mạch có thể làm giảm co cứng cơ, mặc dù tác dụng của nó chưa rõ ràng. Kháng nọc độc ít khi dùng, thường chỉ dùng đối với trẻ em và người già mà không đáp ứng với cách điều trị trên. Trước khi dùng kháng nọc độc cần làm phản ứng da với huyết thanh ngựa (chỉ dẫn và mẫu để làm phản ứng kèm theo với kháng nọc độc).

B. Bị nhện nâu sống ẩn dật cắn

Bởi vì vết cắn đôi khi diễn tiến đến hoại tử tại chỗ lan rộng do vậy một số tác giả khuyên cáo cắt lọc sớm vết cắn, tuy nhiên một số tác giả khác lại cho uống các corticosteroid. Gần đây người ta tập trung vào dùng dapson và colchicin. Một loại kháng nọc độc đang được nghiên cứu. Tất cả những cách điều trị trên vẫn chưa chứng minh được là có tác dụng.

C. Bị bọ cạp đốt

Hiện nay chưa có điều trị đặc hiệu. Đối với trường hợp bị centruroides đốt, một số chuyên gia về độc chất cho dùng kháng nọc độc đặc hiệu được sản xuất ở Arizona, nhưng loại này chưa được Cục quản lý an toàn thực phẩm và thuốc cho phép dùng rộng rãi.

THEOPHYLLIN

Theophyllin là thuốc được dùng phổ biến để điều trị co thắt phế quản trong các bệnh hen, bệnh phổi mạn tính và suy tim. Ngộ độc theophyllin có

thể do một số tác dụng dược lý của thuốc bao gồm ức chế phosphoesterase, adenosin và giải phóng catecholamin. Thuốc có thể gây ngộ độc sau dùng quá liều duy nhất hoặc do dùng quá liều nhắc lại một cách tình cờ hoặc do giảm đào thải do rối loạn chức năng gan hoặc do tương tác thuốc (như dùng cùng với cimetidin, erythromycin). Thời gian bán huỷ của theophyllin trong huyết thanh từ 4-6 giờ, nhưng có thể tăng tới trên 20 giờ sau dùng quá liều.

Biểu hiện lâm sàng

Ngộ độc nhẹ có thể gây buồn nôn, nôn, nhịp tim nhanh và run. Ngộ độc nặng biểu hiện bằng nhịp nhanh thất, trên thất, tụt huyết áp và co giật. Trạng thái động kinh hay gặp và thường khó đáp ứng với thuốc chống co giật thông thường. Sau khi dùng quá liều cấp tính (không phải ngộ độc mạn) hay gặp hạ kali huyết, tăng đường huyết và nhiễm toan chuyển hoá. Co giật và các biểu hiện khác của ngộ độc có thể xuất hiện chậm vài giờ sau khi uống, đặc biệt nếu dùng thuốc ở dạng giải phóng chậm như Theo-Dur.

Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm nồng độ theophyllin trong huyết thanh. Những bệnh nhân dùng quá liều cấp tính mà nồng độ trong huyết thanh trên 100mg/l dễ xuất hiện co giật và tụt huyết áp. Những bệnh nhân ngộ độc mạn có thể phát triển ngộ độc nặng ở nồng độ thấp hơn (40-60mg/l).

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Trong trường hợp ngộ độc cấp sau khi uống theophyllin, dùng than hoạt và thuốc tẩy (xem phần dùng than hoạt). Dùng than hoạt nhắc lại có thể làm tăng đào thải theophyllin bằng cách "thẩm tách ruột") (xem phần tăng loại bỏ thuốc). Ngoài ra còn tiến hành rửa ruột toàn bộ đối với bệnh nhân uống lượng lớn thuốc ở dạng giải phóng chậm (xem phần rửa ruột toàn bộ).

Truyền máu và lọc máu có tác dụng để loại bỏ theophyllin và được chỉ định cho những bệnh nhân có trạng thái động kinh hoặc nồng độ theophyllin trong huyết thanh tăng cao (trên 100mg/l sau dùng qua liều cấp tính hoặc trên 60mg/l với ngộ độc mạn tính).

B. Điều trị đặc hiệu

Chưa có thuốc giải độc đối với co giật nhưng tụt huyết áp và nhịp tim nhanh do kích thích quá mạnh của hệ β_2 - adrenergic có thể đáp ứng với điều trị bằng thuốc chẹn β, thậm chí ở liều thấp: dùng esmolol 25-50μg/kg/phút truyền tĩnh mạch, hoặc propranolol 0,5-1mg tiêm tĩnh mạch.

THUỐC CHỐNG TRẦM CẢM BA VÒNG

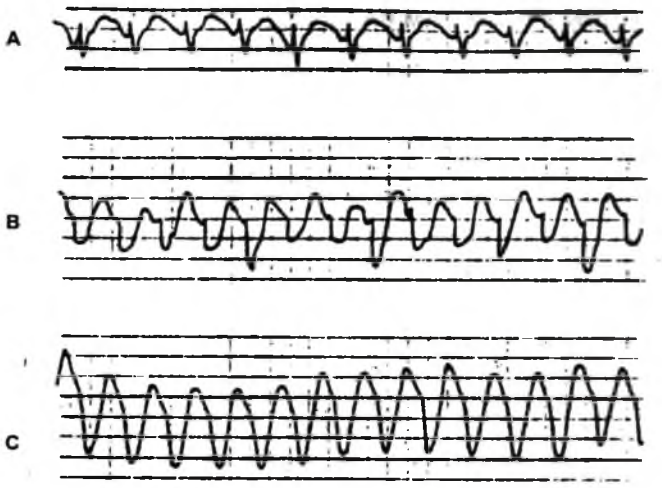
Thuốc chống trầm cảm ba vòng và các thuốc tương tự là những thuốc hay dùng nhất để tự tử. Những thuốc này có đặc tính ức chế tim (chẹn kênh natri "giống quinidin") và kháng cholinergic. Thuốc chống trầm cảm ba vòng gây ức chế màng tế bào cơ tim mạnh hơn phenothiazin. Tất cả các thuốc này gắn vào tổ chức nhiều và lọc máu không có tác dụng loại bỏ.

Các thuốc chống trầm cảm mới hơn như trazodon, fluoxetin, paroxetin, sertralin, bupropion, venlafaxin và fluvoxamin không liên quan về mặt cấu trúc hoá học với thuốc chống trầm cảm ba vòng và nói chung cũng không gây các tác động độc đối với tim. Tuy nhiên chúng có thể gây co giật khi dùng quá liều. Co giật cũng có thể xảy ra sau dùng bupropion liều điều trị nhưng hiếm.

Biểu hiện lâm sàng

Các dấu hiệu của ngộ độc nặng có thể xảy ra đột ngột trong vòng 30-60 phút sau khi dùng quá liều cấp tính mà không có triệu chứng báo trước. Tác động kháng cholinergic gồm có giãn đồng tử, nhịp tim nhanh, khô miệng, đỏ da, xoắn vặn cơ và giảm nhu động ruột. Ảnh hưởng độc đối với tim giống như quinidin gồm có QRS giãn rộng (> 0,12 giây xem hình 22-2), rối loạn nhịp thất, bloc nhĩ thất và tụt huyết áp. Co giật và hôn mê hay gặp trong ngộ độc nặng. Tăng thân nhiệt đe doạ tính mạng có thể do động kinh trạng thái và giảm tiết mồ hôi vì tác dụng kháng cholinergic.

Việc chẩn đoán nên được đặt ra ở bất cứ bệnh nhân nào dùng thuốc quá liều có biểu hiện tác dụng kháng cholinergic, đặc biệt nếu có QRS giãn rộng hoặc co giật. Hầu hết trong ngộ độc các thuốc chống trầm cảm ba vòng sự tương quan giữa mức độ nặng của ngộ độc với phức hợp QRS là đáng tin cậy hơn nồng độ của thuốc trong huyết thanh.



Hình 22-2. Loạn nhịp tim do ngộ độc thuốc chống trầm cảm ba vòng

A: Dẫn truyền trong tâm thất bị chậm làm cho khoảng QRS dài ra (0,18 giây)

B và C: nhịp nhanh trên thất kèm theo phức hợp QRS rộng làm mờ đi nhịp nhanh thất

Điều trị

A. Điều trị cấp cứu và hỗ trợ

Theo dõi bệnh nhân ít nhất 6 giờ, đưa tới bệnh viện tất cả các bệnh nhân có biểu hiện của kháng cholinergic (như mê sảng, giãn đồng tử, nhịp tim nhanh) hoặc dấu hiệu của ngộ độc tim (xem phần trên).

Tiến hành rửa dạ dày và dùng than hoạt (xem phần dùng than hoạt). Không gây nôn bởi vì có nguy cơ co giật.

B. Điều trị đặc hiệu

Những ảnh hưởng ức chế kênh natri của tế bào cơ tim có thể đáp ứng với các liều natri bicarbonat (50-100 mEq tiêm tĩnh mạch). Natri bicarbonat có thể cung cấp lượng lớn natri làm giảm sự ức chế của kênh natri. Làm giảm nhiễm toan cũng có thể có tác dụng này. Duy trì pH từ 7,45 - 7,5.

Di truyền y học 23

TS. BS. Reed E. Pyeritz
DS. Võ Văn Bình; BS. Đặng Phương Liên; BS. Lê Kim Trang

Những tiến bộ nhanh chóng, và nhiều trường hợp thành công rất ngoạn mục của di truyền học người trong thập kỷ trước có những ý nghĩa quan trọng đối với y học lâm sàng.Sự phổ cập các nguyên lý cơ bản của di truyền cơ sở lẫn lâm sàng hiện rất cần thiết khi các thầy thuốc đưa ra cách điều trị chuẩn mực cao. Trong suốt quá trình làm việc của hầu hết các bác sĩ thực hành hiện nay, toàn bộ 3 tỉ nucleotid của bộ gen người sẽ được xếp chuỗi. Hi vọng lớn lao là với sự phát triển theo cấp luỹ thừa về thông tin sẽ đem lại sự thấu hiểu mới về các nguyên nhân và cơ chế sinh bệnh học của bệnh tật ở con người, chẩn đoán chính xác hơn và điều trị hiệu qủa nhiều rối loạn hiện đang được xem xét vượt xa khả năng của các cách điều trị. Tuy nhiên, bên cạnh những viễn cảnh đầy lạc quan, còn có các vấn đề cần lưu tâm cấp bách về:

(1) Ý nghĩa đạo đức, luật pháp, xã hội của cái gọi là "kỹ xảo di truyền" vẫn được gọi đúng hơn, phổ biến hơn là "y học phân tử";

(2) Vấn đề đối với những giảng viên y khoa làm cách nào truyền đạt tốt nhất khối lượng thông tin khổng lồ cho sinh viên và các bác sĩ chăm sóc sức khoẻ ban đầu;

(3) Bản chất có vẻ bí ẩn của nhiều thông tin kết hợp với sự nhận thức rõ ràng rằng bất kỳ điều gì của sự thật ít người biết đến về di truyền y học có thể đạt đến sự thích hợp lâm sàng tại bất kỳ thời điểm nào.

NHẬP MÔN DI TRUYỀN Y HỌC

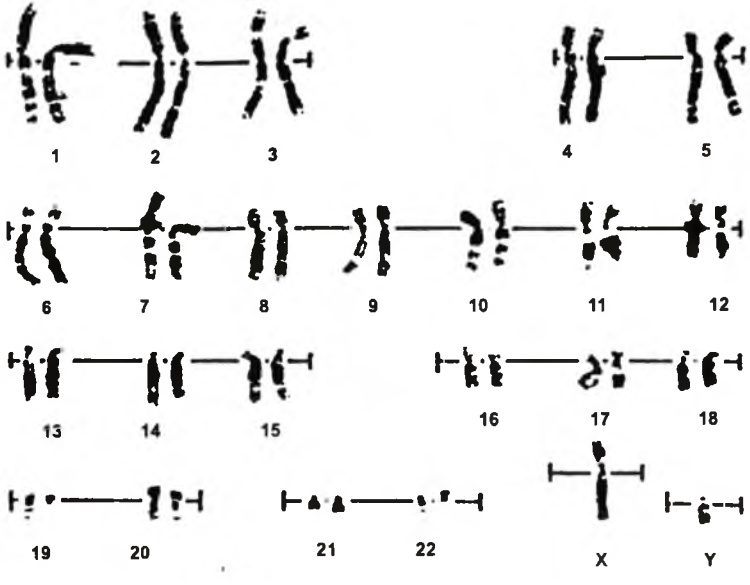
Các bác sĩ chỉ lưu tâm đến những phát hiện qua đánh giá lâm sàng và những khám phá trong phòng thí nghiệm. Theo cách nói của di truyền học thì các triệu chứng và dấu hiệu của bệnh nhân tạo nên kiểu hình của họ. Hiện nay vấn đề chính sắp tới là xác định kiểu gen, nội dung thông tin thực thụ chứa trong hai mét vòng xoắn ADN có trong mỗi tế bào của cơ thể - hoặc một nửa trong tế bào trứng chín hay tinh trùng. Hầu như toàn bộ các đặc

điểm kiểu hình và những bệnh kèm theo cũng như các nét riêng như nhân cách, chiều cao, thông minh đều ít nhiều là do gen quy định.Tầm quan trọng của sự đóng góp về di truyền rất to lớn đối với kiểu hình của con người, và các biện pháp hiện được triển khai nhằm phát hiện các gen liên quan đến những biểu hiện phức hợp và các bệnh nhân hay gặp nhất. Hơn nữa, tầm quan trọng của sự tương tác giữa môi trường và kiểu gen trong quá trình tạo nên kiểu hình không thể phóng đại bất chấp sự chưa thấu hiểu về cơ chế thực sự.

Hàng tỉ nucleotid trong nhân tế bào được để xếp dọc theo chuỗi xoắn kép ADN trong những đơn vị chức năng gọi là gen và mỗi gen trong số 50000 - 100000 gen của người được đi kèm với rất nhiều yếu tố điều hoà kiểm soát khi nào thì hoạt hoá để tạo nên ARN thông tin (mARN) bằng quá trình phiên mã. Ở hầu hết các trường hợp, mARN được chuyển tứ nhân ra tế bào chất, nơi thông tin di truyền được phiên dịch thành các protein với chức năng tạo nên kiểu hình. Ví dụ như protein là các men làm thuận lợi cho chuyển hoá và tổng hợp tế bào; các yếu tố gắn với ADN điều hoà phiên mã của các gen khác, các yếu tô cấu tạo của tế bào và chất làm khuôn mẫu ngoại tế bào, cũng như phân tử thụ thể để truyền tin vào trong và ngoài tế bào.

Nhiễm sắc thể là phương tiện để truyền gen từ thế hệ này qua thế hệ khác. Mỗi nhiễm sắc thể là phức hợp gồm proterin và acid nucleic, trong đó chuỗi xoắn kép ADN được xoắn và siêu xoắn trong một không gian nhiều trật tự lớp lang ngắn hơn chiều dài giãn ra của ADN. Trong nhiễm sắc thể diễn ra những quá trình phức tạp và tích hợp cao, gồm nhân đôi, tái tổ hợp và phiên mã ADN. Con người bình thường có 46 nhiễm sắc thể, được sắp xếp thành 23 cặp. Mỗi cặp trong số đó là nhiễm sắc thể giới tính X và Y, quyết định giới tính của mỗi cá thể; nữ giới có cặp nhiễm sắc thể XX và nam là cặp XY. 22 cặp còn lại được gọi là tự nhiễm sắc thể (hình 23-1).

Trong tất cả các tế bào thường của cơ thể, 44 NST thường và 1 trong 2 NST X hoạt động bình thường về mặt phiên mã. Ở nam giới, NST X hoạt động chỉ cho X, những đoạn trên NST Y cũng hoạt động. Ở nữ giới, nhu cầu cân bằng với nam giới (dosage copersation) được thực hiện bằng cách bất hoạt hầu hết 1 NST X sớm trong quá trình hình thành phôi. Qúa trình bất hoạt NST X này, trong khi vẫn chưa rõ về mặt hoá sinh, được cho là ngẫu nhiên, do vậy nên trung bình ở 50% tế bào của cơ thể nữ, 1 trong 2 nhiễm sắc thể X sẽ hoạt động và ở 50% khác, NST tương ứng kia trong cặp NST giới tính sẽ hoạt động. Kiểu hình của tế bào được quy định bởi gen trên NST hoạt động sản sinh ra mARN tại bất kỳ thời điểm quy định nào.



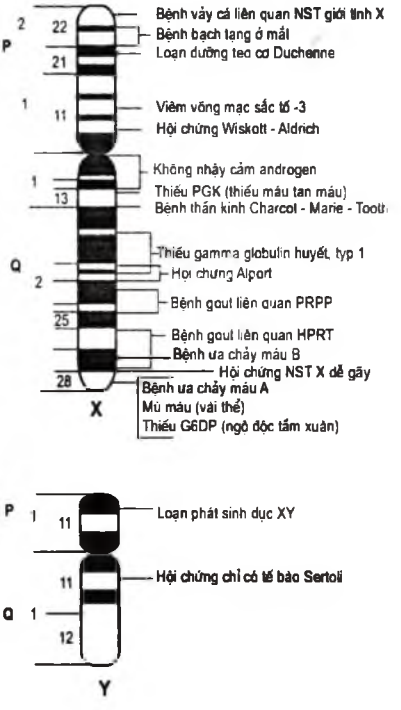
Hình 23-1. Kiểu nhân (Karyotype) bình thường của nam giới. Tiêu bản làm từ tế bào màng ối nuôi cấy và nhuộm Giemsa. Khoảng 400 dải có thể thấy được trên mỗi bộ đơn bội của NST

GEN VÀ NHIỄM SẮC THỂ (NST)

Trong toàn bộ các gen, thông tin chứa trong các hạt có tên là exon, xen kẽ với các đoạn ADN duỗi có tên là intron không mã hoá bất kỳ thông tin nào về chuỗi protein. Tuy nhiên, intron có thể chứa những đoạn điều hoà di truyền và một số intron lớn đến mức chúng mã hoá một gen trọn vẹn riêng biệt.

Vị trí chính xác của gen trên NST là locus và sự sắp xếp các locus tạo nên bản đồ gen người. Hiện đã biết trên 6050 đoạn gen trên NST, thường là mức phân giải cao. Sự biến đổi của bản đồ gen, nhận dạng những đoạn gen xác

định được biết là liên quan đến bệnh tật ở con người (hình 23-2). Có khác biệt lớn trong trật tự trong của các gen ở độ phân giải cao hơn có thể đạt tới bằng các kỹ thuật phân tử (như phân tích liên kết) so với các kỹ thuật di truyền học tế bào (có thể phát hiện được những khuyết tật nhỏ), mặc dù chỗ gián đoạn rất nhỏ. Các NST trong kiểu nhân "chuẩn" như hình 23-1 có khoảng 450 dải có thể nhìn thấy, còn qua kỹ thuật tế bào và kính hiển vi tốt nhất thì có thể thấy tổng số 1600 dải. Nhưng thậm chí trong tình trạng duỗi xoắn, mỗi dải chứa hàng tá, đôi khi hàng trăm gen riêng biệt. Do vậy, mất một dải nhỏ sẽ liên quan đến việc mất nhiều chuỗi mã hoá và gây nhiều tác động khác nhau trên kiểu hình.



Hình 23-2 "Sơ đồ bệnh" của bộ gen người. Ký hiệu các NST người X và Y ở đây trình bày các rối loạn theo Mendel do đột biến ở vị trí đó gây ra (theo Mc Kusick Strayer)

Số lượng và việc sắp xếp các gen trên các NST tương đồng là hoàn toàn giống nhau ngay cả khi các chuỗi mã hoá thực sự của các gen tương đồng có thể không giống nhau. Các bản sao tương đồng của một gen được gọi là alen. Trong các alen đối chiếu, cần tìm xem ở mức độ phân tích nào thì sự so sánh được thực hiện. Khi các alen thực sự giống nhau - mà chuỗi mã hoá của chúng không biến thiên - thì cá thể sẽ là đồng hợp tử ở vị trí đó. Ở một tầm mức thô thiển hơn, các alen có thể đồng nhất về chức năng mặc dù có những khác biệt nhau rất nhỏ ở chuỗi nucleotid, với kết quả sẽ là hoặc các protein sản xuất ra từ hai alen đó là đồng nhất, hoặc là sự khác biệt thế nào trong chuỗi acid amin cũng sẽ không liên quan đến chức năng của protein. Nếu cá thể được phân tích ở tầm mức kiểu hình của protein thì tính chất đồng hợp tử alen cũng lại được diễn tả thích hợp. Tuy nhiên nếu phân tích ở mức ADN- như khi đánh giá enzym hạn chế hoặc khi xếp chuỗi nucleotid - thì mặc dầu có sự đồng nhất về chức năng, các alen sẽ phải được xem như khác nhau và cá thể sẽ phải là dị hợp tử đối với các vị trí đó.

Tính chất dị hợp tử dựa trên khác biệt trong việc sản xuất các protein của alen được phát hiện từ nhiều thập kỷ và là bằng chứng vững chắc đầu tiên về mức độ cao của tính biến thiên sinh học của người. Trong thập kỷ vừa qua, sự phân tích các chuỗi ADN đã cho thấy tính biến thiên đó càng rõ rệt hơn - sự khác biệt trong chuỗi nucleotid giữa các cá thể xảy ra ở khoảng 1 trong số 400 nucleotid.

