

Chương 10

Rối loạn điều hòa thân nhiệt

I. Đại cương về điều hoà thân nhiệt

Động vật được chia làm hai loài: *loài biến nhiệt* như cá, lưỡng thê, là các loại động vật có thân nhiệt thay đổi theo nhiệt độ của môi trường. *Loài động nhiệt* như chim, động vật có vú, loài người, là những loại động vật có thân nhiệt tương đối ổn định so với sự thay đổi nhiệt độ của môi trường.

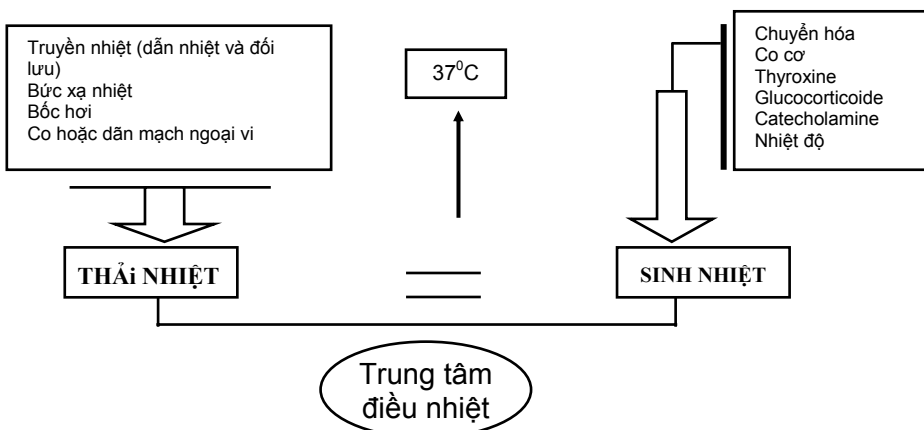
Sự ổn định của thân nhiệt có được là nhờ sự cân bằng giữa hai quá trình sinh nhiệt và thải nhiệt, dưới sự điều khiển của trung tâm điều nhiệt sao cho thân nhiệt chỉ giao động trong khoảng 36°5-37°2.

Thân nhiệt ổn định là điều kiện quan trọng cho sự hoạt động bình thường của các enzyme tham gia vào các quá trình chuyển hóa.

1. Sự cân bằng giữa hai quá trình sinh nhiệt và thải nhiệt

Sự sinh nhiệt: chủ yếu là do chuyển hóa và vận động cơ bao gồm cả cơ vân, cơ tim và cơ trơn. Do đó sự sinh nhiệt chịu ảnh hưởng của hormone tuyến giáp thyroxin, hệ giao cảm và của chính nhiệt độ. Nhiệt lượng sản xuất ra hàng ngày rất lớn nếu không có sự thải nhiệt thì sau 24 giờ thân nhiệt có thể tăng đến 40°C. Sự thải nhiệt: nhiệt được tạo ra mất đi theo các cách sau đây

♣ Sự thải nhiệt và đối lưu: do sự tiếp xúc trực tiếp của cơ thể với đồ vật xung quanh như quần áo đồ vật, không khí nóng bốc lên được thay bằng một lớp không khí mát hơn, nhiệt mất đi theo cách này chiếm 12%.



Hình 10.1: Sơ đồ về sự cân bằng thân nhiệt

♣ Bức xạ nhiệt: chiếm 60% lượng nhiệt được sinh ra, là nhiệt mất đi dưới dạng các sóng nhiệt (infraed electromagnetic wave).

♣ Sự bốc hơi: cứ 1g nước khi bay hơi lấy đi 0,6 Kcalo. Ở người có trọng lượng 70 kg cần 100ml nước bốc hơi có để giảm thân nhiệt 1°C. Sự thải nhiệt theo cách này lấy đi 25% lượng được sinh ra.

Sự thải nhiệt còn tùy thuộc vào sự lưu thông của không khí. Thải nhiệt được điều hòa bằng sự thay đổi thể tích máu đến bề mặt cơ thể nhờ ở sự dẫn mạch hoặc co mạch, khi lượng máu đến da nhiều sẽ mang theo một lượng nhiệt để thải nhiệt, ngược lại khi co mạch, máu đến da ít, giảm đi sự mất nhiệt.

Bình thường có sự cân bằng giữa hai quá trình sinh nhiệt và thải nhiệt, để giữ cân bằng phải có sự tham gia của hệ thần kinh trung ương, đó là trung tâm điều hòa nhiệt.

2. Trung tâm điều hòa thân nhiệt

Thân nhiệt được giữ ổn định là nhờ trung tâm điều hòa thân nhiệt (TTĐHTN). Nói đến TTĐHTN ta phải hiểu điểm nhiệt (set point) là nhiệt độ mà TTĐHTN phải điều hòa giữa hai quá trình sản nhiệt và thải nhiệt, để sao cho thân nhiệt được giữ ổn định ở nhiệt độ đó.

Trung tâm điều hòa thân nhiệt ở vùng trước não của vùng dưới đồi (hypothalamus), ở vùng này có những neuron có hoạt động thay đổi liên tục đối với sự thay đổi nhiệt độ (đo bằng điện thế hoạt động), đó là các tế bào khởi phát cơ chế điều nhiệt. Người ta thấy có 30% là loại neuron nhạy cảm với nóng (warm-sensitive neuron), 10% là các neuron nhạy cảm với lạnh (cold-sensitive neuron). Ngoài ra có một số neuron có đáp ứng không liên tục với sự thay đổi nhiệt độ, đó là các neuron trung gian (intergative neuron) chỉ có nhiệm vụ dẫn truyền luồng thần kinh.

II. Rối loạn thân nhiệt

Khi có sự mất cân bằng giữa hai quá trình sản nhiệt và thải nhiệt sẽ đưa đến tình trạng tăng hoặc giảm thân nhiệt.

1 Tình trạng giảm thân nhiệt

Tình trạng giảm thân nhiệt có thể do giảm sản nhiệt hoặc do tăng thải nhiệt trong khi trung tâm điều nhiệt vẫn hoạt động bình thường. Thân nhiệt có thể giảm trong các trường hợp:

- ◆ Giảm thân nhiệt sinh lý ở những sinh vật ngủ đông, người già.
- ◆ Giảm thân nhiệt bệnh lý có thể xảy ra trong các trường hợp bệnh lý có rối loạn chuyển hóa trầm trọng như: xơ gan, tiểu đường, suy dinh dưỡng, shock.

◆ Giảm thân nhiệt do tiếp xúc với môi trường lạnh: khi tiếp xúc với môi trường lạnh, do trung tâm điều nhiệt hoạt động bình thường, phản xạ điều nhiệt sẽ khởi phát. Lúc đầu có tình trạng hưng phấn, hệ giao cảm tăng cường hoạt động, tăng tiết adrenaline, tăng chuyển hóa, tăng đường huyết, tăng trương lực cơ, run, tăng tuần hoàn, tăng hô hấp. Nếu tiếp tục tiếp xúc với lạnh, thân nhiệt giảm, khi thân nhiệt còn 34°C thì sự điều nhiệt đã trở nên khó khăn vì các tế bào mất khả năng tạo nhiệt, đến lúc này tim đập chậm, hô hấp yếu đó là tình trạng ức chế. Khi thân nhiệt giảm còn 30°C, lúc này là giai đoạn suy sụp, vùng dưới đồi mất khả năng điều nhiệt, có rung tâm nhĩ, rung tâm thất, liệt cơ hô hấp rồi chết.

◆ Giảm thân nhiệt nhân tạo: đã được thực hiện từ năm 1950, khi thân nhiệt giảm thì các hoạt động chuyển hóa, tuần hoàn, hô hấp đều giảm, tiết kiệm được nhiều năng lượng, tăng sức chịu đựng với tình trạng thiếu oxy, giúp cho cơ thể chịu đựng được cuộc giải phẫu kéo dài. Trước khi làm hạ thân nhiệt người ta cho bệnh nhân ngủ, dùng hỗn hợp liệt hạch để cắt phản xạ điều nhiệt, sau cùng là làm hạ thân nhiệt, người ta có thể làm hạ thân nhiệt đến 33°C.

2. Tăng thân nhiệt

Là tình trạng thân nhiệt cao hơn mức bình thường, có thể do giảm thải nhiệt, tăng sản nhiệt hoặc cả hai. Gọi là tăng thân nhiệt khi thân nhiệt trên 37,2°C vào buổi sáng và trên 37,7°C vào buổi chiều.