ĐỘT BIẾN

Tính chất dị hợp tử hay xảy ra nhất khi các alen khác nhau được di truyền từ trứng và tinh trùng, nhưng chúng cũng xảy ra như hậu quả sự thay đổi tự nhiên trong chuỗi nucleotid (đột biến). Sự biến đổi di truyền xảy ra trong khi hình thành một trứng hay một tinh trùng gọi là đột biến mầm. Khi biến đổi xảy ra sau khi thụ thai - là giai đoạn sớm nhất của sự hình thành phôi cho đến phân chia tế bào ở cơ thể người già nhất - thì gọi là đột biến cơ thể. Như nói đến dưới đây, vai trò của đột biến cơ thể trong bệnh căn của người ngày càng được biết đến nhiều hơn.

Kiểu thô thiển nhất của đột biến là biến đổi về số lượng hoặc cấu trúc của NST. Chẳng hạn, không tách (đôi NST không tách ra được) khi giảm phân, sự tạo ra trứng chín và tinh trùng làm cho phôi có quá nhiều hoặc quá ít

NST, được gọi là lệch bội thể (anenploid). Sắp xếp lại nhánh NST như xảy ra khi chuyển vị hoặc đảo nghịch, tức là đột biến ngay cả khi sứt vỡ và sự kết ợp lại không ngắt đứt bất kỳ chuỗi mã hoá nào. Do đó, tác động trên kiểu ình của các đột biến NST có thể rõ rệt (như ở lệch bội thể) cho iến không.

Ở mức độ nhỏ hơn song vẫn còn phát hiện được nhờ kỹ thuật tế bào học à các mất đoạn (deletions) một phần của NST. Những đột biến như vậy hầu như luôn luôn làm biến đổi kiểu hình, vì mất đi một số gen; tuy nhiên sự mất loạn có thể chỉ liên quan đến một nucleotid, trong khi 1 - 2 triệu nucleotid (1 2 megabase) phải mất trước khi thấy được bằng các phương pháp di truyền ọc tế bào nhạy bén nhất diễn ra tại chỗ lai. Cần đến các kỹ thuật sinh học hân tử để phát hiện những mất mát nhỏ hơn.

Sự đột biến hay một vài nucleotid ở exon có một số hậu quả. Các biến đổi một nucleotid có thể làm thay đổi phần acid amin được mã hoá; nếu acid amin đó nằm ở vùng quyết định của một protein thì với cách đó chức năng có hể bị phá rối loạn nặng nề (ví dụ bệnh tế bào liềm). Mặt khác một vài sự hay thế acid amin không có tác dụng trên chức năng mà có thể phát hiện ược và do đó kiểu hình không bị đột biến làm thay đổi. Giống như vậy, bởi ì mã di truyền bị thoái hoá (hai hoặc ba chuỗi nucleotid khác nhau nhiều ơn gọi là codon mã hoá cùng các acid amin); sự thay thế nucleotid không hất thiết làm biến đổi chuỗi acid amin của protein. Ba đoạn codon đặc hiệu hát tín hiệu kết thúc sự dịch mã; như vậy sự thay thế nucleotid là một exon inh ra một trong số các codon - ngừng, thường gây ra một protein bị xén tỉa nà hầu như lúc nào cũng rối loạn chức năng. Các trường hợp thay thế ucleotid khác có thể cắt đứt tín hiệu nối ghép trực tiếp của phân tử mARN à biến đổi sơ bộ sản phẩm protein. Cuối cùng cắm thêm hoặc mất đi một ay nhiều nucleotid có thể có những tác động rõ rệt - bất kỳ biến đổi nào đó nà không phải là nhiều của ba nucleotid sẽ ngắt đứt khung quy định phần òn lại của exon - hoặc tác động tôi thiểu có thể (nếu protein có thể chịu ượng sự cắm thêm hoặc mất đi một acid amin).

Các đột biến của intron có thể ngắt đứt các tín hiệu ghép nối mARN hoặc ó thể hoàn toàn lặng lẽ về kiểu hình. Nhiều biến đổi chuỗi nucleotid trong ác cá thể (trung bình có một khác biệt trong vài trăm nucleotid) nằm ở ntron. Các đột biến ADN giữa các gen kề nhau có thể là yên lặng hay ảnh ưởng sâu sắc đến kiểu hình nếu chuỗi điều hoà bị rối loạn. Một cơ chế mới ề đột biến có thể giải thích biến thái lâm sàng trong những người thân huộc, mới đây đã được phát hiện ở chứng loạn dưỡng trương lực cơ. Bệnh Huntington, hội chứng chậm phát triển tâm thần do X mỏng manh, thất

điều Friedreich và các bệnh khác. Một khu vực các chuỗi trinucleotid lắp lại trong gen có thể không ổn định trong một số gia đình. Sự bành trướng số lượng các đơn vị lặp đi lặp lại trong đoạn này có liên quan đến kiểu hình nghiêm trọng hơn.

Các đột biến có thể là tự phát hay do những yếu tố môi trường như tia xạ, thuốc men hoặc nhiễm virus. Cả tuổi cha và tuổi mẹ cao đều dễ đột biến, song các typ khác nhau. Ở phụ nữ, sự giảm phân chỉ hoàn thành khi trứng rụng và tuổi trứng càng cao thì càng hay gặp trường hợp NST không tách. Nguy cơ tạo ra trứng lệch bội thể tăng theo hàm số mũ và trở thành mối e ngại lớn trên lâm sàng đối với phụ nữ sau tuổi 30. Ở nam giới, sự đột biến ở dạng kín đáo hơn, tác động vào các chuỗi nucleotid sẽ tăng lên theo tuổi. Con cháu những người đàn ông trên 40 tuổi thì nguy cơ các tình trạng Melden cao hơn, nhất là đối với di truyền trội trên NST thường.

CÁC GEN TRONG CƠ THỂ

Đối với một số đặc điểm định lượng ở các cá thể bình thường như chiều cao hoặc nồng độ glucose huyết thanh thì thực sự không thể phân biệt được sự đóng góp của các gen riêng biệt đó là vì nói chung kiểu hình là sản phẩm của một loạt gen đang hoạt động. Tuy nhiên, nếu một trong các gen bất thường, thì có thể phát sinh sự lệch lạc chính từ kiểu hình "bình thường" hay dự kiến. Kiểu hình sai lạc hoặc là nghiêm trọng không (tức là có bệnh) hoặc được nhận ra sẽ tuỳ thuộc vào bản chất của sự sản xuất gen thiếu hụt và sự phục hồi hệ thống bị ngắt đứt như thế nào. Điều này càng nhấn mạnh tầm quan trọng của sự cân bằng nội môi cả về sinh lý lẫn sự phát triển - nhiều đột biến chưa được nhận ra vì hệ thông có thể đối phó, thậm chí sự chịu đựng rối loạn có thể sẽ kém đi.

Nói cách khác, thực tế tất cả các đặc trưng của con người đều là *đa gen* (polygenic) trong khi nhiều kiểu hình bị rối loạn được nghĩ là "di truyền" thì lại là *đơn gen* (monogenic) song vẫn chịu ảnh hưởng bởi các đoạn gen khác (loci) trong một bộ gen người.

Các kiểu hình do biến đổi ở một gen đơn nhất cũng được đặc trưng như một trạng thái Mendel,sau khi nhà tu và nhà sinh học nghiệp dư này đã nghiên cứu sự sinh sản và tái phát của biến thể ở đậu vườn. Gregor Mendel đã chứng minh rằng một số đặc điểm *trội hơn* những đặc điểm khác thì đặc điểm này được gọi là *lặn*.

Các đặc điểm trội chỉ cần đến một bản sao của một "yếu tố" để biểu hiện bất kể bản sao kia là gì, trong khi các đặc điểm lặn thì cần hai bản sao để biểu hiện. Nói theo thuật ngữ hiện đại, các yếu tố Mendel là những gen và các bản sao thay thế của gen là các alen. Gọi A là alen bình thường và a là alen đột biến ở một vị trí. Nếu có cùng một kiểu hình với kiểu gen là A/A hoặc A/a, thì kiểu hình là trội, ngược lại nếu chỉ có kiểu hình khi kiểu gen là a/a, kiểu hình là lặn.

Trong y học, điều quan trọng là phải chú ý hai nhận định sau: Trước hết tính trội và tính lặn đều là quan điểm của kiểu hình, chứ không phải là gen; và thứ hai, khái niệm về trội và lặn phụ thuộc vào việc người ta định nghĩa kiểu hình như thế nào. Để minh hoạ cả hai quan điểm, hãy xem xét bệnh tế bào liềm. Bệnh này xảy ra khi một người di truyền hai alen dối với vị trí β^s-glubin, trong đó glutamat bình thường ở vị trí 6 của protein đã được thay thế bằng valin; kiểu gen đối với vị trí β- globulin là HbS/HbS, so sánh với HbA/HbAbình thường. Khi kiểu gen là HbS/HbA thì cá thể không mắc bệnh tế bào liềm, khi đó tình trạng này thoả mãn tiêu chuẩn để là một kiểu hình lặn. Song bây giờ hãy xem xét kiểu hình của hồng cầu liềm. Hồng cầu có kiểu gen HbS/HbS hình liềm rõ ràng - song nếu áp suất oxy giảm thì các tế bào có kiểu gen HbS/HbA cũng vậy. Như vậy, liềm là một đặc điểm trội.

Kiểu hình thuộc Mendel được đặc trưng không chỉ ở những thuật ngữ trội hay lặn mà cũng còn phụ thuộc là gen quyết định là ở trên NST X hay trên 1 trong 22 cặp NST thường. Do đó, các đặc điểm hoặc các bệnh được gọi là trội trên NST thường, lặn trên NST thường, lặn liên quan đến X, trội liên quan đến X.

CÁC GEN TRONG GIA ĐÌNH

Từ thập kỷ đầu tiên của thế kỷ XX, hình mẫu tái phát các kiểu hình đặc hiệu của người đã được giải thích những nguyên lý mà Mendel mô tả đầu tiên ở cây đậu vườn. Nguyên lý thứ hai của Mendel, thường gọi là thứ nhất của ông được gọi là **định luật phân li**, nói rằng một cặp các yếu tố (alen) xác định một số đặc điểm sẽ phân ly ra trong khi tạo thành giao tử. Nói một cách đơn giản, một người dị hợp tử (A/a) sẽ sinh ra hai kiểu giao tử tương ứng với vị trí đó - một chỉ chứa A và một chỉ chứa a với tỷ lệ ngang nhau. Con cái người này sẽ có cơ hội 50 - 50 tiếp nhận di truyền alen và cơ hội như thế tiếp nhận alen a. Các quan niệm về gen trong các cá thể và các gia đình sẽ được kết hợp để xác định xem các đặc điểm theo Mendel sẽ được di truyền như thế nào.

Di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường

Các đặc trưng của di truyền trội nhiễm sắc thể thường ở người có thể tóm tắt như sau

(1) Có một mô hình thẳng đứng ở trong phả hệ, với nhiều thế hệ

* Định luật thứ nhất của Mendel nói rằng - từ phối hợp của kiểu hình - việc di truyền alen riêng biệt từ cha/mẹ là không quan trọng. Trong nhiều năm nguyên lý này được cho là quá rõ ràng để được thừa nhận như "quy luật" của mọi người và do đó nó đã bị bỏ quên. Tuy nhiên, trong thực tế bằng chứng gần đây từ việc nghiên cứu các rối loạn của người đã gợi ý rằng một số gen được "xử lý" (in dấu) khi chúng đi qua tuyến sinh dục và quá trình xử lý ở tinh hoàn thì khác ở buồng trứng. Như vậy không chỉ nguyên lý thứ nhất này của Mendel là quan trọng, nó đã sai so với khởi thủy từ các nhận xét trên đậu hệ bị ảnh hưởng (hình 23-3)

(2) Các dị hợp tử với alen đột biến cho thấy một kiểu hình bất bình thường

(3) Cả nam và nữ đều bị ảnh hưởng với tần suất và mức độ nặng như nhau

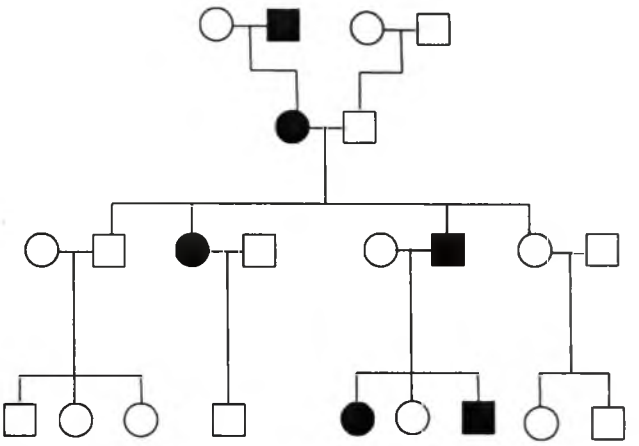
(4) Chỉ một cha / mẹ phải chịu tác động với con cái có nguy cơ phát triển kiểu hình này

(5) Khi một người bị ảnh hưởng ghép với một người không bị ảnh hưởng thì con cái mới có 50% cơ hội tiếp nhận di truyền kiểu hình bị ảnh hưởng. Điều này hoàn toàn đúng bất kể cha hay mẹ bị ảnh hưởng - một cách đặc hiệu là xảy ra sự truyền nam sang nam

(6) Tần suất các trường hợp đơn phát liên quan thực sự với mức độ nặng của kiểu hình . Nói chính xác hơn, sự *phù hợp về mặt sinh sản* của người bị ảnh hưởng mà càng lớn, thì càng ít xảy ra trường hợp nào đó do một đột biến mới gây ra.

(7) Tuổi trung bình của cha cao trong các trường hợp phân lập (đơn phát hay đột biến mới).

Kiểu hình trội trên NST thường thì thường tuỳ thuộc tuổi, không nặng bằng những kiểu hình lặn trên NST thường và liên quan đến các dị tật hoặc các đặc điểm thể lực khác. Chúng là **đa hiện** (pleiotropic) mà ở đó các biểu hiện lâm sàng đa dạng, thậm trí dường như không liên quan với nhau đều sinh ra từ một đột biến và **thay đổi** mà ở đó sự biểu hiện của một đột biến ở người sẽ khác nhau



Hình 23-3 Cây phả hệ minh hoạ kiểu di truyền trội trên NST thường. Kí hiệu vuông là nam, tròn là nữ, kí hiệu rỗng là người không chịu tác động về kiểu hình và kí hiệu đặc là kiểu hình hiện hữu ở một vài mức độ

Tần suất ngoại biên (penetrance) là khái niệm thường liên quan đến những bệnh thái Mendel - nhất là các kiểu trội và thuật ngữ này luôn bị dùng sai. Nó có thể được định nghĩa là sự thể hiện tần suất xuất hiện một kiểu hình (trội hay lặn) khi hiện hữu một hoặc nhiều alen đột biến. Đối với các cá thể, tần suất ngoại hiện là một hiện tượng toàn hay tiệt - kiểu hình hoặc hiện hữu (ngoại hiện) hoặc không (không ngoại hiện). Thuật ngữ **tính biến thiên** (variability) - không phải "ngoại hiện không hoàn toàn" - có thể được dùng để chỉ những khác biệt trong sự thể hiện của một alen.

Nguyên nhân hay gặp nhất của sự thể hiện không ngoại hiện là phương pháp không nhạy để phát hiện được kiểu hình. Nếu cha/mẹ bề ngoài bình thường của một đứa con có bệnh thái trội mà thực tế dị hợp tử đối với đột biến, thì người cha/mẹ này có cơ hội 50% ở mỗi lần có thai sau mà có một đứa con khác bị ảnh hưởng . Nguyên nhân hay gặp của không ngoại hiện ở các bệnh Mendel khởi phát ở tuổi trưởng thành là cái chết của người bị ảnh

hưởng trước khi kiểu hình trở thành rõ ràng nhưng sau khi truyền alen bị đột biến sang cho con cái. Do đó, tư vấn di truyền học chính xác yêu cầu rất chú ý đến tiền sử y học của gia đình và biết tường tận cả cha/mẹ của đứa con có bệnh thái được biết là một kiểu di truyền của Mendel.

Khi cả hai alen được thể hiện trong dị hợp tử, như ở nhóm máu AB ở đặc điểm liềm (HbS/HbS), ở các kháng nguyên tương hợp mô chính (như A2B5, A3B17) hoặc trong bệnh liềm C (HbS/HbC) thì kiểu hình được gọi là **đồng trội** (codominant)

Ở các kiểu hình trội của người, trạng thái đồng hợp tử đối với alen đột biến hầu như lúc nào cũng nặng hơn dị hợp tử.

Di truyền lặn trên NST thường

Các đặc trưng của di truyền lặn trên NST thường ở người có thể tóm tắt như sau:

(1) Có một mẫu hình ngang trong cây phả hệ với một thế hệ đơn nhất bị ảnh hưởng (hình 23-4)

(2) Cả nam và nữ đều bị ảnh hưởng với tần suất và mức độ như nhau

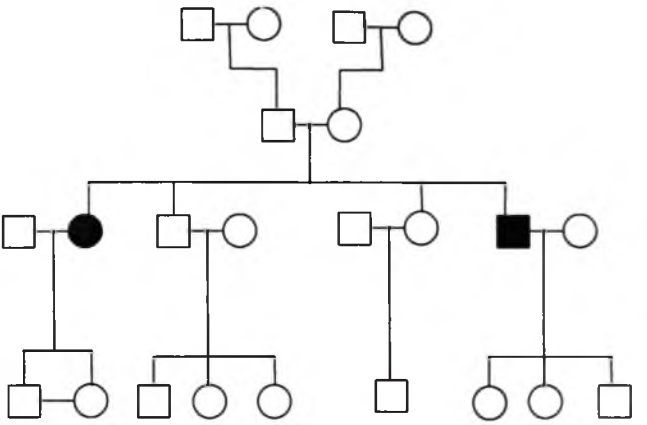
(3) Di truyền từ cả cha lẫn mẹ, mỗi người là một dị hợp tử (mang gen gây bệnh) và thường không bị ảnh hưởng trên lâm sàng

(4) Mỗi con cái của hai người mang gen gây bệnh, có cơ hội 25% bị ảnh hưởng, có cơ hội 50% là người mang gen và cơ hội 25% không có alen đột biến. Như vậy hai phần ba số con cái không bị ảnh hưởng trên lâm sàng đều là người mang gen

(5) Khi ghép các cá thể đều có kiểu hình lặn thì tất cả con cái đều bị ảnh hưởng

(6) Các cá thể bị ảnh hưởng mà ghép với các cá thể không bị ảnh hưởng và không phải là người mang gen thì con cái không bị ảnh hưởng

(7) Kiểu hình lặn càng hiếm thì càng dễ là cha mẹ **đồng huyết thống** (họ hàng)



Hình 23-4. Cây phả hệ minh hoạ di truyền lặn trên NST thường

(Các ký hiệu như hình 23-3)

Các kiểu hình di truyền lặn NST trên thường luôn liên quan đến thiếu hụt hoạt động các enzym và do đó được gọi là **rối loạn chuyển hoá bẩm sinh**, bao gồm cả phenylceton niệu, bệnh Tay - Sachs và nhiều bệnh về dự trữ glycogen và có khuynh hướng nặng hơn, ít biến thiên hơn và ít lệ thuộc tuổi hơn các bệnh di truyền trội.

Khi bệnh di truyền lặn trên NST thường thực sự hiếm thì cơ hội mà cha và mẹ của con cái bị bệnh là đồng huyết thống sẽ nhiều hơn. Kết quả là tỉ lệ các bệnh di truyền lặn cao ở những nhóm lai cùng dòng như Old OrderAmish. Mặt khác khi bệnh di truyền lặn trên NST thường là hay gặp thì cơ hội đồng huyết thống của cha và mẹ của các ca bệnh không cao hơn trong dán số chung (khoảng 0,5%)

Hai alen đột biến ở cùng một vị trí như trong HbS/HbC thì tạo thành sự **phối hợp di truyền**. Kiểu hình thường nằm giữa những gì do hai alen tạo ra ở trạng thái đồng hợp tử. Vì số lượng lớn các đột biến có thể có trong một gen nhất định, nhiều kiểu hình lặn trên NST thường có thể do các phối hợp di truyền. Bệnh tế bào liềm là ngoại lệ.

Đồng huyết thống là một bằng chứng rất giả định đối với tính chất đồng hợp tử thực của các alen đột biến và ngược với phối hợp di truyền .