◆ Nhiễm nóng: là tình trạng tăng thân nhiệt do cơ thể tiếp xúc với môi trường có nhiệt độ và ẩm độ cao. Khi nhiễm nóng, do trung tâm điều nhiệt vẫn hoạt động bình thường, cơ thể vận dụng cơ chế tăng thải nhiệt, bằng cách giãn mạch, vã mồ hôi, nếu tiếp tục tiếp xúc với nóng, thân nhiệt tăng. Khi thân nhiệt tăng đến 41-42,5°C sẽ có các biểu hiện ù tai, giãy giụa, kêu la, tăng phản xạ, tăng trương lực cơ, thở nhanh nông, sau đó nằm im, hôn mê, co giật, nhiễm toan, chết.

Tăng thân nhiệt gây nhiều hậu quả tai hại, lúc đầu là một tình trạng shock do tuần hoàn (circulatory shock) bởi tình trạng mất nước và chất điện giải, sau đó các tổn thương là do nhiệt độ. Khi thân nhiệt tăng đến 41°C gây xuất huyết khu trú, có sự thoái hóa chủ mô trên toàn cơ thể nhất là ở não. Khi thân nhiệt tăng đến 42,5°C thì sự sống chỉ tồn tại vài giờ, ngoại trừ gây giảm thân nhiệt nhanh, nhưng nếu đã có tổn thương nhiều ở não, gan, thận thì vẫn có thể tử vong sau vài ngày do suy giảm chức năng của các cơ quan này.

◆ **Sốt** : là tình trạng tăng thân nhiệt do rối loạn trung tâm điều nhiệt, khi đó điểm điều nhiệt tăng, có sự tăng sinh nhiệt, giảm thải nhiệt.

III. Sốt

1. Định nghĩa

Sốt là tình trạng gia tăng thân nhiệt do rối loạn trung tâm điều nhiệt dưới tác động của các yếu tố có hại, thường là nhiễm khuẩn.

2. Lịch sử

Sốt là một biểu hiện thường gặp và đã được nghiên cứu từ lâu. Năm 1943, Menkin công bố tìm được chất gây sốt là pyrexin có thể gây sốt khi tiêm cho thỏ, nhưng về sau người ta thấy chất này có hiện tượng dung nạp và chỉ là nội độc tố của vi khuẩn.

Năm 1948, Beeson đã tìm ra được chất gây sốt chiết tách từ bạch cầu đa nhân trung tính, gần đây người ta tìm được chất gây sốt nội sinh (endogenous pyrogen), là một chất protein có trọng lượng phân tử 13000-15000 dalton và được biết loại bò sát cũng có sốt; do đó sốt được nghĩ là một hiện tượng thích nghi nên được giữ lại qua quá trình tiến hóa chủng loài.

Ngày nay người ta biết có nhiều chất có tác động lên trung tâm điều nhiệt gây sốt được sản xuất từ nhiều loại tế bào khác nhau gọi chung là các cytokine gây sốt (pyrogenic cytokine).

3. Các yếu tố gây sốt

Các yếu tố gây sốt còn gọi là chất gây sốt ngoại sinh (exogenous pyrogen). Ngày nay người biết rõ rằng các yếu tố gây sốt tác động lên tế bào thực bào có nguồn gốc tủy xương làm sản xuất ra chất gây sốt nội sinh (bạch cầu trung tính trong máu và chất tiết, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào ở phổi, gan). Chất gây sốt nội sinh tác động lên trung tâm điều nhiệt, làm thay đổi điểm điều nhiệt gây ra sốt.

Các yếu tố gây sốt gồm

- Vi khuẩn gram (+) và ngoại độc tố, vi khuẩn gram (-) và nội độc tố mà bản chất là một lipopolysaccharide (LPS). VK lao với màng tế bào giàu lipid (LAM: lipoarabinomannan) có thể kích hoạt BC đơn nhân sản xuất IL1, TNF, IL6 gây sốt kéo dài.

- Virus.

- Vi nấm.

- Chất steroid gây sốt (ethicholanolone).

- Phức hợp kháng nguyên kháng thể.

- Kháng nguyên gây quá mẫn chậm (theo Atkin) kích thích các tế bào lympho phóng thích một yếu tố hòa tan không gây sốt, chất này kích thích đại thực bào sản xuất ra chất gây sốt nội sinh.

- Chất từ ổ viêm và ổ hoại tử (polynucleic acids).
- Thuốc

4. Chất gây sốt nội sinh: (EP: Endogenous Pyrogen)

Năm 1977, người ta biết chất gây sốt nội sinh (EP) là một protein có trọng lượng phân tử 13000 - 15000 cứ 35 ng có thể gây tăng thân nhiệt lên 0,6°C, mất hoạt tính khi pH kiềm, hoạt động được là nhờ nhóm SH tự do, khi oxy hóa hoặc khử sẽ bị mất hoạt tính.