Di truyền liên kết nhiễm sắc thể X

Các đặc trưng chung của di truyền liên kết NST X ở người có thể tóm tắt như sau:

(1) Không truyền kiểu hình từ nam sang nam (hình 23- 5)

(2) Nam không bệnh thì không truyền kiểu hình

(3) Tất cả các con gái của nam có bệnh đều là người mang dị hợp tử

(4) Thường thì nam bệnh nặng hơn nữ

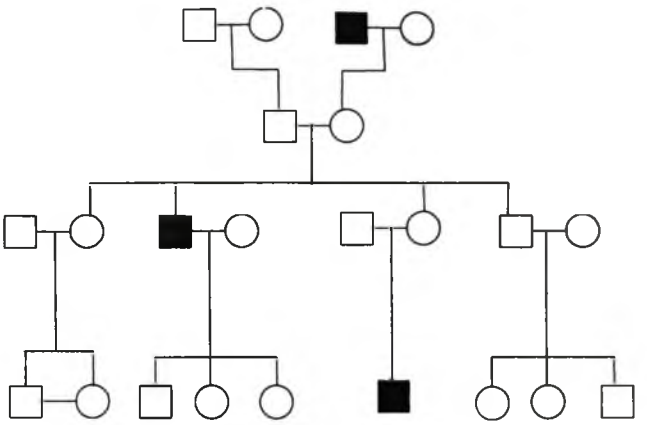
(5) Một nữ dị hợp tử có được coi là có bệnh không - và một kiểu hình được gọi là "lặn" hay "trội" không là tuỳ theo độ nhậy cảm của phản ứng thử hay của cách khảo sát.

(6) Bản thân một vài người mẹ của nam giới mắc bệnh không là dị hợp tử (tức là họ sẽ bình thường về đồng hợp tử) song sẽ có đột biến mầm. Tỷ lệ các bà mẹ dị hợp tử (mang gen) sẽ nghịch với mức độ nặng của bệnh

(7) Phụ nữ dị hợp tử truyền gen đột biến cho một nửa số con trai của họ (con trai bị bệnh) và cho một nửa số con gái dị hợp tử.

(8) Nếu một nam giới bị bệnh kết hôn với một nữ dị hợp tử thì một nửa số con trai của họ sẽ bị bệnh, gây ra ấn tượng sai lầm là truyền từ nam sang nam. Một nửa số con gái của họ sẽ mắc bệnh nặng như nam bán hợp tử trung bình: trong cây phả hệ nhỏ, mô hình này có thể giống kiểu di truyền trội trên NST thường.

Các đặc trưng của kiểu di truyền liên kết X phụ thuộc vào mức độ nặng nhẹ của kiểu hình. Đối với một số rối loạn nam giới bị bệnh không thể sống được để sinh sản. Trong các trường hợp như thế khoảng hai phần ba nam bệnh nhân có mẹ là người mang gen, còn ở một phần ba còn lại thì số rối loạn phát sinh do đột biến mầm ở một số NST X của người mẹ. Khi rối loạn gần như lúc nào cũng biểu hiện ở các nữ dị hợp tử (di truyền trội liên kết X) thì phụ nữ có khuynh hướng hay mắc bệnh nhiều gấp hai lần nam giới và trung bình một nữ mắc bệnh truyền kiểu hình cho một nửa số con trai và một nửa số con gái của họ.



Hình 23-5. Cây phả hệ minh hoạ di truyền liên kết X
(ký hiệu như hình 23-3)

Các kiểu hình liên kết X thường biến thiên trên lâm sàng, nhất là ở phụ nữ dị hợp tử - và nghi ngờ kiểu trội trên NST thường không ngoại hiện. Chẳng hạn bệnh Fabry (thiếu hụt men α - galactosidaseA) trên lâm sàng có thể kín đáo ở phụ nữ mang gen hoặc có thể gây cơn đột quỵ, suy thận hoặc nhồi máu cơ tim khi đến tuổi trung niên

Bệnh khảm mầm xuất hiện ở các bà mẹ có con trai mắc bệnh liên kết X. Cơ hội người mẹ ấy có đứa con trai thứ hai mắc bệnh hoặc một đứa con gái dị hợp tử phụ thuộc vào phân số các noãn bào mang đột biến. Hiện nay chưa thể xác định phân số này. Tuy nhiên có thể phát hiện bệnh khảm mầm trong một số tình trạng (ví dụ bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne) trong một gia đình bằng cách phân tích ADN và kiến thức này trở nên rất quan trọng để tư vấn di truyền học

Gần 9100 gen người đã được tìm ra thông qua kiểu hình của chúng và kiểu di truyền các gia đình. Tổng số này chiếm 5 - 10% toàn bộ số gen được cho là đã được mã hoá bởi 22 NST thường và 2 NST giới tính. Victor Mc Kusick đã phối hợp nỗ lực quốc tế để lập danh mục **biến thiên di truyền** của người.

CÁC RỐI LOẠN CÓ NGUYÊN NHÂN ĐA YẾU TỐ

Nhiều rối loạn tập trung ở một số gia đình song không liên quan đến những sai lạc NST hoặc những kiểu di truyền Mendel. Lấy thí dụ là các di tật bẩm sinh như sứt môi, hẹp môn vị, gai đôi đốt sống; bệnh động mạch vành; bệnh đái tháo đường khởi phát ở người lớn và nhiều loại bướu tân sinh. Các bệnh đó thường đặc trưng là tần suất biến thiên ở những nhóm chủng tộc và sắc tộc khác nhau, sự không đồng nhất trong khuynh hướng giới, tần suất lớn hơn (song không mấy hoàn toàn phù hợp) trong các cặp sinh đôi cùng trứng so với sinh đôi khác trứng, kiểu di truyền này được gọi là "đa yếu tố" để giải thích là có nhiều gen tác động lẫn nhau cùng với nhiều tác nhân khác nhau của môi trường để tạo ra kiểu hình. Sự tập trung vào gia đình được cho là do phân bố của cả alen và môi trường

Đối với phần lớn các tình trạng đa yếu tố, người ta còn biết ít về những gen đặc biệt nào liên quan, chúng và sản phẩm của chúng tương tác thế nào và bằng cách nào mà các yếu tố không di truyền khác nhau lại góp phần vào kiểu hình. Đối với một số rối loạn, các nghiên cứu sinh hoá và di truyền học đã tìm ra các bệnh thái Mendel trong kiểu hình thô: các khiếm khuyết của thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp chiếm một phân số nhỏ các ca bệnh thiếu máu cục bộ tim (một phân số lớn hơn nếu chỉ những bệnh nhân dưới 50 tuổi được xem xét đến), bệnh polip ở ruột kết mang tính gia đình có thể dẫn đến adenocarcinoma; và một số bệnh nhân khí thũng có thiếu hụt di truyền chất ức chế men anpha1- proteinase. Bất kể các dẫn chứng đáng lưu ý đó, sự quan tâm thu hẹp đến các kiểu hình Mendel dường như không đủ giải thích phần lớn các bệnh của người, song ngay cả như thế, trong phân tích mới nhất rất nhiều bệnh lý người sẽ tỏ ra là có liên quan đến các yếu tố di truyền trong nguyên nhân bệnh sinh học hoặc cả hai.

Sự thiếu hiểu biết của chúng ta về các cơ chế di truyền học cơ bản trong phát triển và sinh lý đã không hạn chế hoàn toàn những cách tiếp cận có tính chất thực tiễn đối với di truyền học các rối loạn đa yếu tố. Chẳng hạn những nguy cơ tái phát đều dựa trên các dẫn liệu có tính chất kinh nghiệm lấy từ sự quan sát nhiều gia đình. Nguy cơ tái phát các rối loạn đa yếu tố đã tăng lên trong một số trường hợp như sau:(1) trong các họ hàng gần gũi (anh chị em ruột, con cái và cha mẹ) của người bị bệnh; (2) khi hai hoặc nhiều người trong một gia đình có cùng một tình trạng; (3) khi ca bệnh đầu tiên trong gia đình là thuộc giới ít bị bệnh (ví dụ chít hẹp môn vị hay gặp nhiều

gấp năm lần ở con trai, phụ nữ bị bệnh có nguy cơ nhiều hơn ba đến bốn lần có con bị chít hẹp môn vị); (4) trong những nhóm sắc tộc có tỷ lệ mắc bệnh cao (như gai đôi đốt sống 40 lần hay gặp hơn ở người da trắng và thậm chí còn gặp nhiều hơn ở người Irland so với người gốc Châu Á)

Đối với nhiều rối loạn có vẻ như đa yếu tố, chưa có đủ số gia đình được khám để lấy được các dẫn liệu nguy cơ theo kinh nghiệm. Ước tính nguy cơ tái phát ở những người họ hàng gần gũi là căn bậc hai của tỉ lệ mới mắc, là ước tính có ích. Chẳng hạn nhiều dị tật bẩm sinh hay gặp có tỉ lệ mắc 1/2000 đến 1/500 lần đẻ ra sống; nguy cơ tái phát tính được do đó nằm trong khoảng 2 - 5%, là các giá trị tương ứng sát sao với kinh nghiệm.

CÁC SAI LẠC NHIỄM SẮC THỂ

Về mặt chuyên môn,bất kỳ lệch lạc về cấu trúc và số lượng NST như trình bày ở hình 23-1 gọi là một sai lạc NST. Không phải mọi sai lạc đều thành vấn đề ở những người bị tác động nhưng một số có thể không dẫn tới các vấn đề ở con cái. Khoảng 1/200 trẻ đẻ ra sống đã có sai lạc NST được phát hiện vì một vài hiệu ứng trên kiểu hình. Tần suất đó tăng lên rõ rệt trong giai đoạn đầu của đời của các NST thai nhi được khảo sát. Cuối ba tháng đầu tiên của thai kỳ phần lớn thai nhi với số lượng NST bất thường đều bị sảy tự nhiên. Chẳng hạn hội chứng Turner do thiếu NST giới tính, chỉ có một NST - là bệnh tương đối hay gặp song ước tính chỉ có 2% thai nhi dạng lệch bội thể này là sống sót được đến kỳ đẻ. Đáng chú ý hơn trong số trẻ đẻ ra sống sót là thiếu hoàn toàn đa số các tam thể và đơn thể của NST thường mặc dầu chúng lại hay gặp ở các thai đẻ non.

Các kiểu bất thường nhiễm sắc thể

Các thay đổi cấu trúc chủ yếu xảy ra hoặc ở dạng cân bằng hoặc ở dạng không **cân bằng**. Ở dạng **không cân bằng** có thể là thêm hoặc mất chất liệu di truyền; ở dạng cân bằng thì không thay đổi gì về tổng lượng các vật liệu di truyền mà chỉ có sự sắp xếp lại chúng. Ở các vị trí gây hoặc gắn mới các mảnh NST có thể có sự tổn thương vĩnh viễn về cấu trúc hoặc chức năng ở một gen hoặc chỉ một số ít gen. Mặc dù không quan sát được sự mất chất liệu song sự sai lạc vẫn được nhận ra bằng sự mất cân bằng thông qua kiểu hình bất thường và khuyết tật NST được xác định bằng phân tích phần tử ADN.

Lệch bội thể (Aneuploidy) là do các đôi NST (chromatid) không tách ra trong một tế bào đang phân chia. Sự không tách được như thế hoặc ở lần thứ nhất hoặc ở lần thứ hai của quá trình giảm phân sẽ tạo ra các giao tử có cấu tạo NST bất thường. Trong lệch bội thể, có nhiều hơn hay ít hơn 46 NST (bảng 23-1). Sau đây là tất cả các dạng lệch bội thể: (1) **đơn thể** (monosomy), trong đó chỉ thấy có một thành phần của đôi NST; (2) **tam thể** (trisomy) trong đó có ba nhiễm sắc thể chứ không phải là hai; và (3) **đa thể** (polysomy) trong đó một NST được thể hiện bốn lần trở nên.

Nếu xảy ra hiện tượng không tách nhau khi gián phân, thì mô hình **khảm** (mosaic) xảy ra trong mô cơ thể, với một số tế bào có một kiểu nhân và nhiều tế bào khác trong cùng cơ thể đó có kiểu nhân khác. Bệnh nhân có cấu tạo di truyền khảm thì luôn luôn có các biểu hiện của mỗi một hội chứng di truyền học liên quan đến các kiểu nhân bất thường khác nhau.

Chuyển vị (translocation) là thay đổi các phần của hai NST

Mất đoạn (deletion) là mất vật liệu NST

Nhân đôi (duplication) là hiện hữu hai hay nhiều bản sao của cùng một khu vực trong một NST nhất định. Có thể có sự thừa thãi trong cùng một NST hoặc trong một NST không đồng dạng trong trường hợp này cũng sẽ có chuyển vị tri.

Đẳng nhiễm sắc thể (isochromosome) là NST mà các nhánh ở một bên nào đó của tâm động (centromere) có cùng chất liệu di truyền trong cùng một trật tự - tức là NST trong lúc nào đó đã phân chia để gấp đôi một nhánh mà không có nhánh kia.

Trong **đảo nghịch** (inversion) một khu vực của NST quay ngược 180° so với pha bình thường. Chất liệu di truyền vẫn giống nhau song ở một trật tự khác.

Bảng 23-1. Các kiểu lâm sàng do lệch bội thể

Biểu hiện	Nhân	Tỷ lệ mắc khi sinh
Tam thể 13	47, XX hoặc XY, + 13	1:15,00
Tam thể 18	47, XX hoặc XY, + 18	1 : 11,000
Tam thể 21 (Hội chứng Down)	47, XX hoặc XY, +21	1:900
Hội chứng Klinefelter	47, XXY	1:1000 bé trai
XYY	47, XYY	1:1000 bé trai
Hội chứng Turner	45, X	1:1000 bé gái
Hội chứng XXX	47, XXX	1:1000 bé gái

CÁC KỸ THUẬT DI TRUYỀN Y HỌC

Rối loạn di truyền ảnh hưởng đến nhiều hệ cơ quan và con người ở mọi lứa tuổi. Nhiều bệnh là mạn tính nhưng thường có những cơn cấp. Mối quan tâm của bệnh nhân và gia đình mở ra một phạm vi lớn các vấn đề y học, kinh tế, xã hội và tâm lý. Vì vậy càng cần có bác sĩ nhi khoa, nội khoa, sản khoa, và bác sĩ gia đình để cung cấp dịch vụ di truyền học cho bệnh nhân. Phần này sẽ đưa ra các dịch vụ xét nghiệm và tư vấn hiện có của các nhà di truyền học lâm sàng và những chỉ định áp dụng.

DI TRUYỀN HỌC TẾ BÀO

Di truyền học tế bào nghiên cứu NST dưới kính hiển vi quang học. Cấu trúc NST của một tế bào hoặc toàn bộ cơ thể đặc trưng bởi những ký hiệu đã chuẩn hoá. Trước tiên là xác định tổng số NST, tiếp theo là NST giới tính rồi đến NST bất thường. NST thường được đánh số theo thứ tự từ 1 đến 22. Dấu (+) hoặc dấu (-) lần lượt để chỉ sự thêm hoặc bớt NST. Ví dụ nam giới bình thường là 46 XY, trong khi nữ bị hội chứng Down vì có 3 NST 21 là 47,XX,+ 21.

Thực hiện phân tích NST bằng cách làm tăng trưởng tế bào người trong nuôi cấy mô, ức chế sự gián phân bằng hoá chất và sau đó nhuộm màu, quan sát, chụp ảnh, phân loại và đếm số lượng NST. Việc trình bầy tổng số NST gọi là **kiểu nhân** (hình 23-1) và là kết quả cuối cùng của kỹ thuật di truyền học tế bào.

Các mẫu phân tích di truyền học tế bào được lấy từ xét nghiệm máu ngoại vi thường quy,trong đó lympho T của người bệnh được đánh giá; từ nước ối để nuôi cấy tế bào màng ối; từ tế bào lá nuôi của nhung mao màng đệm; từ tuỷ xương và từ nguyên bào sợi được nuôi cấy thường được lấy từ sinh thiết da. Tất cả các tế bào đều được kiểm tra sao cho cơ hội làm mất dòng tế bào khác biệt về di truyền học tế bào (một tình trạng của thể khảm) là thấp về mặt thống kê. Đối với hầu hết chỉ định lâm sàng, có 20 gián phân được quan sát và đếm trực tiếp dưới kính hiển vi, sau đó chụp ảnh và sắp xếp kiểu nhân. Những sai lạc được quan sát kỹ hơn và nhiều trường hợp phân tích thêm tế bào nuôi cấy ban đầu.

Có nhiều phương pháp được sử dụng để phát hiện mẫu vạch duy nhất đối với mỗi cặp NST - trong việc phân tich các sai lạc. Số vạch có thể quan sát

được là cơ chế giải thích xem các NST "mở rộng" như thế nào, phụ thuộc trước hết vào trung kỳ (hoặc thậm chí trong tiền kỳ của phần lớn vạch mở rộng), gián phân bị chấm dứt sớmnhư thế nào, kiểu nhân "chuẩn" phát hiện được trên khoảng 400 vạch trên bộ đơn bội của NST trong khi kiểu nhân tiền kỳ có thể phát hiện được gấp 4 lần số này. Trong một số tình huống lâm sàng, kiểu nhân mở rộng là vô giá trị, việc giải thích chúng thường khó về mặt thời hạn và nỗ lực cần thiết và khó xác định được như thế nào là bất bình thường, thế nào là thay đổi bình thường và độ tin cậy của kỹ thuật ở mức nào. Lai tại chỗ với thăm dò ADN cho các NST đặc trưng hoặc một số vùng NST có thể được đánh dấu để nhận biết các sai lạc tinh vi. Dùng kỹ thuật huỳnh quang lai tại chỗ (fluorescent in situ hybridization - FISH) đạt được độ nhạy và độ đặc hiệu tới gần 100%.

Một số ứng dụng đang được dùng hàng ngày và được đưa ra thị trường, mặc dù FDA chỉ mới bắt đầu cấp phép cho những thử nghiệm thăm dò này trong sử dụng lâm sàng

Chỉ định phân tích di truyền học tế bào

Chỉ định hiện được nêu trong bảng 23-2. Nhiều hội chứng lâm sàng đa dạng liên quan với sai lạc NST, nên phân tích kiểu nhân luôn luôn hữu ích cho bệnh nhân trong việc phát hiện có các biểu hiện của một trong những hội chứng này. Khi sai lạc NST được phát hiện, không chỉ bác sĩ có thông tin tiên lượng chính xác, mà cha mẹ cũng hiểu hơn về nguyên nhân của những rối loạn ở con họ và gia đình có thể được tư vấn chính xác và thường đoán được nguy cơ tái phát bệnh.

Bảng 23-2. Chỉ định phân tích di truyền học tế bào

1. Bệnh nhân có dị tật gợi ý về một trong các hội chứng liên quan với sai lạc NST đặc trưng
2. Bệnh nhân mọi lứa tuổi bị chậm phát triển thể lực hoặc trí tuệ, đặc biệt nếu có bất thường kèm theo
3. Bất cứ bệnh nhân nào có cơ quan sinh dục trong hoặc ngoài khó xác định hoặc nghi ngờ á nam á nữ
4. Nữ vô kinh tiên phát và nam dậy thì muộn. Có tới 25% bệnh nhân vô kinh tiên phát có bất thường NST
5. Nam giới có rối loạn hành vi học tập, cao hơn dự kiến (dựa vào chiều cao bố mẹ)
6. Một số bệnh ác tính và tiền ác tính (xem bảng 23-8 và 23-9)
7. Cha mẹ của bệnh nhân có chuyển vị NST
8. Cha mẹ bệnh nhân có hội chứng NST nghi ngờ nếu tiền sử gia đình có trẻ bị rối loạn tương tự
9. Cặp vợ chồng có tiền sử sẩy thai tự phát nhiều lần chưa rõ nguyên nhân
10. Các cặp vô sinh sau khi loại trừ những nguyên nhân tiết niệu và sản khoa hay gặp khác
11. Có chẩn đoán trước khi sinh (xem bảng 23-7)

Chậm phát triển tâm thần là hình thái hay gặp của các hội chứng dị tật bẩm sinh do có sự trùng hợp với thiếu hụt phát triển của hệ thần kinh trung ương. Tuy nhiên, một trong những nguyên nhân chậm phát triển trí tuệ hay gặp nhất lại liên quan đến một vài tác động toàn thân. Hội chứng NST X dễ đứt đoạn cũng do chỗ trống hoặc **vị trí dễ gãy**, rõ nhất là ở đoạn cuối nhánh dài của NST X, xảy ra ở 1/2000 nam và là nguyên nhân gây chậm phát triển trí tuệ ở nam giới đứng hàng thứ hai sau hội chứng down. Sự bất thường được di truyền từ mẹ có dị hợp tử X dễ đứt, nhiều phụ nữ mang gen này có trí tuệ hoàn toàn bình thường, nhưng một số bị chậm phát triển. Vì vậy, bất kỳ người nào chậm phát triển trí tuệ không rõ nguyên nhân đều cần nghiên cứu bằng cách phân tích NST, đặc biệt chú ý vào sự sai lạc này. Nếu bắt buộc dùng kỹ thuật đặc biệt này, yêu cầu xét nghiệm phải ghi rõ là cần tìm vị trí đứt đoạn

Chỉ có thể biết được bất thường về biệt hoá giới tính một khi làm sáng tỏ giới tính về mặt di truyền của bệnh nhân. Liệu pháp hormon và phẫu thuật tạo hình trong phạm vi nào đó có thể xác định được kiểu hình giới tính, nhưng giới tính di truyền được quy định bởi NST giới tính. Ví dụ dễ hiểu nhất về sự phân đôi giữa **giới tính kiểu gen** và **giới tính kiểu hình** là **hội chứng nữ hoá tinh hoàn**, trong đó bộ NST là 46 XY nhưng vì thiếu protein thụ thể testosterol (đặc trưng bởi gen trên NST Y) nên biểu hiện kiểu hình bên ngoài hoàn toàn là nữ giới.

Chậm hoặc không phát triển đặc điểm sinh dục thứ phát xảy ra ở **hội chứng Turner** (nguyên nhân hay gặp nhất là dạng lệch bội lẻ, ví dụ thiếu NST X, 45, X), trong hội chứng Klinefelter (kiểu gen hay gặp nhất là 47 XXY) và trong những sai lạc NST hiếm gặp khác

Chiều cao có thể chỉ là đặc tính kiểu hình bền vững liên quan với việc có thêm một NST Y (kiểu nhân 47, XXY); hầu hết nam giới có sai lạc NST dạng này vẫn sống bình thường và bản thân chiều cao ở nam giới không phải là chỉ định để phân tích NST. Tuy nhiên, một số bằng chứng cho thấy tỉ lệ gặp khó khăn trong học tập tăng có thể liên quan với sai lạc này. Hơn nữa, **hội chứng Klinefelter** thường gây cao, mặc dù có những rối loạn hành vi, học tập và thói quen lưỡng giới. Vì vậy sự kết hợp giữa rối loạn hành vi học tập và chiều cao tăng bất thường ở nam giới cần quan tâm phân tích di truyền học tế bào.

Như thảo luận dưới đây, hầu hết khối u đều liên quan với sự sai lạc NST, một số trong đó có tính đặc hiệu cao với những ác tính nhất định. Phân tích

di truyền học tế bào mô khối u có thể trợ giúp cho chẩn đoán, tiên lượng và điều trị.

Khi một người được phát hiện là có sự chuyển vị NST - có thể là cân bằng và không gây triệu chứng hay mất cân bằng, gây hội chứng - bác sĩ nên xem xét đến tầm quan trọng của việc xác định nguồn gốc sự chuyển vị này. Nếu người đầu tiên mắc bệnh trong phả hệ di truyền (đầu hệ) là đứa trẻ và bố mẹ nó muốn sinh con nữa thì cả bố và mẹ nên được nghiên cứu về di truyền học tế bào. Các bác sĩ chăm sóc sức khoẻ ban đầu và các nhà tư vấn nên theo dõi sự di truyền gia đình đến mức nào là một vấn đề tác động y học cũng như đạo đức và pháp luật chưa có lời giải đáp. Chắc chắn là cần tư vấn cho đầu hệ này (nếu là người lớn) hoặc cha mẹ của đầu hệ và cần thảo luận về nguy cơ tiềm tàng đối với người thân. Bác sĩ nên ghi nhận trên cả sách báo y học lẫn sự trao đổi, việc công khai những dữ liệu liên quan đến dòng họ cần được dấu tên.

Không có khả năng sinh con hoặc do không có thai được hoặc do sảy thai liên tiếp là một vấn đề đáng buồn và làm nản lòng những cặp vợ chồng mắc bệnh và bác sĩ của họ. Những tiến bộ đáng quan tâm trong nhận thức về phụ khoa và tiết niệu học của vô sinh đã mang lại lợi ích cho nhiều cặp vợ chồng Tuy vậy, sự sai lạc NST vẫn là một vấn đề quan trọng trong y học sinh sản và phân tích di truyền học tế bào nên được làm tại một số giai đoạn trong xét nghiệm toàn diện. Vô sinh có thể do hội chứng Turner và hội chứng Klinefelter; biểu hiện kiểu hình có thể là rất khó nhận biết, đặc biệt nếu sai lạc NST này là thể khảm. Bất kỳ sự sẩy thai tự nhiên ở giai đoạn sớm nào đều có khả năng là do lệch bội thể của thai. Sự tái phát có thể là do chuyển vị NST cha mẹ tác động đến kiểu nhân của thai nhi gây ra mất cân bằng

DI TRUYỀN HỌC HÓA SINH

Di truyền học hoá sinh không những nói đến sự thiếu hụt men mà còn đến các protein chức năng bao gồm các thụ thể quá trình điều hoà, cấu trúc ngoại bào và bộ khung tế bào. Chức năng chủ yếu của phòng thí nghiệm di truyền hoá sinh là xác định có hoặc không có những protein này, đánh giá đặc tính, chất lượng của protein và xác định hiệu quả của protein in vitro. Yếu tố chính giúp bác sĩ là (1) để chỉ ra cái gì là chẩn đoán lâm sàng nghi ngờ và (2) để chắc chắn rằng các mẫu thích hợp được giữ lại và được chuyển đến phòng thí nghiệm một cách kịp thời.

Chỉ định xét nghiệm hoá sinh học

Một số khuyết tật bẩm sinh khá phổ biến trong dân số ví dụ bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, thiếu thụ thể lipoprotein tỉ trọng thấp và bệnh xơ nang (bảng 23-3). Những bệnh khác hiếm gặp trong toàn bộ dân số nhưng lại hay gặp ở một số nhóm sắc tộc như bệnh Tay-Sachs ở người Do thái Ashkenazic, bệnh tế bào hình liềm ở người Mỹ gốc Phi và bệnh thiếu máu vùng biển (Thalassemia) ở các nhóm dân số xung quanh vùng Địa Trung Hải và Châu Á. Nhiều bệnh này là di truyền gen lặn trên NST thường và tần suất dị hợp tử cao hơn gấp nhiều lần so với các bệnh có biểu hiện đầy đủ. Sàng lọc phát hiện người mang gen lặn có thể có hiệu quả nếu thoả mãn một số yêu cầu sau (xem bảng 23-4). Ví dụ, ở tất cả các bang ở Hoa Kỳ và quận Columbia yêu cầu sàng lọc phát hiện bệnh phenylceton niệu và những bệnh chuyển hoá hay gặp khác cho trẻ mới sinh. Các chương trình có hiệu quả thậm chí với các bệnh hiếm gặp, như bệnh phenylceton niệu, chỉ xảy ra với tỷ lệ 1/11.000 trẻ sinh ra. Đáng tiếc là không phải tất cả các bệnh này (xem bảng 23-4) là có thể sàng lọc được ở mỗi bang. Hơn nữa, sự tuân thủ khác nhau nhiều giữa các chương trình và sau đó là các xét nghiệm chẩn đoán, xử lý và chỉ dẫn trong một số trường hợp là không phù hợp. Những trẻ dễ bị bỏ sót nhất là trẻ sinh ra tại nhà và trẻ xuất viện trước khi ăn được sữa hoặc thức ăn thay sữa. Trong một số trường hợp, cha mẹ trẻ từ chối làm xét nghiệm cho con mình.

Sử dụng labo di truyền hoá sinh cho mục đích khác ngoài việc sàng lọc phải chứng minh được là cần dữ liệu để làm cơ sở cho chẩn đoán các bệnh đặc hiệu hoặc loại bệnh liên quan. Khả năng bị hạn chế chỉ vì hiểu biết, sự nhiệt tình của bác sĩ chăm sóc sức khoẻ ban đầu hoặc các nhà tư vấn và sự sẵn lòng của bệnh nhân hoặc gia đình để theo đuổi chẩn đoán và làm các mẫu xét nghiệm và cần có các phòng xét nghiệm để xét nghiệm mẫu.

Mặc dù nhiều khuyết tật bẩm sinh rất khó phát hiện hoặc không phát hiện được, nhưng có một số tình trạng lâm sàng trong đó khuyết tật bẩm sinh là một phần của chẩn đoán phân biệt. Tính tức thời của thử nghiệm định làm khác nhau phụ thuộc vào độ trầm trọng của bệnh và điều trị hiện có. Bảng 23-5 nêu các biểu hiện lâm sàng đa dạng

Khả năng mắc bệnh chuyển hoá cấp tính của trẻ sơ sinh là chỉ định quan trọng nhất, vì việc kịp thời chẩn đoán và điều trị thường tạo nên sự khác biệt giữa cái sống và cái chết. Các đặc tính lâm sàng không đặc hiệu vì trẻ sơ sinh ít biểu hiện và đáp ứng với hậu quả của chuyển hoá nặng. Thầy thuốc cần phải hệ thống và bao quát khi khám những đứa trẻ này.

Bảng 23-3. Biểu hiện khuyết tật bẩm sinh

Phân loại khuyết tật chung	Ví dụ	Khiếm khuyết hoá sinh	Sự di truyền[1]
Bệnh acid amin	Phenylceton niệu	Phenylalanin hydroxylase	AR
Mô liên kết	Bệnh tạo xương bất toàn typ II	Procollagen α1 (1) và α2 (1)	AD
Bệnh ứ gangliosid	Bệnh Tay-Sachs	Hexosaminidase A	AR
Bệnh tích trữ glycogen	Typ I	Glucose -6 - phosphatase	AR
Chức năng miễn dịch	Bệnh u hạt mạn tính	Cytochrom b, chuỗi β	XL
Chuyển hoá lipid	Bệnh tăng cholesterol huyết gia đình	Thụ thể LDL	AD
Bệnh mucopolysaccharid	MPS II (hội chứng Hunter)	Iduronat sulfatase	XL
Loạn chuyển hoá porphyrin	Cơn cấp tính	Porphobilinogen deaminase	AD
Rối loạn chuyển vận	Bệnh xơ nang tụy	Chất điều hoà dẫn truyền qua màng CF	AR

[1]AR: di truyền lặn trên NST thường; AD: di truyền trội trên NST thường; XL: di truyền lặn trên NST X

Bảng 23-4. Một số yêu cầu cho sàng lọc có hiệu quả rối loạn chuyển hoá bẩm sinh

1. Bệnh gây hậu quả nghiêm trọng hoặc có khả năng gây hậu quả nghiêm trọng.
2. Hiểu rõ tiến sử tự nhiên của bệnh
3. Sẵn sàng điều trị có hiệu qủa và tuỳ thuộc vào chẩn đoán sớm để đạt kết quả tối ưu
4. Tỷ lệ mới mắc bệnh đủ cao để làm xét nghiệm
5. Xét nghiệm sàng lọc cần có độ nhạy (tỉ lệ âm tính giả thấp) và độ đặc hiệu (tỷ lệ dương tính giả thấp) thích hợp
6. Xét nghiệm sàng lọc cần có sẵn để đánh giá nguy cơ và được sử dụng cho toàn thể dân chúng
7. Cần cung cấp một hệ thống thích hợp để theo dõi kết quả dương tính
8. Phân tích về lợi ích chi phí kinh tế cần thuận tiện cho sàng lọc và điều trị

Bảng 23-5. Cách biểu hiện khuyết tật chuyển hoá bẩm sinh

Biểu hiện và diễn biến bệnh	Ví dụ
Bệnh chuyển hoá cấp của trẻ sơ sinh	Galactose huyết, rối loạn của chu trình urê
Bệnh mạn tính ít tiến triển	Phenylceton niệu, nhược giáp
Bệnh mạn tính có tiến triển âm thầm, dai dẳng	Bệnh Tay-Sachs
Bệnh gây bất thường cấu trúc	Loạn sản xương, hội chứng Marfan
Rối loạn chuyển vận	Cystin niệu, thiếu hụt lactase
Các rối loạn quyết định tính nhạy cảm	Thiếu thụ thể LDL, vô gamma globulin huyết
Rối loạn cách hồi	Hầu hết các rối loạn chuyển hoá porphyrin, thiếu G6PD
Bệnh gây thiếu máu	Thiếu pyruvat kinase, chứng hồng cầu hình cầu di truyền
Rối loạn gây rối loạn nội môi	Ưa chảy máu A và B, bệnh Von Willebrand
Rối loạn bẩm sinh không có khả năng phục hồi	Nữ hoá tinh hoàn
Rối loạn với biểu hiện hay thay đổi	Giả nhược cận giáp, thoái hoá dạng bột di truyền
Khuyết tật bẩm sinh không có biểu hiện lâm sàng	Pentose niệu, histidin huyết

PHÂN TÍCH ADN

Việc xem xét trực tiếp các acid nucleic thường gọi là "di truyền học phân tử" hoặc chẩn đoán ADN ngày càng chiếm vai trò ưu thế trong một số lĩnh vực lâm sàng bao gồm ung bướu học, bệnh nhiễm trùng, pháp y và các nghiên cứu chung về sinh bệnh học. Tác động chính là trong chẩn đoán các bệnh di truyền. Khi một gen đặc biệt được chỉ ra có khiếm khuyết trong tình trạng nào đó, bản chất của đột biến có thể xác định được bằng các chuỗi nucleotid và so sánh cách sắp xếp với một alen bình thường. Sau đó một trong nhiều kỹ thuật được áp dụng để xác định xem đột biến như vậy có ở những bệnh nhân mắc bệnh tương tự hay không. Tính không đồng nhất về mặt di truyền cũng được mở rộng đến mức phần lớn các bệnh di truyền có liên quan với nhiều đột biến tại một vị trí hoặc đôi khi tại nhiều vị trí có thể tạo ra các kiểu hình giống nhau. Đột biến không dưới 13 gen khác nhau gây viêm võng mạc sắc tố và những thay đổi tại ít nhất 6 gen gây bệnh cơ tim phì đại có tính chất gia đình. Điều này khiến chẩn đoán ADN của bệnh nhân và việc sàng lọc tìm người có khiếm khuyết ở gen đặc hiệu thêm phức tạp.

Một số ít bệnh có liên quan với một vài đột biến hoặc chỉ với một đột biến có tỷ lệ cao. Ví dụ bệnh tế bào hình liềm, do chính biến đổi tương tự của glutamat đối với valin tại vị trí 6 của globulin β và sự thay thế này do thay đổi một nucleotid tại codon thứ 6 của gen mã hoá cho globulin beta. Nhưng các kiểu đồng dạng này được loại trừ. Trong xơ nang tuy, có khoảng 70% dị hợp tử có mất đoạn của 3 nucleotid, gây mất phenylalanin dư từ protein vận chuyển chlorid; tuy nhiên, có 30% số đột biến protein này thì khác (trên 300 được phát hiện), vì vậy không có xét nghiệm sàng lọc đơn giản để phát hiện được tất cả số người mang gen bệnh xơ nang tuy.

Tổng kết tình trạng kỹ thuật phân tích ADN hiện tại được đăng tải thường xuyên trong y văn. Nghiên cứu về phản ứng chuỗi polymerase (PCR) đã cách mạng hoá nhiều lĩnh vực sinh học phân tử và trong nhiều trường hợp, việc chẩn đoán ADN đã phải dùng kỹ thuật này. Nếu biết được chuỗi 10 - 20 nucleotid tại đoạn cuối vùng ADN quan trọng (như đoạn gen), thì sau đó có thể tổng hợp bổ sung các mồi cho những chuỗi này. Khi đó thậm chí một lượng ADN rất nhỏ của bệnh nhân (ví dụ, một vài bạch cầu, tế bào niêm mạc miệng hoặc hành sợi tóc) kết hợp với các mồi trong phản ứng hỗn hợp để sao chép ADN, sau khi thực hiện vài tá chu trình - vùng ADN giữa mồi sẽ được nhân lên theo hàm mũ. Ví dụ, nhiễm HIV giai đoạn sớm có thể được phát hiện sau khi khuyếch đại PCR của bộ gen virus.

Chỉ định chẩn đoán ADN

Yêu cầu cơ bản của việc sử dụng acid nucleic trong chẩn đoán bệnh di truyền là làm sao có được một probe (bộ dò) để tìm ra gen có vấn đề. Bộ dò này có thể là một phần của gen thực, đoạn gần với gen hoặc chỉ là một vài nucleotid tại chỗ đột biến thực sự. Bộ dò này càng gần với đột biến thực thụ, thì thông tin thu được càng chính xác và có hiệu quả. Chẩn đoán ADN gồm một trong hai biện pháp chung (1) phát hiện trực tiếp đột biến hoặc (2) kết hợp với phân tích, theo đó, sự hiện hữu một đột biến được suy ra nhờ bản chất bộ dò chuỗi ADN ở cách xa đột biến. Trong phương pháp mới nhất, vì bộ dò di chuyển xa hơn từ đột biến này, cơ hội cho sự tái tổ hợp phân chia 2 chuỗi và việc diễn giải các dữ liệu nhầm lẫn tăng lên.

Một số bệnh có thể phát hiện trực tiếp được nêu trong bảng 23-6. Những bệnh chỉ có thể chẩn đoán gián tiếp cũng được nêu ra, trong khi số bệnh đang gia tăng, việc chẩn đoán có cải tiến đáng mừng bằng cách phát hiện trực tiếp vì bản chất phân tử của đột biến được làm sáng tỏ.

Chẩn đoán ADN đang được ứng dụng thường xuyên trong phát hiện tiền triệu của bệnh nhân với những bệnh phụ thuộc vào tuổi như bệnh Huntington và bệnh thận đa nang ở người trưởng thành trong sàng lọc tìm kiếm người mang gen bệnh di truyền lặn trên NST thường như xơ nang tuy và thiếu máu vùng biển, trong sàng lọc phụ nữ tìm bệnh liên quan đến NST X như loạn dưỡng cơ Duchenne và ưa chảy máu A và B và trong chẩn đoán trước khi sinh (xem bảng dưới đây). Vào thời điểm này vẫn chưa xác định được tất cả các chỉ định. Tuy nhiên, những người chăm sóc sức khoẻ ban đầu và bác sĩ chuyên khoa cần nhận thức đầy đủ rằng các vấn đề sắc tộc, xã hội, pháp luật, cơ thể đạo đức học còn tồn tại vẫn chưa được giải quyết. Ví dụ, một số bệnh di truyền nhạy cảm có thể được xác định (như bệnh Alzheimer, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh Huntington và nhiều dạng ung thư) vẫn chưa có liệu pháp điều trị hiệu quả nào vào thời điểm này. Đối với những bệnh tương tự, những nhà cung cấp bảo hiểm y tế và bảo hiểm tính mạng có thể quan tâm đặc biệt đến việc nhận biết được khách hàng đang bị hoặc sắp có nguy cơ cao bị bệnh. Một số bang có luật pháp hiện hành để bảo vệ những người được xác định là có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ di truyền (bảng 23-6).

Bảng 23-6. Các bộ dò ADN chọn lọc với những áp dụng chẩn đoán hiện hành

Bộ dò gen	Bệnh	Ứng dụng chẩn đoán
β-Globulin	Bệnh tế bào hình liềm	Sàng lọc trước sinh
	Bệnh thiếu máu vùng biển beta	Sàng lọc trước sinh
α-Globulin	Thiếu máu vùng biển alpha	Sàng lọc trước sinh
	Bệnh thận đa nang	Sàng lọc trước sinh, tiền triệu
Yếu tố VIII	Ưa chảy máu A	Sàng lọc trước sinh, phát hiện người mang bệnh
Dystrophin	Loạn dưỡng cơ Duchenne	Sàng lọc tiền triệu, trước sinh và phát hiện người mang bệnh
α_1 - AP	Thiếu hụt α_1 Antiprotease	Sàng lọc trước sinh
Phe hydroxylase	Bệnh phenylceton niệu	Sàng lọc trước sinh
CFTR	Xơ nang tuy	Phát hiện người mang bệnh, sàng lọc tiền triệu trước sinh
Trinucleotid nhắc lại (CAG) trong huntingtin	Bệnh Huntington	Sàng lọc tiền triệu, trước sinh
Hormon tăng trưởng	Thiếu hụt hormon tăng trưởng	Sàng lọc trước sinh, phát hiện người mang bệnh chẩn đoán sớm
HLA-H	Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô	Sàng lọc tiền triệu, trước sinh

Cung ứng chất liệu chẩn đoán ADN

Các tế bào lympho là nguồn sẵn có của ADN; 10 ml máu toàn phần thu được 0,5 mg ADN, đủ cho một tá phân tích dựa vào sự lai, mỗi kỹ thuật trong số này chỉ cần 5 µg. Nếu phân tích chỉ nhằm vào các đột biến đặc trưng (như trong nghiên cứu gia đình, chỉ đánh giá một biến đổi đặc hiệu của nucleotid). Phân tích PCR có thể thường xuyên thực hiện và lượng ADN cần thiết thực cực nhỏ - một vài hành tóc hoặc tinh trùng là đủ. Một khi bị tách ra, mẫu ADN có thể phân chia thành các ước số và đông lạnh. Để thay thế, các lympho bào có thể bị chuyển dạng nhờ virus thành các nguyên bào lympho, các tế bào này trở nên bất diệt và có thể đông lạnh và mỗi khi cần ADN, chúng tan giá nhân lên, phân chia ADN của chúng. Các mẫu được bảo quản này cung cấp cơ hội kiểm tra kiểu gen một người thời gian dài sau khi người đó đã chết. Đây là những tiến bộ quan trọng mà nhiều trung tâm di truyền học lâm sàng và các ngân hàng lưu giữ ADN của bệnh nhân và người thân của họ thậm chí ngay cả khi những mẫu này không thể dùng ngay được.

Những mẫu xét nghiệm này có thể là vô giá với người thân hoặc những bệnh nhân khác cần đánh giá sau này. ADN trong một số trường hợp trở nên đáng tin cậy hơn là các báo cáo y khoa và có thể tìm được dễ dàng hơn.