Ta có thể ủ bạch cầu từ ổ viêm, bạch cầu sẽ sản xuất ra chất gây sốt, nếu dùng bạch cầu thu từ máu thì phải ủ với nội độc tố của vi khuẩn. Ở người đang sốt, bằng phương pháp sinh hóa thông thường không thể phát hiện được vì nồng độ chất gây sốt nội sinh trong máu quá thấp. Tác giả Dinarello đã phát hiện chất gây sốt ở người đang sốt bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ.

Năm 1989, người ta biết chất gây sốt nội sinh giống với Interleukin I (IL1), được viết tắt là EP/IL1, có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. Lúc đầu người ta tưởng rằng có 2 loại IL: IL-1 α và IL-1 β chúng có trọng lượng phân tử khoảng 17,5 Da, chỉ có 26% trình tự acid amine giống nhau và cùng gắn trên cùng một loại cụ thể.

EP/IL1 ngoài tác động lên trung tâm điều nhiệt sẽ được nói rõ hơn ở phần sau, còn có các tác động sinh học:

- EP/IL1 đóng vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch, nó hoạt hóa tế bào lymphoT hỗ trợ tổng hợp Interleukin 2 (IL2). IL2 kích thích đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào vì lymphocyte T sinh sản phụ thuộc vào IL2, và sinh sản tối ưu khi có sốt (39,5°C).
- EP/IL1 kích thích sự sinh sản của lymphocyte B, sự tổng hợp kháng thể cũng được gia tăng bởi IL1.
- EP/IL1 giúp gia tăng tổng hợp bổ thể.
- EP/IL1 góp phần trong sự diệt khuẩn, bằng cách làm giảm Fe và Zn trong huyết tương (Fe là yếu tố cần thiết cho sự phát triển của một số vi khuẩn).
- IL-1 gây tổng hợp IL-8, IL-8 là chất hóa hướng động rất mạnh đối với BCTT và ĐTB đồng thời kích thích sự phóng thích enzyme từ BCTT.
- EP/IL1 làm thay đổi sự tổng hợp protein ở gan, có sự giảm albumine, tăng các loại protein trong giai đoạn cấp bao gồm antiprotease, bổ thể, fibrinogen, ceruloplassmin, ferritin, haptoglobin. C-reactive protein là chất gắn với các tế bào bị hoại tử và VK có thể gia tăng cả ngàn lần.
- EP/IL1 di chuyển acid amin từ cơ qua cơ chế dung giải protein bởi

cyclooxygenase, PGE1. Các acid amin này được sử dụng tạo năng lượng cho các tế bào khác. Trong sốt cơ bị thoái hóa với số lượng khá quan trọng, ở người bị sốt có thể sụt cân đến 1kg/ngày và đau nhức cơ, nếu sốt kéo dài làm cho người bệnh chán ăn, sụt cân, suy nhược.

Ngày nay người ta biết có đến 11 loại protein có tác dụng gây sốt, chúng có nguồn gốc từ nhiều loại tế bào nhưng nguồn gốc chính vẫn là từ các đại thực bào. Các chất này được gọi chung là các cytokine gây sốt (pyrogenic cytokines) (Bảng 1).

- Các cytokine có tác động gây sốt mạnh gồm IL-1, TNF α (tumor necrosis factor α), INF, IL6 và IL-1 có tác động gây sốt mạnh với liều 1-10ng/kg có thể gây sốt đến 39 $^{\circ}$, với liều 100ng/kg có thể gây sốt cao kèm theo rét run. TNF α có tác động gây sốt nhưng ở liều cao hơn (50-100ng/kg). INF và IL6 có tác động gây sốt yếu.

- Chất có tác động đối kháng và ức chế cytokine có thể giữ vai trò điều hòa sốt là chất đối kháng thụ thể IL-1(IL-1Ra:IL-receptor antagonist), đây là một protein có trọng lượng phân tử 23-25kDa, có tác động khóa sự gắn IL-1 lên thụ thể.