Máu để phân lập ADN được trộn chất chống đông máu EDTA (ống đầu tím); máu nuôi cấy nguyên bào lympho được pha với heparin (ống đầu xanh), hoặc được làm đông lạnh. Mẫu xét nghiệm để tách ADN có thể được bảo quản hoặc vận chuyển ở nhiệt độ phòng qua khoảng vài ngày. Nuôi cấy nguyên bào lympho được làm trong vòng 48 giờ, vì vậy việc vận chuyển nhanh chóng là cần thiết.

ADN bào thai được phân lập từ các tế bào màng ối, từ các tế bào lá nuôi lấy từ mẫu nhung mao màng đệm hoặc từ các tế bào phát triển ở nuôi cấy. Các mẫu xét nghiệm này cần xử lý ngay nhưng có thể vận chuyển bưu kiện qua đêm mà không cần làm đông lạnh.

CHẨN ĐOÁN TRƯỚC KHI SINH

Có thể chẩn đoán bào thai trong tử cung trước khoảng giữa của ba tháng thứ nhì của thai kỳ, hàng trăm bệnh di truyền, những sai lạc NST và nhiều dị tật bẩm sinh không do di truyền. Bước đầu chẩn đoán trước khi sinh được

thực hiện khi cặp vợ chồng muốn có thai, thầy thuốc chăm sóc sức khoẻ ban đầu và thầy thuốc sản khoa nghĩ rằng cần thiết. Khoảng gần một nửa số phụ nữ 35 tuổi trở lên được yêu cầu làm xét nghiệm trước khi sinh.

Các kỹ thuật dùng trong chẩn đoán trước khi sinh

Chẩn đoán trước khi sinh phụ thuộc vào khả năng xét nghiệm bào thai trực tiếp (lấy mẫu máu thai nhi, soi thai), gián tiếp (phân tích dịch ối, các tế bào màng ối, tế bào lá nuôi, siêu âm) hoặc xét nghiệm tứ xa (phân tích huyết thanh của mẹ). Một số kỹ thuật này thoả mãn yêu cầu của sàng lọc (hình 23-4) và dùng cho tất cả những phụ nữ có thai, các kỹ thuật khác có thể mang lại nguy cơ và chỉ được dùng trong những trường hợp đặc biệt. Một số trung tâm đang triển khai chẩn đoán trước khi phôi làm tổ một tế bào đơn được lấy ra từ túi phôi có 6 - 8 tế bào, tế bào này được nuôi cấy sau khi thụ tinh trong ống nghiệm và không phát triển có hại trong tương lai. NST của tế bào này có thể được nghiên cứu bằng FISH hoặc gen bởi PCR. Một phương pháp mới khác, có tiềm năng lớn là phân lập tế bào của thai nhi đang lưu hành với số lượng rất nhỏ trong vòng tuần hoàn của mẹ.

Sàng lọc bằng siêu âm thai là một kỹ thuật an toàn, không gây chảy máu có thể chẩn đoán những dị tật lớn của xương cũng như các dị tật khuyết xương có liên quan tới những bệnh đặc hiệu. Một số bác sĩ sản khoa thương siêu âm thai nhi ít nhất một lần giữa tuần thứ 12 và 20 của thai kỳ.

Các kỹ thuật chẩn đoán trước sinh khác như soi thai, chụp X quang thai và chụp màng ối là thủ thuật hay gây chảy máu và nguy cơ cho mẹ và thai. Chúng chỉ được chỉ định khi nghi ngờ nguy cơ bất thường cao và không thể phát hiện được bằng các phương pháp khác.

Tất cả những kỹ thuật di truyền tế bào sinh hoá và phân tích ADN nói trên có thể được áp dụng đối với các mẫu lấy từ bào thai.

Ngoài chẩn đoán sàng lọc với alpha-fetoprotein trong huyết thanh người mẹ để phát hiện các khuyết tật của ống thần kinh, phân tích NST của bào thai là một xét nghiệm thường làm nhất. Phân tích NST có thể làm trên các tế bào màng ối và tế bào lá nuôi được nuôi cấy và phân tích trực tiếp trên tế bào lá nuôi bất kỳ đã qua gián phân.

Các tế bào dịch ối chủ yếu có nguồn gốc từ hệ tiết niệu của thai nhi. Thủ thuật chọc màng ối qua bụng có thể thực hiện giữa tuần thai thứ 16 - 18 cho phép phân tích mẫu trả kết quả và đưa ra quyết định sinh nở không vội vã. Thời gian từ khi lấy mẫu tới khi đọc kết quả cuối cùng của kiểu nhân rút xuống còn trung bình từ 10 - 14 ngày và các phương pháp tự động có thể rút

ngắn thời gian hơn nữa. Lấy mẫu nhung mao, màng đệm (chorionicvillus-CVS) đối với tế bào lá nuôi thường được làm giữa tuần thứ 10 - 11. Nếu mô này có thể phân tích trực tiếp, các kết quả phân tích di truyền tế bào có trong vài giờ. Tuy nhiên chất lượng của các kiểu nhân không bằng ở những tế bào được nuôi cấy và đa số các labo thường nuôi cấy tế bào và kiểm tra lại những bất thường nào nghi ngờ. Tiến bộ của CVS là có được kết quả ở giai đoạn sớm trong quá trình mang thai, vì thế việc đình chỉ thai nghén có thể xảy ra sớm hơn và ít các biến chứng sản khoa do đình chỉ thai nghén hơn. Nguy cơ cuả CVS ít nhiều cao hơn chọc màng ối mặc dù cả hai thủ thuật tương đối an toàn. Khoảng 0,5 - 1% phụ nữ bị sảy thai do biến chứng của CVS, so với dưới 1/300 trường hợp sảy thai do chọc màng ối qua bụng. Con số này thấp hơn - nhưng bổ sung thêm vào - 2 - 3% tỷ lệ sảy thai tự nhiên khi hết ba tháng đầu của thai kỳ.

Chỉ định chẩn đoán trước sinh

Chỉ định chẩn đoán trước sinh liệt kê ở bảng 23 - 7.

Bảng 23 - 7. Chỉ định cho chẩn đoán trước sinh

Chỉ định	Phương pháp
Tuổi của mẹ ≥ 35 tuổi có thai, con trước bị sai lạc nhiễm sắc thể, bào thai chậm phát triển trong tử cung	Di truyền tế bào (chọc màng ối, lấy mẫu nhung mao màng đệm)
Rối loạn sinh hoá	Xét nghiệm protein, chẩn đoán ADN
Dị tật bẩm sinh	Chụp âm vang
Chẩn đoán sàng lọc đối với khuyết tật ống thần kinh và tam thể	Chẩn đoán bộ ba huyết thanh mẹ, chụp âm vang

Phần lớn các nghiên cứu được thực hiện đối với người mẹ lớn tuổi không phát hiện ra sai lạc nhiễm sắc thể và cặp vợ chồng sẽ được đảm bảo về điều này. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng nguy cơ trung bình sinh ra một đứa trẻ dị tật lúc sinh như dị tật về thể chất hoặc rối loạn chuyển hoá bẩm sinh khoảng 3% và nguy cơ này tăng theo tuổi của bố mẹ chúng. Thông thường xét nghiệm nhiễm sắc thể làm giảm thiểu nguy cơ này. Mặt khác, trừ khi một trong các chỉ định khác được thức hiện, thường thì không thể phát hiện được hầu hết các dị tật bẩm sinh (dị tật ống thần kinh là một ngoại lệ).

Những người dự định có thai được yêu cầu chẩn đoán sàng lọc đối với các đột biến thường gặp nhất trong gen CFTR gây bệnh xơ nang. Nếu cả hai vợ chồng đều mang gen này thì chẩn đoán trước sinh sẽ là một lựa chọn với họ.

Một tiền sử sai lạc về di truyền tế bào chú trọng khuyết tật của nhiễm sắc thể ở bố mẹ, tiền sử gia đình có khuyết tật nhiễm sắc thể hoặc đứa con hoặc lần có thai trước có khuyết tật nhiễm sắc thể có hoặc không được xác định. Các yếu tố đó làm cho một số cặp nhậy cảm với các giai đoạn nhắc lại của hiện tượng lệch bội thể là chưa rõ và xét nghiệm trước sinh thường qui được đảm bảo một khi phát hiện thấy khuyết tật.

Dĩ nhiên, phân tích di truyền tế bào của thai sẽ cho biết về các nhiễm sắc thể giới tính. Một số cặp vợ chồng không muốn biết trước giới tính của đứa trẻ, và người đưa kết quả lại luôn luôn đưa ra vấn đề này đầu tiên. Mặt khác một số cặp vợ chồng chỉ muốn biết về giới tính của thai nhi và dự định sẽ phá thai nếu như giới tính đó họ không thích. Thực tế không một trung tâm nào ở Mỹ coi việc chọn lựa giới tính là một chỉ định thích hợp cho việc chẩn đoán trước sinh.

Nồng độ fetoprotein trong huyết thanh của mẹ thay đổi theo tuổi thai, cùng với tình trạng sức khoẻ của mẹ và những bất thường của thai. Nếu hai yếu tố đầu được kiểm soát tốt, có thể dùng các xét nghiệm này để cung cấp thông tin về thai. Nồng độ này thể hiện như bội số cuả các giá trị trung bình đối với mỗi tuổi thai riêng biệt. Nồng độ cao hơn mức bình thường liên quan đến khuyết tật hở ống thần kinh (điều kiện để xét nghiệm được thực hiện), chết thai ngay hoặc doạ sảy, tật nứt bụng và bệnh thận bẩm sinh. Nồng độ rất cao là đặc trưng cho những bất thường của thai . Nồng độ cao gấp ba lần nồng độ trung bình thì nguy cơ bị thoát vị màng tuỷ - tuỷ sống hoặc tật không não tăng 20 lần. Nồng độ anpha - fetoprotein thấp trong huyết thanh mẹ liên quan tới hiện tượng tam thể của thai, đặc biệt là hội chứng Down; lí do của mối liên hệ này vẫn chưa rõ. Hai phân tích bổ sung trong huyết thanh mẹ là HCG (human chorionic gonadotropin) và uE3(unconjugated estriol) để xét nghiệm anpha - fetoprotein (đưa ra bộ ba chẩn đoán sàng lọc) tăng gấp vài lần khả năng phát hiện thai có tam thể 21 và tam thể 18. Trong khi bộ ba chẩn đoán sàng lọc ba lần ở ba tháng thứ hai và có thể thứ nhất đã cải thiện cả về độ nhạy và độ đặc hiệu của phát hiện thai tam thể, tất cả các kết quả dương tính cần được theo dõi bằng chọc màng ối qua bụng để khẳng định.

BƯỚU TÂN SINH: PHÂN TÍCH NHIỄM SẮC THỂ VÀ ADN

Các nghiên cứu về nhiễm sắc thể và acid nuclêic ủng hộ cho giả thuyết của Bôveri năm 1914 là ung thư là do sự thay đổi chất liệu di truyền ở mức độ tế bào. Hai loại gen được phát hiện thực hiện chức năng biến đổi khối u.

Các gen tạo khối u (oncogene) phát sinh từ các gen trước đây tồn tại bình thường (proto - oncogene) bị biến đổi do cả các yếu tố virus và không phải virus. Kết quả là, các tế bào tổng hợp cả các protein bình thường với số lượng không phù hợp hoặc protein bất thường về cấu trúc và chức năng. Nhiều protein này là các yếu tố tăng trưởng tế bào hoặc các thụ thể của yếu tố tăng trưởng. Kết quả của sự hoạt hoá oncogene là không ức chế được sự phân chia tế bào. Sự đột biến làm hoạt hoá oncogene thực ra luôn xuất hiện trong các tế bào cơ thể và thường không được di truyền. Mặc dù một số oncogen thường dễ bị hoạt hoá trong những khối u nhất định, nói chung những đột biến giống nhau có thể tìm thấy ở bướu tân sinh phát sinh trong các tế bào và mô khác nhau.

Các gen ức chế khối u được coi là sự tương phản với oncogen. Chức năng bình thường của chúng là tiêu diệt sự biến đổi, sự đột biến trong cả hai alen là cần thiết để triệt tiêu chức năng quan trọng này.

Alen đột biến đầu tiên tại bất kì gen tiêu diệt khối u nào có thể phát sinh tự phát, hoặc được di truyền; sự đột biến trongcác alen khác "cú đánh thứ hai" thực tế luôn phát sinh tự phát nhưng do bất kì cơ chế phân tử nào. Các gen này biểu hiện tính đặc hiệu của khối u nhiều hơn đáng kể so với oncogen; tuy nhiên khi mà một vài đột biến đặc trưng là tất yếu đối với những khối; u nào đó phát sinh, không mất chức năng tiêu diệt khối u đơn độc là đủ. Rõ ràng, một người thừa hưởng một bản sao của gen tiêu diệt khối u đột biến có nguy cơ tăng ở một số tế bào nhạy cảm, tại một thời điểm trong đời, chức nang của gen này sẽ bị mất đi. Sự nhạy cảm này được di truyền (như một đạc tính trội) theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường. Ví dụ đột biến trong một alen ở vị trí p53 gây hội chứng Li - Fraumeni, hình thành u sarcom và các dạng u khác trước tuổi 45 ở cả hai giới trong những thế hệ tiếp sau. Đột biến được di truyền tại vị trí này cũng làm tăng nguy cơ một khối u thứ hai sẽ phát triển sau khi dùng xạ trị và hoá trị liệu đối với khối u thứ nhất, cho thấy rằng việc điều trị ban đầu có thể gây ra một "cú đánh thứ hai" vào vị trí p53 tại một mô khác. Tuy nhiên, di truyền đột biến p53 không chắc chắn rằng sẽ bị ung thư khi tuổi còn trẻ; cần tìm hiểu nhiều hơn về sinh bệnh học của sự tạo u trước khi tư vấn di truyền của dòng họ có tổ bẩm phân tử đối với ung thư đã được sáng tỏ.

BRCA1, gen gây ung thư vú và ung thư buồng trứng ở phụ nữ là một ví dụ khác của gen tiêu diệt khối u. Những phụ nữ được thừa hưởng một alen đột biến của BRCA1 có trung bình 50 - 80% nguy cơ trong đời bị ung thư vú và tuổi trung bình phát hiện khối u là 50. Nguy cơ bị ung thư buồng trứng là 15 - 20%

Trong các trường hợp được lựa chọn, ADN của bệnh nhân có thể được phân tích tìm sự hiện hữu một gen đột biến và vì thế đánh giá nguy cơ phát triển thành khối u. Thí dụ u nguyên bào võng mạc, các dạng nào đó của u Wilm, ung thư vú và ung thư đại tràng mang tính gia đình. Để minh hoạ phương pháp nhạy và không gây chảy máu như thế nào, có thể phân tích phân tìm sự hiện diện của đột biến trong những gen tiêu diệt khối và điều đó chỉ ra sự hiện diện của adenocarcinoma của đại tràng không được phát hiện trên lâm sàng. Sự phân tích này -nói chung chưa được áp dụng - phụ thuộc vào khả năng của phản ứng chuỗi polymerase để khuếch đại số lượng nhỏ của ADN đột biến trong các tế bào biểu mô rụng ra từ khối u.

Bảng 23 - 8. Các sai lạc nhiễm sắc thể gây khối u rắn

Khối u	Sai lạc nhiễm sắc thể
U màng não	Del(22)(q11)*
U nguyên bào thần kinh	Del(1)(p36) hoặc khuếch đại
Carcinoma tế bào thận	Del(3)(p14,2 - p25) hoặc sự chuyển vị của vùng này
U nguyên bào võng mạc, sarcoma xương	Del(3) (q14,1) hoặc sự chuyển vị của vùng này
Carcinoma phổi tế bào nhỏ	Del(3) (p14 - P23)
U Wilms	Del(11)(p15)

* Thuật ngữ này có nghĩa là mất đoạn ở đải q21 của nhiễm sắc thể 22

Một nhóm gen thứ ba gây u ác tính được phát hiện một vài năm trước là **gen gây đột biến**. Gen này cùng với oncogen và gen tiêu diệt khối u là những yếu tố nguy cơ. Các gen gây đột biến thường thực hiện chức năng sửa chữa những hư hại của ADN xuất hiện do ảnh hưởng của môi trường như tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư và bức xạ tia cực tím. Khi một gen gây đột biến tự nó bị đột biến, sự tổn thương ADN tích luỹ lại và cuối cùng gây ảnh hưởng tới các oncogen và các gen tiêu diệt khối u, vì thế dễ gây ung thư. Ung thư đại tràng không polyp do di truyền (HNPCC) là một hội chứng có tính gia đình do đột biến một hoặc năm gen gây đột biến khác đã được xác định (MLH1 và MSH2) và là gen thường hay gây HNPCC nhất.

Nghiên cứu bản chất phân tử oncogen này đã được thực hiện trong những năm nghiên cứu về di truyền tế bào của khôi u. Thực sự, gen tiêu diệt u nguyên bào võng mạc được phân lập về cơ bản từ một số nhỏ bệnh nhân bị khối u này có sự mất đoạn nhiễm sắc thể 13 trên bản đồ gen. Các sai lạc

khác của nhiễm sắc thể đã được tìm thấy là có đặc trưng cao - hoặc thậm chí đặc hiệu - của các khối u nhất định (bảng 23 - 8). Sự phát hiện một trong các bất thường về di truyền tế bào này có thể giúp cho chẩn đoán.

Các bệnh máu ác tính đặc biệt dễ nghiên cứu do tương đối dễ thực hiện các phân tích di truyền tế bào. Các bệnh ác tính như vậy liên quan đến hơn 100 sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể đặc trưng, chủ yếu là sự chuyển vị. Phần lớn sự tái sắp xếp này được giới hạn ở một dạng đặc biệt của ung thư (bảng 23 - 9), và phần còn lại gây ra nhiều bệnh ung thư.

Bảng 23 - 9. Sai lạc nhiễm sắc thể đi kèm với các bệnh máu ác tính

Khối U	Sai lạc nhiễm sắc thể
Bệnh bạch cầu	
Nguyên tuỷ bào cấp	T(8;12) (q22; q11) *
Tiền tuỷ bào cấp	T(15;17)(q22;q11 - q12)
Bạch cầu đơn nhân to cấp	T(10;11)(p15-p11;q23)
Tuỷ bào mạn	T(9,22)(q23;q11)
Các u lympho	
Burkitt	T(8;14)(q24.1;q32.3)
Tế bào B	T(1;14)(q42;q43)
Tế bào T	Inv, del, và t của 1p13 - p12
Tiền ác tính	
Tăng hồng cầu vô căn	Del(20)(q11)

(*) Thuật ngữ này có nghĩa là: chuyển vị ở dải q22 của NTS 8 và q11 ở NST 21

Trong bệnh Lơxêmi, sai lạc nhiễm sắc thể là cơ sở để phân loại nhanh đối với bệnh này. Khi thông tin di truyền tế bào kết hợp với sự phân loại FAB, có thể xác định nhóm nhỏ những bệnh nhân đáp ứng với tư liệu đợt điều trị, và có thể tiên lượng trước. Nếu tại thời điểm chẩn đoán không có sự thay đổi nhiễm sắc thể trong các tế bào tuỷ xương, thời gian sống lâu hơn là bất kì hoặc tất cả các tế bào tuỷ xương có các đặc điểm di truyền tế bào bất thường. Do sự thay đổi nhiễm sắc thể thứ phát xảy ra, bệnh Lơxêmi trở nên ác tính hơn, thường liên quan tới kháng thuốc và giảm khả năng lui bệnh hoàn toàn hoặc lâu dài.

Sự thay đổi nhiễm sắc thể tối tệ nhất là sự thay đổi số lượng mà không có bất thường về hình thái. Thông tin về di truyền tế bào ít có sẵn đối với các

bệnh u lymphô và bệnh máu tiến ác tính so với bệnh Lơxêmi. Trong bệnh Hodgkin, nghiên cứu chỉ giới hạn bởi số lượng tế bào phân chia thấp và số ít dòng tế bào thể lệch bội lẻ bị cắt, vì thế phân tích nhiễm sắc thể đầy đủ bằng dải chỉ có được với bệnh nhân Hodgkin hơn là với các dạng bệnh u lymphô khác. Trong bệnh Hodgkin số mô hình nhiễm sắc thể có khuynh hướng trở thành thể tam bội hoặc thể tứ bội. Khoảng 1/3 số mẫu có một nhiễm sắc thể 14q+. Trong bệnh u lymphô không Hodgkin, các kĩ thuật cao phân tích dải phát hiện bất thường trong 95% trường hợp. Kết quả di truyền tế bào ngày nay tương quan với đặc điểm miễn dịch và mô học và với tiên lượng.

Trong bệnh u lympho Burkitt (khối u rắn có nguồn gốc tế bào B) 90% bệnh nhân có sự chuyển vị giữa nhánh dài của nhiễm sắc thể số 8 và nhánh dài của nhiễm sắc thể số 14 với các vị trí nhiễm sắc thể gẫy đoạn ở tại vị trí hoặc gần vị trí globulin miễn dịch và oncogen

Sự bất ổn của nhiễm sắc thể gây tiến triển một số bệnh ác tính. Trong những bệnh di truyền lặn trên NST thường như bệnh mất điều hoà, giãn mao mạch, hội chứng Bloom và thiếu máu Fanconi, các tế bào có xu hướng **không ổn định di truyền**, thí dụ với sự đứt đoạn nhiễm sắc thể và sự sắp xếp lại vị trí trong invitro. Các bệnh này liên quan tới tỷ lệ mắc khối u khá cao, đặc biệt là Lơxêmi và u lympho.

Một số sai lạc nhiễm sắc thể, được biết do ảnh hưởng của chúng lên kiểu hình, cũng gây ra khối u. Ví dụ, những bệnh nhân bị hội chứng Down (ba nhiễm sắc thể 21) tăng nguy cơ bị Lơxêmi gấp 20 lần; nam giới có nhiễm sắc thể 47, XXY (hội chứng Klinefelter) có nguy cơ ung thư vú tăng 30 lần; và nữ giới có kiểu hình XY tăng nguy cơ bị ung thư buồng trứng, u nguyên bào sinh dục nguyên phát.

Chỉ định đối với phân tích di truyền tế bào của khối u tiếp tục mở rộng. Không phải tất cả các u đều cần nghiên cứu. Tuy nhiên, trong những trường hợp không rõ loại u (đặc biệt là u lympho và Lơxêmi) có tiền sử gia đình bị khối u khi còn trẻ, hoặc những khối u có liên quan đến sai lạc nhiễm sắc thể nói chung (có mặt trong các tế bào không u) thì nên phân tích di truyền tế bào.

MỘT SỐ RỐI LOẠN DI TRUYỀN

RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ PORPHYRIN CẤP TỪNG CƠN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Đau bụng từng cơn không giải thích được; thường ở phụ nữ trẻ.
- Loạn chức năng hệ thần kinh trung ương và ngoại vi cấp tính
- Các bệnh tâm thần tái phát
- Giảm natri máu
- Trong cơn cấp tính có porphobilinogen trong nước tiểu

Nhận định chung

Mặc dù có nhiều thể bệnh rối loạn chuyển hoá porphyrin khác nhau, một trong những thể có hậu quả nặng nhất và thường gặp ở người lớn là rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp từng cơn. Đây là bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, nhưng bệnh không có biểu hiện lâm sàng ở phần đông bệnh nhân mang gen. Bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng thường là nữ với các triệu chứng bắt đầu ở tuổi thiếu niên hoặc ở tuổi 20, nhưng ở một số trường hợp hiếm gặp có thể xuất hiện sau khi mãn kinh. Nguyên nhân của rối loạn này là do thiếu hoạt động của men porphobilinogen deaminase, dẫn tới tăng bài tiết acid amino levulinic và porphobilinogen trong nước tiểu. Chẩn đoán có thể khó khăn nếu không có sự lưu tâm đặc biệt.Đau bụng đặc trưng có thể do những bất thường trong phân bố thần kinh tự động ở ruột. Ngược lại với các thể rối loạn chuyển hoá thể từng cơn cấp porphyrin khác, trong hồi cấp tính không có hiện tượng da mẫn cảm ánh sáng. Cơn kịch phát có thể phát bởi nhiều yếu tố như dùng thuốc hay nhiễm khuẩn gian phát. Các thuốc dùng có hại và tương đối an toàn khi đang điều trị được liệt kê trong bảng 23 - 10. Giảm natri máu có thể gặp, một phần do sự giải phóng không thích đáng các hormon bài niệu, tuy việc mất muối qua đường tiêu hoá ở một số bệnh nhân cũng góp phần vào hiện tượng này.

Bảng 23 -10. Một số thuốc dùng "không an toàn" và "tương đối an toàn" khi đang điều trị rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp từng cơn

Không an toàn	Tương đối an toàn
Rượu	Acetaminophen
Các chất ankyl hoá	Amitriptylin
Barbiturat	Aspirin
Carbamazepin	Atropin
Chlorpropramid	Chất chẹn Beta-adrenergic
Chloroquin	Chloral hydrat
Clonidin	Chlordiazepoxid
Dapson	Diazepam
Nấm cựa gà	Digoxin
Erythromycin	Diphenhydramin
Estrogen tổng hợp	Guanethidin
Chất phụ gia thực phẩm	Glucocoriticoid
Glutethimid	Hyoscin
Griseofulvin	Ibuprofen
Hydralazin	Imipramin
Ketamin	Insulin
Meprobamat	Lithium
Methyldopa	Naproxen
Metoclopramid	Nitrofurantoin
Nortriptylin	Các thuốc giảm đau Opioid
Pentazocin	Penicillamin
Phenytoin	Penicillin và các dẫn xuất
Progestin	Phenothiazin
Pyrazinamid	Procain
Rifampin	Streptomycin
Spironolacton	Succinylcholin
Succinimid	Tetracyclin
Sulfonamid	Thiouracil
Theophylin	
Tolazamid	
Tolbutamid	
Acid valproic	

Biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Bệnh nhân bị đau bụng cách hồi với mức độ đau khác nhau và ở một số trường hợp có thể giống đau bụng cấp tính khiến phải mở ổ bụng thăm dò. Vì căn nguyên của đau bụng là do thần kinh, nên không có sốt và tăng bạch cầu. Bệnh nhân thường hồi phục hoàn toàn giữa các cơn đau kịch phát. Một vùng nào đó của hệ thần kinh có thể bị ảnh hưởng với các dấu hiệu của bệnh thần kinh tự động và ngoại biên. Bệnh thần kinh ngoại biên có thể đối xứng hoặc không đối xứng với mức độ nhẹ hoặc nặng. Trong trường hợp sau, thậm chí có thể gây liệt tứ chi kèm theo liệt hô hấp. Các biểu hiện khác của hệ thần kinh trung ương bao gồm cơn co giật, loạn thần và bất thường của hạch nền não. Giảm natri máu có thể làm nặng hơn hoặc gây ra các biểu hiện của hệ thần kinh trung ương.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Thường có giảm natri máu nặng. Chẩn đoán được xác định bởi sự có mặt của lượng lớn porphobilinogen trong nước tiểu trong cơn cấp tính. Nước tiểu mới đái ra màu bình thường nhưng khi để ngoài ánh sáng và không khí sẽ chuyển thành sẫm màu.

Hầu hết các gia đình có đột biến khác nhau trong gen porphobilinogen deaminase gây rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp từng cơn. Với những nỗ lực nghiên cứu trong phòng thí nghiệm, các nhà khoa học đã phát hiện được các đột biến và áp dụng nó để chẩn đoán tiền lâm sàng và chẩn đoán trước sinh.

Phòng bệnh

Tránh các yếu tố đã biết làm thúc đẩy nhanh cơn rối loạn chuyển hoá porphyrin cấp từng cơn, đặc biệt là các thuốc (các sulphonamid và barbiturat, hoặc những thuốc liệt kê trong bảng 23- 10) có thể làm giảm bệnh. Chế độ ăn quá nghèo nàn cũng có thể gây ra cơn kịch phát nên cần tránh.

Điều trị

Điều trị bằng chế độ ăn giàu carbonhydrat làm giảm số cơn kịch phát ở một số bệnh nhân và là thái độ hợp lý theo kinh nghiệm xét theo sự lành tính của bệnh. Cơn kịch phát có thể đe doạ tính mạng và cần chẩn đoán tức thì, loại bỏ các tác nhân kích thích (nếu có) và điều trị bằng thuốc giảm đau và truyền tĩnh mạch glucose và hematin. Cung cấp tối thiểu 300g

carbonhydrat/ngày qua đường miệng hoặc truyền tĩnh mạch. Theo dõi chặt chẽ cân bằng điện giải. Điều trị hematin vẫn được triển khai và cần bảo đảm nhận biết đầy đủ các hậu quả bất lợi, đặc biệt là viêm tĩnh mạch và bệnh lý đông máu. Liều tiêm tĩnh mạch có thể tới 4mg/kg x 1-2 lần/ngày.

ALKAPTON NIỆU

Alkapton niệu là bệnh thiếu hụt homogentisic acid oxidase di truyền lặn. Acid homogentisic là sản phẩm chuyển hoá của cả phenylalanin và tyrosin, có với một lượng lớn trong nước tiểu suốt đời bệnh nhân. Sản phẩm oxy hoá tích luỹ dần dần trong sụn ở khắp cơ thể, dẫn tới bệnh thoái hoá khớp của cột sống và các khớp ngoại vi. Khám bệnh nhân 30 -40 tuổi thấy da xung quanh vùng sụn, như ở tai, có màu xanh đen nhạt, hiện tượng này được gọi là bệnh "mô xám nâu". Ở một số bệnh nhân, hiện tượng tăng sắc tố mô nặng hơn có thể thấy ở củng mạc, kết mạc và giác mạc. Sự tích luỹ các chất chuyển hoá ở van tim có thể gây nên hẹp van động mạch chủ và van hai lá. Cũng có thể có bẩm tố với bệnh mạch vành. Tuy hội chứng này gây bệnh nặng nhưng kì vọng sống chỉ giảm ít. Các triệu chứng thường gặp của bệnh viêm đốt sống là đau lưng, gây khó khăn cho lâm sàng để phân biệt với viêm đốt sống dạng thấp, mặc dù đánh giá trên X-quang khớp cùng-chậu lẫn vào sẽ phân biệt được hội chứng alkapton niệu.

Chẩn đoán dựa trên sự có mặt của acid homogentisic trong nước tiểu, làm nước tiểu tự chuyển sang màu đen khi tiếp xúc với không khí, phản ứng này đặc biệt đáng chú ý nếu nước tiểu kiềm hoặc khi thêm kiềm vào mẫu xét nghiệm. Xét nghiệm phân tử gen acid homogentisic oxidase ở trên nhiễm sắc thể thứ 3, không cần thiết cho chẩn đoán.

Điều trị viêm khớp tương tự các bệnh khớp khác. Mặc dù theo lý thuyết một chế độ ăn nghiêm ngặt có thể làm giảm tích luỹ sắc tố, nhưng chưa chứng minh được lợi ích thực tế.

HỘI CHỨNG DOWN

Hội chứng Down thường được chẩn đoán ngay sau khi sinh dựa trên đặc điểm bộ mặt điển hình của bệnh, giảm trương lực, rãnh khỉ (một nếp vạch) ở lòng bàn tay. Một số biến chứng nặng có thể xuất hiện ngay sau khi sinh hoặc tiến triển sớm trong thời niên thiếu, bao gồm hẹp tá tràng, bệnh tim

bẩm sinh (đặc biệt là khuyết tật ống nhĩ thất) và bệnh bạch cầu. Dị tật ở đường ruột và tim thường được điều trị bằng phẫu thuật và bệnh bạch cầu nói chung có đáp ứng với điều trị bảo tồn. Trí thông minh rất thay đổi. Nhiều người bị hội chứng Down vẫn làm việc tốt trong các nhà xưởng hoặc việc nhà, nhưng một số người khi lớn lên vẫn sống phụ thuộc hoàn toàn. Sa sút tâm thần kiểu Alzheimer trở nên rõ rệt vào tuổi 40-50 và đối với người sống qua tuổi thiếu niên, thường bị giảm kỳ vọng sống. Các nghiên cứu về mối liên quan giữa nguy cơ và mức độ nặng của sa sút tâm thần với kiểu gen E4 của apolipoprotein E cho những kết quả đối lập nhau. Phân tích di truyền học tế bào thường được thực hiện, kể cả khi hầu hết bệnh nhân tam thể ở nhiễm sắc thể 21 đơn thuần, nhằm phát hiện những chuyển vị bất cân xứng; những bệnh nhân này thường bố mẹ có chuyển vị cân xứng và sẽ có nguy cơ tái diễn chắc chắn hội chứng Down ở đứa con sau.

Nhiều thai phụ mang thai bị hội chứng Down có thể được phát hiện từ đầu quý 2 của thai kỳ qua xét nghiệm sàng lọc alpha-feto protein và một số hormon trong huyết thanh người mẹ (sàng lọc bộ ba) và bằng siêu âm thai thấy độ dày cuả gáy tăng.

Nguy cơ sinh ra trẻ bị hội chứng Down tăng theo luỹ thừa với tuổi của bà mẹ lúc mang thai và bắt đầu tăng đáng kể sau 35 tuổi. Ở tuổi 45, tỉ lệ bà mẹ sinh ra đứa trẻ bị hội chứng này là 1/40. Nguy cơ bị các bệnh khác liên quan đến ba nhiễm sắc thể cũng tăng lên vì tăng tố bẩm của các noãn bào già không phân chia trong quá trình phân bào giảm nhiễm. Hầu như không có nguy cơ NST tam bội liên quan đến tuổi cao của người cha. Tuy nhiên, nam giới nhiều tuổi có nguy cơ cao sinh ra đứa con bị bệnh mới di truyền trội trên NST thường. Nhưng vì có rất nhiều bệnh khác nhau nên nguy cơ này là rất nhỏ.

BỆNH GAUCHER

Bệnh Gaucher là bệnh di truyền lặn trên NST thường. Sự thiếu hụt beta - glucocerebrosidase gây tích luỹ sphingolipid trong các thực bào khắp cơ thể. Thiếu máu và giảm tiểu cầu là hay gặp và có thể có biểu hiện lâm sàng,chủ yếu đều do cường lách, nhưng cũng có thể do tuỷ xương bị thâm nhiễm tế bào Gaucher. Vỏ xương bị ăn mòn,chủ yếu ở đốt sống và xương đùi, do nhồi máu tại chỗ, nhưng cơ chế vẫn chưa rõ.Cơn đau xươnglàm liên tưởng tới bệnh hồng cầu hình liềm. Gãy khớp hông ở bệnh nhân lách to,đặc biệt ở người Do Thái gốc Đông Âu, gợi ý đến khả năng bị bệnh Gaucher.

Chọc hút tuỷ xương xét nghiệm thấy có tế bào Gaucher điển hình với nhân dị dạng và thể vùi PAS (+), cùng với tế bào chất nhăn nheo và thể vùi dạng sợi. Ngoài ra, mức phosphatase acid huyết thanh tăng. Chẩn đoán xác định cần chứng minh sự thiếu hụt glucocerebrosidase trong bạch cầu. Cho tới nay, việc điều trị có tính chất hỗ trợ và bao gồm cắt lách để điều trị giảm tiểu cầu thứ phát sau khi thu gom do ứ tiểu cầu. Việc tinh chế đủ lượng alglucerase (glucocerebrosidase beta-glucosidase) tiêm tĩnh mạch hiện cho phép làm giảm tổng lượng dự trữ glycolipid trong cơ thể và cải thiện về tình trạng chỉnh hình và huyết học.Hạn chế chính cuả liệu pháp này là giá của alglucerase quá cao, có thể tới 350.000 USD/năm, mặc dù các nghiên cứu hiện cho thấy dùng men này thường xuyên hơn với liều thấp hơn (30 đơn vị/kg/tháng) cũng có hiệu quả tương đương và làm hạ chi phí xuống còn khoảng 100.000 USD/năm ở người lớn.

HOMOCYSTIN NIỆU

Homocystin niệu thể cổ điển do thiếu men cystathionin Beta-synthase và là bệnh di truyền lặn trên NST thường. Điều này dẫn đến việc tăng quá mức nồng độ homocystin trong máu và nước tiểu, cơ sở để chẩn đoán rối loạn này. Homocystin niệu có vẻ bề ngoài giống như hội chứng Marfan, vì bệnh nhân cũng có thể có hình thể tương tự và đa số các bệnh nhân thường có thuỷ tinh thể lạc chỗ. Tuy nhiên, thường gặp chậm phát triển tâm thần và các biến chứng tim mạch gồm huyết khối tĩnh mạch và động mạch nhiều lần mà nguyên nhân chính xác vẫn chưa rõ. Kỳ vọng sống giảm, đặc biệt ở bệnh nhân không điều trị và không đáp ứng với pyridoxin; nhồi máu cơ tim,đột qụi và nghẽn mạch phổi là những nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong. Bệnh có thể chẩn đoán ở một số giai đoạn bằng sàng lọc sơ sinh phát hiện tăng methionin máu, tuy nhiên có thể không phát hiện được trẻ sơ sinh có đáp ứng với pyridoxin. Chẩn đoán sẽ là nghi ngờ ở bệnh nhân 20-30 tuổi có triệu chứng huyết khối động mạch và tĩnh mạch mà không có các yếu tố nguy cơ khác. Mặc dù đã phát hiện được nhiều đột biến ở gen cystathionin β-synthase, nhưng xét nghiệm acid amin huyết tương vẫn là xét nghiệm chẩn đoán thích hợp nhất. Bệnh nhân được khám sau khi ngừng bù folat và pyridoxin trong vòng ít nhất một tuần.Cần tách huyết tương ngay từ máu tĩnh mạch vừa lấy.

Khoảng 1/2 số bệnh nhân bị thể thiếu men cystathionin β-synthase sẽ được cải thiện về mặt hoá sinh và lâm sàng bằng pyridoxin và folat. Đối với những bệnh nhân này, điều trị ngay từ nhỏ có thể ngăn ngừa chậm phát triển và các biến chứng khác. Bệnh nhân không đáp ứng với pyridoxin phải dùng chế độ ăn giảm methionion, và bù cystein, cũng ngay từ khi còn nhỏ. Các vitamin nhóm B cũng hữu ích làm giảm nồng độ methionin huyết thanh bằng cách thúc đẩy chuyển hoá, do đó vượt qua sự thiếu hụt men. Bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch cần được dùng thuốc chống đông, nhưng chưa có nghiên cứu nào tán thành việc điều trị dự phòng bằng warfarin hoặc thuốc chống kết tập tiểu cầu.

HOMOCYSTEIN VÀ BỆNH TẮC ĐỘNG MẠCH

Trong suốt 5 năm qua, các bằng chứng đáng lưu ý ủng hộ cho sự theo dõi trong 20 năm cho thấy bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng và chụp động mạch của bệnh mạch vành dễ có nồng độ cao homocystein trong huyết thanh hơn những người đối chứng có bệnh động mạch vành. Sự liên quan được mở rộng thêm đến bệnh mạch máu não và bệnh mạch máu ngoại vi. Mặc dù tác động này đầu tiên được cho là do ít nhất một phần do dị hợp tử của chứng thiếu cystathionin Beta synthethase (xem phần trên), nhưng thực ra chỉ có ít bằng chứng về điều này. Hơn thế, yếu tố chủ yếu gây nên tăng homocystein máu là do thiếu folat. Pyridoxin (vitamin B6) và vitamin B12 cũng rất quan trọng trong chuyển hoá methionin và sự thiếu hụt bất kỳ loại nào trong số đó cũng làm tăng tích luỹ homocystein. Một số gen có tác động đến việc sử dụng các vitamin này và dẫn tới sự thiếu hụt. Tuy nhiên, cả thiếu vitamin do dinh dưỡng và đa số thiếu vitamin do di truyền đều có thể điều chỉnh bằng chế độ ăn bổ sung. Các nghiên cứu đang xác định khả năng sử dụng kéo dài liệu pháp bổ sung vitamin thường quy cho những người có nguy cơ bị bệnh tắc động mạch, nhưng nhiều chuyên gia về lĩnh vực này khuyên dùng liều tối thiểu 1 mg acid folic/ngày. Vì bệnh nhân bị bệnh thận giai đoạn cuối thường tăng rõ rệt homocystein máu và giảm folat huyết thanh, nên dùng liều 5 mg acid folic/ngày vẫn an toàn

Một số phòng thí nghiệm hiện đang đưa ra các xét nghiệm homocystein có độ chính xác cao. Quá trình lấy mẫu xét nghiệm có giá trị quyết định đến sự chính xác của kết quả. Huyết tương phải được ly tâm trong vòng 30 phút, nếu không các huyết cầu sẽ giải phóng ra các acid amin và kết quả đo được sẽ bị tăng lên một cách giả tạo.

HỘI CHỨNG KLINEFELTER

Các bé trai có thừa một NST X thường có ngoại hình bình thường trước khi đến tuổi dậy thì, nhưng sau đó bệnh nhân có chân tay dài bất cân xứng, mọc lông mu như nữ giới, vú to và tinh hoàn nhỏ. Vô sinh do không có tinh trùng, các ống sinh tinh bị hyalin hoá. Thường không chẩn đoán được cho đến khi đôi vợ chồng đi khám vì không có khả năng có thai. Chậm phát triển tâm thần cũng thường gặp hơn người bình thường. Nhiều nam giới bị hội chứng Klinefelter gặp rắc rối trong việc học tập. Nguy cơ ung thư vú và đái tháo đường của nam giới bị hội chứng này cũng cao hơn nhiều so với nam bình thường. Điều trị bằng testosteron sau khi trẻ dậy thì nhưng không hồi phục được khả năng sinh sản.

HỘI CHỨNG MARFAN

Những điểm quan trọng trong chẩn đoán

- Vóc người cao bất cân xứng, dị dạng lồng ngực, khớp yếu và co cứng
- Thuỷ tinh thể lạc chỗ và cận thị
- Giãn và phân tách động mạch chủ
- Sa van hai lá

Nhận định chung

Hội chứng Marfan là bệnh mô liên kết toàn thân, di truyền trội trên NST thường. Bệnh đặc trưng bởi những bất thường cuả hệ xương, mắt và hệ tim mạch. Có thể gặp tràn khí màng phổi tự phát, giãn màng cứng và có những vết rạn. Điều đáng ngại nhất là bệnh ở động mạch chủ lên, có liên quan đến gốc động mạch chủ giãn. Xét nghiệm mô học động mạch chủ thấy bất thường lan toả ở lớp áo giữa. Các lá van của van động mạch chủ và van hai lá có thể bất thường, cũng như có thể có trào ngược qua van hai lá, thường phối hợp cùng dây gân tim kéo dài, đôi khi gây nên sa van.