Bảng 10.1: Các chất gây sốt nội sinh

TÊN	NGUỒN GỐC
Cachectin (TNF α)	Đại thực bào
Lymphotoxin (TNF β)	Lymphocyte B,T
IL1 α , IL1 β	Đại thực bào và tế bào khác
Interferon (INF α , β , γ)	
Interleukin 6 (IL6)	Từ nhiều loại tb
Macrophage inflammatory protein 1 alpha (MIF-1 α), MIF-1 β	Đại thực bào
Interleukin 8 (IL8)	Đại thực bào

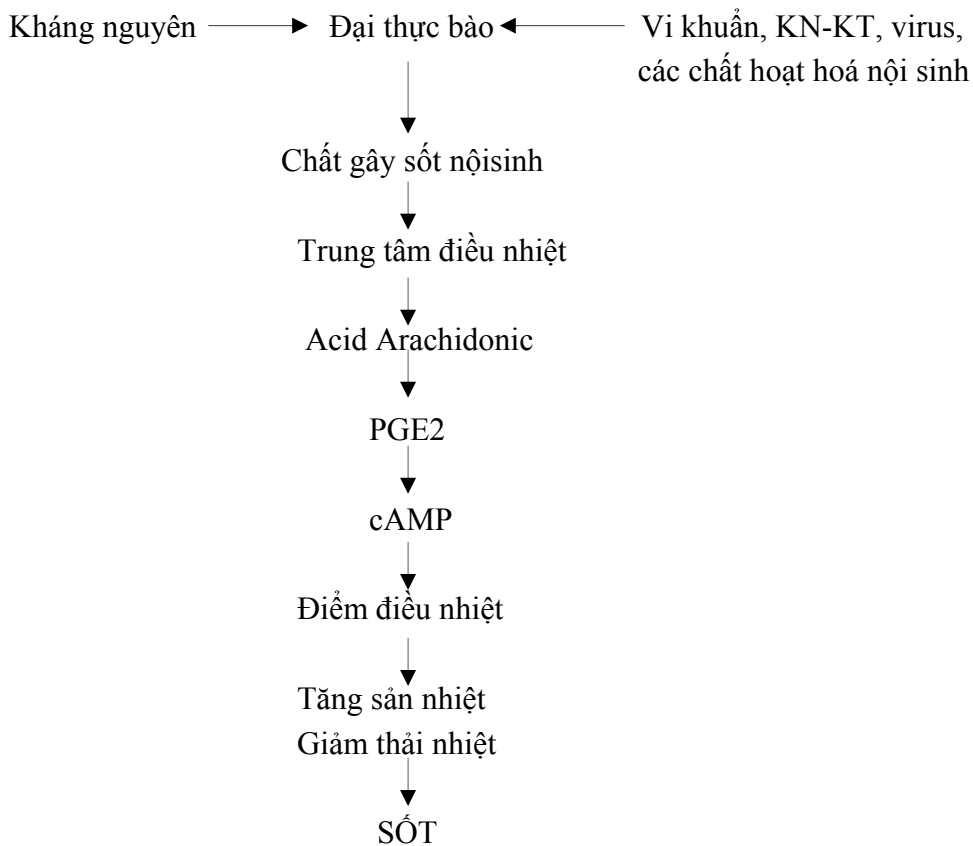
5. Cơ chế phát sinh cơn sốt

- Cơ chế tác động của chất gây sốt nội sinh : EP \rightarrow TTĐN \rightarrow thay đổi (thermoregulatory setpoint) điểm điều nhiệt \rightarrow tăng sản nhiệt, giảm thải nhiệt \rightarrow sốt.

Khi điểm điều nhiệt bị thay đổi, nhiệt độ của cơ thể trở thành lạnh, người bệnh có cảm giác lạnh, rùng mình, ớn lạnh, run, co mạch ngoại vi, thân nhiệt bắt đầu tăng, không vã mồ hôi cho đến khi sốt bắt đầu lui.

- Cơ chế làm thay đổi điểm điều nhiệt: các tác giả đều đề cập đến vai trò của các sản phẩm từ arachidonic acid, được tổng hợp từ các tế bào nội mạc của mạch máu khi các cytokine gây sốt gắn lên thụ thể trên bề mặt tế bào ở vùng dưới đồi. Ngày nay người ta cho rằng có một lượng lớn chất

gây sốt nội sinh từ các tế bào nội mạc (quan trọng nhất là PGE2 và các sản phẩm từ arachidonic khác) gây sự thay đổi hệ thống tín hiệu thứ hai là AMP vòng (cAMP), cAMP gây tăng điểm điều nhiệt.



Hình 10.2: Sơ đồ cơ chế phát sinh cơn sốt của Rosendoff

Có bằng chứng cho thấy có sự phóng thích CRF (Corticotropin Releasing Factor) khởi phát sự sản nhiệt dưới tác động của ít nhất một cytokin là IL-1.