Biểu hiện lâm sàng

A. Dấu hiệu và triệu chứng

Bệnh nhân bị hội chứng này cao điển hình với tay, chân và ngón tay dài đặc biệt (tay vượn). Tuy nhiên, biểu hiện lâm sàng có thể rất đa dạng. Thông thường hay gặp trật khớp, ngực hình phễu. Lạc chỗ thuỷ tinh thể có thể gây

nên cận thị nặng và bong võng mạc. Sa van hai lá gặp ở 85% bệnh nhân. Giãn gốc động mạch chủ với trào ngược qua van động mạch chủ hoặc phân tách kèm theo sa van có thể xảy ra. Để chẩn đoán hội chứng Marfan, bệnh nhân cần có biểu hiện ở ít nhất 2 hệ thống. Bệnh nhân không có tiền sử gia đình phải có biểu hiện ở hệ xương, 2 hệ khác và một tiêu chuẩn chẩn đoán chính của lạc chỗ thuỷ tinh thể, giãn gốc động mạch chủ hoặc không phân chia động mạch chủ.

B. Dấu hiệu cận lâm sàng

Các đột biến gen fibrillin trên NST 15 gây nên hội chứng Marfan. Tuy nhiên, không có xét nghiệm đơn thuần nào khẳng định chẩn đoán trong trường hợp nghi ngờ vì các tình trạng tương tự cũng có thể do thiếu fibrillin.

Phòng ngừa

Có chẩn đoán trước sinh và tiền triệu cho những bệnh nhân được phát hiện thấy thiếu hụt mức độ phân tử trong fibrillin và cho những gia đình có thể tiến hành được các xét nghiệm liên kết dùng chỉ tố đa dạng về gen fibrillin.

Điều trị

Trẻ em bị hội chứng Marfan cần theo dõi nhãn khoa thường kì để điều chỉnh thị lực và qua đó ngăn ngừa giảm thị lực, hội chẩn chỉnh hình hàng năm chẩn đoán vẹo cột sống từ ngay giai đoạn sớm để tăng cường xương có thể làm chậm tiến triển của bệnh. Bệnh nhân ở mọi lứa tuổi cần được làm điện tâm đồ ít nhất mỗi năm một lần để theo dõi đường kính động mạch chủ và chức năng van hai lá. Tất cả các bệnh nhân nên được dự phòng viêm nội tâm mạc chuẩn. Chất chẹn β - adrenergic kéo dài, điều chỉnh liều dùng theo sự dung nạp của từng bệnh nhân nhưng phải đủ để có tác dụng lực co cơ âm tính (atenolon 1-2 mg/kg), làm chậm tốc độ giãn động mạch chủ. Hạn chế cố gắng thể lực quá mức để ngăn ngừa phân tách động mạch chủ. Thay thế dự phòng gốc động mạch chủ bằng mảnh ghép composit khi đường kính giãn tới 50 - 55 mm (bình thường < 40 mm) để kéo dài cuộc sống cho bệnh nhân.

Tiên lượng

Bệnh nhân bị hội chứng Marfan không điều trị gì sẽ tử vong ở tuổi 40 -50 vì phân tách động mạch chủ hoặc suy tim sung huyết thứ phát do trào ngược qua van động mạch chủ.

Phụ lục: theo dõi thuốc điều trị và khoảng biến đổi xét nghiệm

TS. BS. Diana Nicoll
BS. Kim Liên

Bảng 1. Theo dõi thuốc điều trị [1]

Thuốc	Nồng độ hiệu quả	Thời gian bán huỷ (giờ)	Điều chỉnh liều	Nhận xét
Amikacin	Đỉnh: 20 - 30µmg/mL; Vùng thấp < 10µg/mL	2-3 giờ ↑ trong ure huyết	↓ trong suy thận	Điều trị cùng kanamycin or tobramycin có thể làm tăng giả tạo kết quả xet nghiệm miễn dịch với amikacin
Amitriptylin	160 - 240ng/mL	9 - 46		Thuốc gắn nhiều với protein. Người bệnh giảm protein gắn có thể làm mất giá trị của nồng độ hiệu quả
Carbamazepin	4 - 12 µg/mL	10 - 15		Giảm chuyển hoá thuốc. Chất chuyển hoá 10,11-epoxid biểu thị 13% hoạt tính cheo bằng xet nghiệm miễn dịch
Cyclosporin	150 - 400mg/mL (ng/L) máu toàn phần	6 - 12	Cần chú ý đến loại bệnh phẩm và phương pháp làm xet nghiệm	Cyclosporin tan trong mỡ (20% gắn vào bạch cầu, 40% vào hồng cầu, 40% ở huyết tương gắn rất tốt với lipoprotein). Khả năng gắn phụ thuộc nhiệt độ do đó bệnh phẩm là máu toàn phần được chọn tốt hơn huyết tương hay huyết thanh. Có thể đo lượng cyclosporin bằng phương pháp sắc ký lỏng kỹ thuật cao hoặc xet nghiệm miễn dịch phân cực huỳnh quang đơn dòng. Xet nghiệm miễn dịch phân cực huỳnh quang đa dòng phản ứng cheo với chất chuyển hoá, do đó phạm vi biến đổi trong điều trị với xet nghiệm này là cao hơn. Thuốc chống co giật và rifampin làm tăng chuyển hoá. Erythromycin, ketoconazol và các thuốc chẹn kênh calci làm giảm chuyển hoá
Desipramin	100 - 250 ng/mL	13 - 23		Thuốc gắn nhiều với protein. Người bệnh giảm protein gắn có thể làm mất giá trị của nồng độ hiệu quả
Digoxin	0,8 - 2 ng/mL	42 ↑ trong ure huyết, suy tim sung huyết	↓ trong suy thận, suy tim sung huyết, giảm năng tuyến giáp ↑ trong cường năng tuyến giáp	Hoạt tính sinh học của viên digoxin là 50 - 90%. Bệnh phẩm không được lấy trong vòng 6 giờ sau liều dùng. Thẩm phân không làm sạch được lượng đáng kể. Ngộ độc digitalis là chẩn đoán lâm sàng chứ không phải chẩn đoán xét nghiệm. Điều trị ngộ độc digoxin bằng digibind (kháng thể đặc hiệu digoxin) có thể làm biến đổi kết quả đo mức digoxin tuỳ thuộc vào xet nghiệm digoxin. Quinin, verapamil và amiodaron làm giảm đào thải thuốc.

Thuốc	Nồng độ hiệu quả	Thời gian bán huỷ (giờ)	Điều chỉnh liều	Nhận xét
Ethosuximid	40 - 100µg/L	Trẻ em: 30 Người lớn: 50		Các mức dùng ban đầu đạt đủ chấp nhận Hiếm khi ngộ độc và không tương ứng với nồng độ trong huyết tương.
Gentamicin	Đỉnh: 4-8 µg/mL Vùng thấp: <2 µg/mL	2 - 5 ↑trong ure huyết (7,3 khi làm thẩm phân)	↓ trong suy thận	Lấy bệnh phẩm lúc đỉnh vào 30 phút sau khi kết thúc truyền. Lấy bệnh phẩm lúc thấp nhất ngay trước khi cho liều tiếp theo. Ở người bệnh có ure huyết, carbenicillin có thể làm giảm thời gian bán huỷ của gentamicin từ 46 giờ xuống còn 22 giờ.
Imipramin	180 - 350ng/mL	10 - 16		Thuốc gắn nhiều với protein. Người bệnh giảm protein gắn có thể làm mất giá trị của nồng độ hiệu quả
Lidocain	1 - 5 µg/mL	1,8 ↔ trong ure huyết, suy tim sung huyết, trong xơ gan	Trong suy tim sung huyết, bệnh gan	Khi điều trị bằng cimetidin thì mức lidocain tăng lên. Ngộ độc hệ thần kinh trung ương thường gặp ở người già
Lithium	0,7 - 1,5 meq/L	22 ↑ trong ure huyết	↓ trong suy thận	Thiazid và thuốc lợi tiểu quai có thể làm giảm mức lithium huyết thanh
Methotrexat		8,4 ↑ trong ure huyết	↓ trong suy thận	7-Hydroxymethotrexat phản ứng chéo 1,5% trong xét nghiệm miễn dịch. Để giảm ngộ độc, nên tiếp tục dùng leucovorin nếu mức methotrexat là > 0,1µmol/L lúc 48 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Mức methotrexat > 1 µmol/L lúc 48 giờ đòi hỏi phải tăng mức điều trị leucovorin ngay.
Nortriptylin	50 - 140 ng/mL	18 - 44		Thuốc gắn nhiều với protein. Người bệnh giảm protein gắn có thể làm mất giá trị của nồng độ hiệu quả
Phenobarbital	10 - 30 µg/mL	86 ↑ trong xơ gan	↓ trong bệnh gan	Chuyển hoá trước tiên ở gan nhờ hệ thống men vi thể tế bào. Tương tác với nhiều thuốc.

Thuốc	Nồng độ hiệu quả	Thời gian bán huỷ (giờ)	Điều chỉnh liều	Nhận xét
Phenytoin	10 - 20 µg/mL 5 - 10 µg/mL trong ure huyết, giảm albumin huyết	Tuỳ thuộc liều		Chất chuyển hoá chéo 10% trong xét nghiệm miễn dịch. Chuyển hoá bị hạn chế. Cần thận trọng khi tăng liều nếu mức tăng gần tới phạm vi biến đổi điều trị, khi đó mức mới lập sẽ bị mất cân đối nhiều. Thuốc gắn tốt với protein; protein gắn sẽ bị giảm trong ure huyết và trong giảm albumin huyết
Primidon	5 - 10 µg/mL	8		Phenobarbital phản ứng chéo 0,5%. Chuyển hoá thành phenobarbital. Tỷ lệ primidon / phenobarbital là > 1:2 chứng tỏ tiếp nhận thuốc kém.
Procainamid	4 - 8 µg/mL	3 ↑ trong ure huyết	↓ trong suy thận	30% bệnh nhân có mức huyết tương là 12 - 16 µg/mL sẽ biến đổi điện tâm đồ; 40% bệnh nhân có mức huyết tương là > 16µg/mL sẽ bị ngộ độc nặng.
Quinidin	1 - 4 µg/mL	7 ↔ trong suy tim sung huyết, ↑ trong bệnh gan	↓ trong bệnh gan và suy tim sung huyết	Mức nồng độ hiệu quả sẽ thấp hơn trong bệnh thận mạn tính và hội chứng thận hư vì khi đó protein gắn bị giảm.
Salicylat	150 - 300 g/mL	Tuỳ thuộc liều		
Theophyllin	5 - 20 µg/mL	9	↓ trong suy tim sung huyết và dùng cùng với cimetidin	Caffein phản ứng chéo 10% Đào thải tăng lên gấp 1,5 - 2 lần ở người hút thuốc lá. Chất chuyển hoá acid 1,3 dimethyl uric tăng trong ure huyết và do có phản ứng chéo nên có thể gây tăng nhẹ theophyllin trong huyết thanh
Tobramycin	Đỉnh: 5 - 10 µg/mL Vùng thấp: < 2 µg/mL	2 - 3 ↑ trong ure huyết	↓ trong suy thận	Tobramycin, kanamycin, và amikacin có thể phản ứng chéo trong xét nghiệm miễn dịch
Acid valproic	55 - 100 µg/mL	13 - 19		95% gắn protein Giảm gắn trong ure huyết và xơ gan
Vancomycin	Vùng thấp: 5 - 15 µg/mL	6 ↑ trong ure huyết	↓ trong suy thận	Ngộ độc ở bệnh nhân ure huyết gây điếc không hồi phục. Nên giữ mức cao nhất < 30 - 40 µg/mL để phòng ngộ độc.

↔: Không thay đổi; ↑: Tăng lên; ↓: Giảm đi

[1]Trích có sửa đổi của Nicoll D et al: *Pocket Guide to Diagnostic Tests*, 2nd ed. Appleton & Lange, 1996.

Bảng 2. Khoảng biến đổi của các xét nghiệm thường dùng [1,2]
Đơn vị đo hiện hành x Yếu tố chuyển đổi = Đơn vị SI
Đơn vị SI + Yếu tố chuyển đổi = Đơn vị đo hiện hành

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Acetaminophen	Huyết thanh	10 - 20 mg/L Cực đỉnh: > 50 mg/L	66,16	66 - 132 µmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Acetoacetat	Huyết thanh hoặc nước tiểu	Âm tính		Âm tính	Chuyển màu cẩm thạch hoặc ống chứa nước tiểu
Adrenocorticotropic hormon (ACTH)	Huyết tương	20 - 100 pg/mL (đặc hiệu xét nghiệm)	0,22	4 - 22 pmol/L	Ống nhựa tráng heparin
Alanin aminotransferase (ALT, SGPT, GPT)	Huyết thanh	0 - 35 đv/L (đặc hiệu xét nghiệm)	0,02	0 - 0,58 µkat/L (đặc hiệu xét nghiệm)	Chuyển màu cẩm thạch
Albumin	Huyết thanh	3,4 - 4,7 g/dl	10,00	34 - 47 g/L	Chuyển màu cẩm thạch
Aldosteron	Huyết tương	Tải muối (120 meq Na⁺/ngày): Nằm: 3 - 10 ng/dL Đứng: 5 - 30 ng/dL Kiêng muối (20 meq Na⁺/ngày) Nằm: 12 - 36 ng/dL Đứng: 17 - 137 ng/dL	27,74	 83 - 277 pmol/L 139 - 831 pmol/L 332 - 997 pmol/L 471 - 3795 pmol/L	Màu đỏ nhạt hoặc xanh lá cây
Phosphatase kiềm	Huyết thanh	41 - 133 đv/L (phụ thuộc phương pháp và tuổi)	0,02	0,7 - 2,2 µkat/L (phụ thuộc phương pháp và tuổi)	Chuyển màu cẩm thạch
Ammonia (NH_3)	Huyết tương	18 - 60 µg/dL	0,59	11 - 35 µmol/L	Màu xanh lá cây
Amylase	Huyết thanh	20 - 110 đv/L (đặc hiệu xét nghiệm)	0,02	0,33 - 1,83 µkat/L (đặc hiệu xét nghiệm)	Chuyển màu cẩm thạch

1655

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Men chuyển angiotensin (ACE)	Huyết thanh	12 - 35 dv/L (phụ thuộc phương pháp)	16,67	< 590 nkat/L (phụ thuộc phương pháp)	Chuyển màu cắm thạch
Antithrombin III (AT III)	Huyết tương	84 - 123% (chất lượng) 22 - 39 mg/dL (số lượng)			Màu xanh lơ
α_1 - Antitrypsin[3]	Huyết thanh	110 - 270 mg/dL	0,01	1,1 - 2,7 g/L	Chuyển màu cắm thạch
Aspartat aminotransferase (AST, SGOT, GOT)	Huyết thanh	0 - 35 dv/L (đặc hiệu xét nghiệm)	0,02	0 - 0,58 µkat/L (đặc hiệu xét nghiệm)	Chuyển màu cắm thạch
Đếm bạch cầu ưa kiềm	Máu toàn phần	0,01 - 0,12 x 10^9/L			Màu đỏ nhạt
Bilirubin	Huyết thanh	Tổng: 0,1 - 1,2 mg/dL Trực tiếp (gắn với glucuronid): 0,1 - 0,4 mg/dL Gián tiếp (không gắn) 0,1 - 0,7 mg/dL	17,10	2 - 21 µmol/L <7 µmol/L < 12 µmol/L	Chuyển màu cắm thạch
Nitơ ure toàn phần máu (BUN)	Huyết thanh	8 - 20 mg/dL	0,36	2,9 - 7,1 mmol/L	Chuyển màu cắm thạch
C-peptid	Huyết thanh	0,8 - 4,0 ng/mL	1,00	0,8 - 4,0 µg/L	Chuyển màu cắm thạch (nhanh)
Calcitonin	Huyết tương	Nam: < 90 pg/mL Nữ: <70pg/mL	1,00	Nam: < 90 ng/mL Nữ: <70 ng/mL	Màu xanh lá cây
Calci (Ca^{2+})	Huyết thanh	8,5 - 10,5 mg/dL Cực đỉnh<6,5 hoặc > 13,5 mg/dL	0,25	2,1 - 2,6 mmol/L	Chuyển màu cắm thạch
Calci (ion hoá)	Huyết thanh	4,6 - 5,3 mg/dL	0,25	1,15 - 1,32 mmol/L	Chuyển màu cắm thạch
Calci (U_{Ca})	Nước tiểu	100 - 300 mg/ngày	0,025	2,5 - 7,5 mmol/ngày	Ống nước tiểu chứa acid hydrochloric

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Áp lực riêng phần Carbon dioxid (Pco_2)	Máu toàn phần	32 - 48 mm Hg	0,13	4,26 - 6,38 kPa	Ống bơm tráng heparin
Carbon dioxid toàn phần (CO_2) (bicarbonat)	Huyết thanh	22 - 28 meq/L Cực đỉnh < 15 hoặc > 40 meq/L	1,00	22 - 28 mmol/L Cực đỉnh < 15 hoặc > 40 mmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Carboxyhemoglobin (HbCO)	Máu toàn phần	< 9% của hemoglobin (Hb) toàn phần	0,01	< 0,09 phần của hemoglobin toàn phần	Màu đỏ nhạt
Carcinoembryonic antigen (CEA)	Huyết thanh	0 - 2,5 ng/mL	1,00	0 - 2,5 µg/L	Chuyển màu cẩm thạch
Đếm tế bào lympho T CD4	Máu toàn phần	359 - 1725 tế bào/ µL			Màu đỏ nhạt (đếm công thức máu có biệt hoá và tỷ lệ CD4 nhất định)
Ceruloplasmin	Huyết thanh	20 - 35 mg/dL (đặc hiệu xét nghiệm)	10,00	200 - 350 mg/L	Chuyển màu cẩm thạch
Chlorid (Cl^-)	Huyết thanh	98 - 107 meq/L	1,00	98 - 107 mmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Cholesterol	Huyết thanh	An toàn < 200mg/dL Ranh giới: 200 - 239 mg/dL Nguy cơ cao: > 240 mg/dL	0,03	An toàn: < 5,2 mmol/L Ranh giới: 5,2 - 6,1 mmol/L Nguy cơ cao: > 6,2 mmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Chorionic gonadotropin, β-subunit (β-hCG), số lượng	Huyết thanh	Nam và phụ nữ không có thai: không xác định hoặc < 5 mU/mL	1,00	Nam và phụ nữ không có thai: không xác định hoặc < 5 đv/L	Chuyển màu cẩm thạch
Bổ thể C3	Huyết thanh	64 - 166 mg/dL	10,00	640 - 1660 mg/L	Chuyển màu cẩm thạch
Bổ thể C4	Huyết thanh	15 - 45 mg/dL	10,00	150 - 450 mg/L	Chuyển màu cẩm thạch
Bổ thể CH50	Huyết tương hoặc huyết thanh	22 - 40 đv/mL (đặc hiệu xét nghiệm)			Chuyển màu cẩm thạch

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Cortisol	Huyết tương hoặc huyết thanh	8 giờ sáng: 5 - 20 µg/dL	27,59	140 - 550 nmol/L	Màu cẩm thạch, đỏ nhạt hoặc xanh lá cây
Cortisol (nước tiểu tự do)	Nước tiểu	10 - 110 µg/24 giờ	2,76	30 - 300 nmol/ ngày	Ống nước tiểu chứa acid boric
Creatin kinase (CK)	Huyết thanh	32 - 267 đv/L (phụ thuộc phương pháp)	0,02	0,53 - 4,45 µkat/L (phụ thuộc phương pháp)	Chuyển màu cẩm thạch
Creatin kinase MB (CKMB)	Huyết thanh	< 16 đv/L hoặc < 4% của CK toàn phần (đặc hiệu xét nghiệm)	0,04	< 0,27 µkat/L	Chuyển màu cẩm thạch
Creatinin (Cr)	Huyết thanh	0,6 - 1,2 mg/dL	83,3	50 - 100 µmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Độ thanh thải creatinin (Cl_{Cr})	Xem cột Mẫu đo	Người lớn: 90 - 140 mL/phút/ 1,73m^2 diện tích cơ thể	0,017	1,5 - 2,3 mL/giây/ 1,73m^2 diện tích cơ thể	Thận trong lấy mẫu nước tiểu 24 giờ và creatinin liên tục trong huyết thanh hoặc huyết tương
Cryoglobulin	Huyết thanh	< 0,12 mg/dL			Chuyển màu cẩm thạch ở 37°C
Đếm bạch cầu ưa acid	Máu toàn phần	0,4 - 0,5 x 10^9/L			Màu đỏ nhạt
Đếm hồng cầu	Máu toàn phần	4,2 - 5,6 x 10^6/µL	1,00	4,2 - 5,6 x 10^{12}/L	Màu đỏ nhạt
Tốc độ lắng hồng cầu	Máu toàn phần	Nam: < 10mm/ giờ Nữ: < 15mm/giờ (đặc hiệu xét nghiệm)		Như nhau	Màu đỏ nhạt
Erythropoietin (EPO)	Huyết thanh	5 - 20 mU/mL	1,00	5 - 20 đv/L	Chuyển màu cẩm thạch
Ethanol	Huyết thanh	mg/dL Chính thức "dưới mức ảnh hưởng" trong nhiều tình trạng được xác định > 80 mg/dL (>17 mmol/L)	0,217	mmol/L	Chuyển màu cẩm thạch

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Xét nghiệm yếu tố VIII	Huyết tương	40 - 150% ở mức bình thường (biến đổi theo tuổi)			Màu xanh lơ
Mỡ trong phân	Phân	Ngẫu nhiên: < 60 giọt mỡ trên vi trường mở rộng 72 giờ: < 7g/ ngày			Chất lượng: mẫu phân lấy ngẫu nhiên. Số lượng: lấy mẫu 72 giờ sau 2 ngày ăn chế độ mỡ
Ferritin	Huyết thanh	Nam: 16 - 300 ng/mL Nữ: 4 - 161 ng/mL	1,00	Nam: 16 - 300 µg/L Nữ: 4 - 161 µg/L	Chuyển màu cẩm thạch
α- Fetoprotein (AFP)	Huyết thanh	0 - 15 ng/mL	1,00	0 - 15 µg/L	Chuyển màu cẩm thạch
Fibrin D-dimer	Huyết tương	Âm tính			Màu xanh lơ
Fibrinogen (chức năng)	Huyết tương	175 - 433 mg/dL Cực đỉnh: <75mg/dL	0,01	1,75 - 4,3 g/L	Màu xanh lơ
Acid folic (hồng cầu)	Máu toàn phần	165 - 760 ng/mL	2,27	370 - 1720 nmol/L	Màu đỏ nhạt
Hormon kích thích nang trứng (FSH)	Huyết thanh	Nữ: Thời kỳ nang trứng: 4 - 13 mU/mL Thời kỳ hoàng thể: 2 - 13 mU/mL Giữa chu kỳ: 5-22 mU/mL Sạch kinh: 30 - 138 mU/mL Nam: 1-10 mU/mL (đặc hiệu xét nghiệm)	1,00	Nữ: 4 - 13 đv/L 2 - 13 đv/L 5 - 22 đv/L 30 - 138 đv/L Nam: 1 - 10 đv/L (đặc hiệu xét nghiệm)	Chuyển màu cẩm thạch
Protoporphyrin hồng cầu tự do (FEP)	Máu toàn phần	< 35 µg/dL (phụ thuộc phương pháp)			Màu đỏ nhạt
Gamma - glutamyltrans-peptidase (GGT)	Huyết thanh	9 - 85 đv/L (đặc hiệu xét nghiệm)	0,02	0,15 - 1,42 µkat/L (đặc hiệu xét nghiệm)	Chuyển màu cẩm thạch

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Gastrin	Huyết thanh	< 100pg/mL (đặc hiệu xét nghiệm)	1,00	< 100ng/L	Chuyển màu cẩm thạch
Glucose	Huyết thanh	60 - 115 mg/dL Cực đỉnh: <40 hoặc > 500mg/dL	0,06	3,3 - 6,3 mmol/L	Chuyển màu cẩm thạch (nhanh)
Glucose- 6-phosphat dehydrogenase (G6PD)	Máu toàn phần	5 - 14 đv/g Hb	0,02	0,1 - 0,28 µkat/L	Màu xanh lá cây hoặc xanh lơ
Glutamin	Dịch não tuỷ	6 - 16 mg/dl Cực đỉnh:>40 mg/dL	0,07	0,1 - 0,28mmol/L	Lấy dịch não tuỷ vào ống nhựa
Glycated (glycosylated) hemoglobin (HbA_{1c})	Huyết thanh	3,9 - 6,9% (phụ thuộc phương pháp)			Màu đỏ nhạt
Hormon tăng trưởng (GH)	Huyết thanh	0 - 5 ng/mL	1,00	0 - 5 µg/L	Chuyển màu cẩm thạch
Haptoglobin	Huyết thanh	46 - 316 mg/dL	0,01	0,5 - 3,2 g/L	Chuyển màu cẩm thạch
HDL cholesterol	Huyết thanh	Nam: 27 - 67 mg/dL Nữ: 34 - 88 mg/dL	0,026	0,7 - 1,73 mmol/L 0,88 - 2,28 mmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Kháng thể *Helicobacter pylori*	Huyết thanh	Âm tính			Chuyển màu cẩm thạch
Hematocrit (Hct)	Máu toàn phần	Nam: 39 - 49% Nữ: 35 - 45% (phụ thuộc tuổi)	0,01	Nam: 0,39 - 0,49 Nữ: 0,35 - 0,45	Màu đỏ nhạt
Hemoglobin A_2 (HbA_2)	Máu toàn phần	1,5 - 3,5% hemoglobin toàn phần	0,01	0,015 - 0,035	Màu đỏ nhạt
Điện di hemoglobin	Máu toàn phần	HbA: > 95% HbA_2: 1,5 - 3,5%			Màu đỏ nhạt, màu xanh lơ hoặc xanh lá cây

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Hemoglobin phân (HbF)	Máu toàn phần	Người lớn: < 2% (biến đổi theo tuổi)			Màu đỏ nhạt, màu xanh lơ hoặc xanh lá cây
Hemoglobin toàn phần (Hb)	Máu toàn phần	Nam: 13,6 - 17,5 g/dL Nữ: 12,0 - 15,5 g/dL Cực đỉnh: ≤ 7g/dL (phụ thuộc tuổi)	10,00	Nam: 136 - 175 g/L Nữ: 120 - 155 g/L	Màu đỏ nhạt
Hemosiderin	Nước tiểu	Âm tính			Ống chứa nước tiểu
Mức độ nhiễm HIV	Huyết tương	Âm tính			Màu đỏ nhạt
Acid 5-hydroxyindoleacetic (5-HIAA)	Nước tiểu	2 - 8 mg/24 giờ	5,23	10 - 40 µmol/ngày	Ống chứa nước tiểu chứa acid hydrochloric
Hệ số IgG	Huyết thanh và dịch não tuỷ	0,29 - 0,59			Chuyển màu cẩm thạch và ống thuỷ tinh hay ống nhựa để đựng dịch não tuỷ
Immunoglobulin (Ig)	Huyết thanh	IgA: 78 - 367 mg/dL IgG: 583 - 1761 mg/dL IgM: 52 - 335 mg/dL	0,01	IgA: 0,78 - 3,67 g/dL IgG: 5,83 - 17,6 g/dL IgM: 0, 52 - 3,35 g/dL	Chuyển màu cẩm thạch
Insulin hoạt tính miễn dịch	Huyết thanh	6 - 35 µU/mL	7,18	42 - 243 pmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Yếu tố tăng trưởng 1 giống insulin	Huyết tương	123 - 463 ng/mL (phụ thuộc tuổi và giới)	1,0	123 - 463 µg/L	Màu đỏ nhạt
Sắt (Fe^{2+})	Huyết thanh	50 - 175 µg/dL	0,18	9 - 31 µmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Khả năng gắn sắt toàn phần (TIBC)	Huyết thanh	250 - 460 µg/dL	0,18	45 - 82 µmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Lactat dehydrogenase (LDH)	Huyết thanh	88 - 230 đv/L (đặc hiệu xét nghiệm)	0,02	1,46 - 3,82 µkat/L (đặc hiệu xét nghiệm)	Chuyển màu cẩm thạch

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Lactat dehydrogenase (LDH) isoenzym	Huyết thanh	LDH_1/LDH_2: < 0,85			Chuyển màu cẩm thạch
Acid lactic (lactat)	Máu tĩnh mạch	0,5 - 2,0 meq/L	1,00	0,5 - 2,0 mmol/L	Màu xám
LDL cholesterol	Huyết thanh	< 130 mg/dL	0,026	< 3,37 mmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Chì (Pb)	Máu toàn phần	Trẻ em: < 25µg/dL Người lớn: <40µg/dL	0,05	Trẻ em: < 1,21µmol/L Người lớn: <1,93µmol/L	Màu xanh nước biển
Tỷ số lecithin/sphingomyelin (L/S)	Dịch ối	> 2,0 (phụ thuộc phương pháp)			Lấy vào ống nhựa
Alkalin phosphatase của bạch cầu (LAP)	Máu toàn phần	40 - 130 Thay đổi 0 đến 4 + trong số 100 bạch cầu đa nhân trung tính nhuộm alkalin phosphatase			Màu xanh lá cây
Đếm bạch cầu	Máu toàn phần	3,4 - 10 x 10^3/µL Cực dinh:< 1,5 x 10^3/µL	1,00	3,4 - 10 x 10^9/L	Màu đỏ nhạt
Lipase	Huyết thanh	0 - 160 đv/L (đặc hiệu xét nghiệm)	0,02	0 - 2,66 µkat/L (đặc hiệu xét nghiệm)	Chuyển màu cẩm thạch
Hormon hoàng thể (LH)	Huyết thanh	Nữ: Thời kỳ nang trứng: 1 - 18 mU/mL Thời kỳ hoàng thể: 0,4 - 20 mU/mL Giữa chu kỳ: 24 - 105 mU/mL Sạch kinh: 15 - 62 mU/mL Nam: 1-10 mU/mL (đặc hiệu xét nghiệm)	1,00	1 - 18 đv/L 0,4 - 20 đv/L 24 - 105 đv/L 15 - 62 đv/L Nam: 1 - 10đv/L (đặc hiệu xét nghiệm)	Chuyển màu cẩm thạch
Đếm tế bào lympho	Máu toàn phần	0,8 - 3,5 x 10^9/L			Màu đỏ nhạt

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Magnesi (Mg^{2+})	Huyết thanh	1,8 - 3,0 mg/dL Cực đỉnh: < 0,5 hoặc > 4,5mg/dL	0,41	0,75 - 1,25 mmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Hemoglobin tiểu thể trung bình (MCH)	Máu toàn phần	26 - 34 pg			Màu đỏ nhạt
Hàm lượng hemoglobin tiểu thể trung bình (MCHC)	Máu toàn phần	31 - 36 g/dL	10,00	310 - 360 g/L	Màu đỏ nhạt
Thể tích tiểu thể trung bình (MCV)	Máu toàn phần	80 - 100 fL			Màu đỏ nhạt
Metanephrin	Nước tiểu	0,3 - 0,9 mg/24 giờ	5,46	1,6 - 4,9 µmol/ ngày	Ống nước tiểu chứa acid hydrochloric
Methemoglobin (MetHb)	Máu toàn phần	< 1% của hemoglobin toàn phần	0,01	< 0,01 phần của hemoglobin toàn phần	Màu đỏ nhạt
Đếm bạch cầu đơn nhân	Máu toàn phần	0,2 - 0,8 x 10^9/L			Màu đỏ nhạt
Đếm bạch cầu trung tính	Máu toàn phần	2,2 - 8,6 x 10^9/L			Màu đỏ nhạt
Áp lực thẩm thấu	Huyết thanh	275 - 293 mosm/kg H_2O Cực đỉnh: < 240 hoặc > 320 mosm/kg H_2O	1,00	275 - 293 mmol/kg H_2O	Chuyển màu cẩm thạch
	Nước tiểu	Ngẫu nhiên: 100-900 mosm/kg H_2O	1,00	Ngẫu nhiên: 100 - 900 mmol/kg H_2O	Ống chứa nước tiểu
Oxy, áp lực riêng phần (PO_2)	Máu toàn phần	83 - 108 mm Hg	0,13	11,04 - 14,36 kPa	Bơm tiêm tráng heparin
Hormon cận giáp (PTH)	Huyết thanh	PTH nguyên vẹn: 11 - 54 pg/mL (đặc hiệu xét nghiệm)	0,11	PTH nguyên vẹn: 1,2 - 5,7 pmol/L (đặc hiệu xét nghiệm)	Chuyển màu cẩm thạch
Thời gian thromboplastin hoạt hoá một phần (PTT)	Huyết tương	25 - 35 giây (phạm vi biến đổi) Cực đỉnh: ≥60 giây			Màu xanh lơ

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
pH	Máu toàn phần	Động mạch: 7,35 - 7,45 Tĩnh mạch: 7,31 - 7,41			Bơm tiêm tráng heparin
Phospho	Huyết thanh	2,5 - 4,5 mg/dL Cực đỉnh:<1,0 mg/dL	0,32	0,8 - 1,45 mmol/L	Chuyển màu cắm thạch
Đếm tiểu cầu (Plt)	Máu toàn phần	150 - 450 x 10^3/µL Cực đỉnh:<25 x 10^3/µL	1,00	150 - 450 x 10^9/L Cực đỉnh: <25 x 10^9/L	Màu đỏ nhạt
IgG gắn tiểu cầu	Máu toàn phần	Âm tính			Màu vàng (17mL máu)
Porphobilinogen (PBG)	Nước tiểu	Âm tính			
Kali (K^+)	Huyết thanh	3,5 - 5,0 meq/L Cực đỉnh: < 3,0 hoặc > 6,0 meq/L	1,00	3,5 - 5,0 mmol/L	Chuyển màu cắm thạch
Prolactin (PRL)	Huyết thanh	< 20 ng/mL	1,00	< 20 µg/L	Chuyển màu cắm thạch
Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA)	Huyết thanh	0 - 4 ng/mL	1,00	0 - 4 µg/L	Chuyển màu cắm thạch
Protein C	Huyết tương	71 - 176%			Màu xanh lơ
Điện di protein	Huyết thanh	Người lớn: Albumin: 3,3 - 4,7 g/dL α_1: 0,1 - 0,4 g/dL α_2: 0,3 - 0,9 g/dL β_2: 0,7 - 1,5 g/dL γ: 0,5 - 1,4 g/dL	10,00	 33 - 47 g/L 1 - 4 g/L 3 - 9 g/L 7 - 15g/L 5 - 14 g/L	Chuyển màu cắm thạch
Protein S (kháng nguyên)	Huyết tương	76 - 178%			Màu xanh lơ

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Protein toàn phần	Huyết tương hoặc huyết thanh	6,0 - 8,0 g/dL	10,00	60 - 80g/L	Chuyển màu cẩm thạch
Thời gian prothrombin (PT)	Máu toàn phần	11 - 15 giây Cực đỉnh: ≥ 30 giây (đặc hiệu xét nghiệm). Tỷ số bình thường quốc tế là: 2 - 3,5 Cực đỉnh: > 6			Màu xanh lơ
Đếm hồng cầu	Máu toàn phần	4,7 - 6,1 x 10^6/L			Màu đỏ nhạt
Thể tích hồng cầu	Máu toàn phần	25 - 35 mL/kg			Màu xanh lá cây
Hoạt tính renin (PRA)	Huyết tương	Chế độ ăn mặn (75 - 150 meq Na^+/ngày): Nằm: 0,2 - 2,3 ng/mL/ giờ Đứng: 1,3 - 4,0 ng/mL/ giờ Chế độ ăn nhạt: (30 - 75 meq Na^+/ngày): Đứng: 4,0 - 7,7 ng/mL/ giờ			Màu đỏ nhạt
Thời gian đông	Huyết tương	13 - 19 giây			Màu xanh lơ
Đếm tế bào lưới	Máu toàn phần	33 - 137 x 10^3/µL	1,00	33 - 137 x 10^9/L	Màu đỏ nhạt
Thời gian đông có độc tố Russell (pha loãng) (RVVT)	Huyết tương	24 - 37 giây			Màu xanh lơ
Salicylat (aspirin, các loại khác)	Huyết thanh	20 - 30 mg/dL Cực đỉnh: >35 mg/dL	10,00	200 - 300 mg/L	Chuyển màu cẩm thạch

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Natri (Na^+)	Huyết thanh	135 - 145 meq/L Cực đỉnh: < 125 hoặc > 155 meq/L	1,00	135 - 145 mmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Testosteron	Huyết thanh	Nam: 3,0 - 10,0 ng/mL Nữ: 0,3 - 0,7 ng/mL	3,47	Nam: 10 - 35 nmol/L Nữ: 1,0 - 2,4 nmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Thời gian thrombin	Huyết tương	24 - 35 giây (đặc hiệu xét nghiệm)			Màu xanh lơ
Thyroglobulin	Huyết thanh	3 - 42 ng/mL	1,00	3 - 42 µg/L	Chuyển màu cẩm thạch
Hormon kích thích tuyến giáp (TSH)	Huyết thanh	0,4 - 6 µU/mL	1,00	0,4 - 6 mU/L	Chuyển màu cẩm thạch
Kháng thể với thụ thể hormon kích thích tuyến giáp (TSH-R Ab [stim])	Huyết thanh	< 130% hoạt tính cơ bản. Dựa vào AMP tế bào mô tuyến giáp nuôi cấy			
Thyroxin tự do (FT_4)	Huyết thanh	9 - 24 pmol/L (thay đổi theo phương pháp)			Chuyển màu cẩm thạch
Thyroxin (T_4) toàn phần	Huyết thanh	5 - 11 µg/dL	12,80	64 - 142 nmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Chỉ số thyroxin tự do (FT_4I)	Huyết thanh	6,5 - 12,5			Chuyển màu cẩm thạch
Transferrin	Huyết thanh	190 - 375 mg/dL	0,01	1,9 - 3,75 g/L	Chuyển màu cẩm thạch
Triglycerid	Huyết thanh	< 165 mg/dL	0,01	< 1,65 g/L	Chuyển màu cẩm thạch (nhanh)
Triiodothyronin (T_3) toàn phần	Huyết thanh	95 - 190 ng/dL	0,015	1,5 - 2,9 nmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Troponin - I (cTnI)	Huyết thanh	< 1,5ng/mL			Chuyển màu cẩm thạch
Acid uric	Huyết thanh	Nam: 2,4 - 7,4 mg/dL Nữ: 1,4 - 5,8 mg/dL	59,48	Nam: 140 - 440 µmol/L Nữ: 80 - 350 µmol/L	Chuyển màu cẩm thạch

Xét nghiệm	Bệnh phẩm	Đơn vị chuyển đổi	Hệ số chuyển đổi	Đơn vị SI[2]	Mẫu đo
Acid vanillylmandelic (VMA)	Nước tiểu	2 - 7 mg/24giờ	5,05	10 - 35 µmol/ngày	Ống nước tiểu chứa acid hydrochloric
Vitamin B_{12}	Huyết thanh	140 - 820 pg/mL	0,74	100 - 600 pmol/L	Chuyển màu cẩm thạch
Test hấp thu vitamin B_{12}(Schilling test)	Nước tiểu 24 giờ	Đào thải > 8% liều đã dùng			Ống nước tiểu
Vitamin D, 25-hydroxy (25 [OH]D)	Huyết thanh hoặc huyết tương	10 - 50 ng/mL	2,5	25 - 125 nmol/L	Chuyển màu cẩm thạch hoặc xanh lá cây
Vitamin D, 1,25-dihydroxy (1,25 $[OH)_2D$)	Huyết thanh hoặc huyết tương	20 - 76 pg/mL		48 - 182 pmol/L	Chuyển màu cẩm thạch hoặc xanh lá cây
Đếm bạch cầu	Máu toàn phần	4,8 - 10,8 x 10^9/L			Màu đỏ nhạt

[1] Phạm vi biến đổi giới thiệu ở đây dưới dạng đơn vị hiện hành và đơn vị SI được lấy từ vài trung tâm y học lớn. Cũng cần sử dụng phạm vi biến đổi của labô của chính bạn vì các phạm vi thay đổi phụ thuộc vào phương pháp.

[2] Tài liệu tham khảo: Young DS: *Implementation of SI units for clinical laboratory data*. Ann Intern Med 1987; 106: 114; JAMA Instruction for Authors, JAMA 1997; 278:74

[3] Còn gọi là α_1-antiprotease ở một số cơ sở lâm sàng.

Ống bệnh phẩm thường dùng

Màu ống	Thành phần trong ống	Ứng dụng điển hình
Màu đỏ nhạt	EDTA	Đếm công thức máu
Màu cẩm thạch	Huyết thanh đã phân tách	Xét nghiệm sinh hoá huyết thanh
Màu đỏ	Không có gì	Ngân hàng máu (huyết thanh)
Màu xanh lơ	Citrat	Xét nghiệm đông máu
Màu xám	Chất ức chế phân huỷ đường (fluorid natri)	Acid lactic
Màu xanh lá cây	Heparin	Xét nghiệm huyết tương
Màu vàng	Citrat acid	Đinh typ HLA
Màu xanh nước biển	Kim loại vi lượng tự do	Các kim loại vi lượng (như chì)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ Y HỌC HIỆN ĐẠI

★★

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập:	BS. NGUYỄN HẢI YẾN
Sửa bản in:	NGUYỄN HẢI YẾN
Trình bày bìa:	CHU HÙNG

GIÁ: 448.000 Đ

In 1000 cuốn, khổ 16 x 24 cm tại Công ty in Y học. Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23 - 2013/CXB/94 - 185/YH. In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2013.