Khi có sự thay đổi điểm điều nhiệt, các tín hiệu theo các dây thần kinh ly tâm, đặc biệt là các dây giao cảm đến các mạch máu ngoại vi gây co mạch, giảm sự thải nhiệt, đồng thời các tín hiệu truyền đến vỏ não làm thay đổi cách ứng xử như đắp chăn, mặc ấm ...

- Sốt đứng : (steady - state fever) khi thân nhiệt đã đạt đến nhiệt độ của điểm điều nhiệt mới, sẽ có sự giãn mạch, vã mồ hôi để thân nhiệt được cân bằng.

- Sự hạ sốt (defervescence) khi chất gây sốt nội sinh giảm tự nhiên hoặc

do thuốc hạ sốt, các neuron nhạy cảm với nóng sẽ trở về bình thường, điểm điều nhiệt bình thường, sốt lui và thân nhiệt bình thường trở lại.

6. Các rối loạn chuyển hóa trong sốt

- Rối loạn chuyển hóa năng lượng: Khi nhiệt độ gia tăng thì chuyển hóa năng lượng cũng gia tăng, sự tiêu thụ oxy cũng gia tăng (khi nhiệt độ tăng 1⁰C, chuyển hóa tăng 3,3%, tiêu thụ oxy tăng 13%).

- Rối loạn chuyển hóa glucid: Khi sốt có tăng chuyển hóa glucid, giảm dự trữ glycogen, tăng đường huyết, tăng lactic acid.

- Rối loạn chuyển hóa lipid: khi sốt kéo dài, dự trữ glycogen giảm, tăng sử dụng lipid, tăng thể ketone trong máu.

- Rối loạn chuyển hóa protid: gia tăng thoái hóa protein từ cơ, giảm tổng hợp protein, cân bằng nitơ âm. Chuyển hóa protid có thể tăng đến 30%.

- Tăng nhu cầu các vitamin, nhất là các vitamin thuộc nhóm B và C.

- Đang trong giai đoạn phát sốt thì có sự tăng các nội tiết tố như : Aldosterone và ADH làm giảm sự bài tiết nước tiểu. Khi sốt lui có sự tăng bài tiết nước tiểu, vã mồ hôi để tăng sự thải nhiệt.

7. Các rối loạn chức phận trong sốt

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

- Rối loạn tuần hoàn: nhịp tim tăng, thường thân nhiệt tăng 1⁰C thì tim tăng 10 nhịp. Khi bắt đầu sốt huyết áp tăng do co mạch ngoại vi, khi sốt giảm huyết áp giảm do giãn mạch.

- Rối loạn hô hấp : Khi sốt có sự tăng thông khí do nhu cầu oxy tăng

- Rối loạn tiêu hóa: thông thường có các biểu hiện như đắng miệng, chán ăn, khô niêm mạc môi miệng, giảm tiết dịch và nhu động của ống tiêu hóa gây ăn chậm tiêu, táo bón.

- Ngoài ra ở hệ nội tiết người ta thấy có sự tăng tiết ACTH, Cortisol. Đối với chức năng gan, có sự tăng chuyển hóa đến 30-40%.

8. Ý nghĩa sinh học của sốt

Sốt là một hiện tượng có lợi cho cơ thể.

- Hiện tượng sốt đã có từ hàng triệu năm. Các loài cá, bò sát, lưỡng thê đều có sốt, sốt là hiện tượng còn tồn tại trong quá trình tiến hóa nên là hiện tượng có lợi.

- Khi thân nhiệt tăng có tác dụng ức chế hoạt động của vi khuẩn và có thể tiêu diệt được vi khuẩn. Có nhiều bằng chứng cho thấy khả năng diệt khuẩn khi thân nhiệt tăng: liều chết trung bình của chuột cống trắng khi tiêm endotoxin tăng nếu gây tăng thân nhiệt bằng thuốc hoặc hóa chất. Làm thí nghiệm với loài kỳ đà sa mạc (Desert Iguana), khi cho chúng nhiễm *Aerobacter hydrophyla*, là một loại vi khuẩn gram (-); nếu cho chúng ở nhiệt độ 40-41⁰C thì đa số sống, nếu ở nhiệt độ thấp hơn thì đa số bị chết. Đây là một ứng dụng khi người ta biết rằng loài cá, bò sát và loài chim cũng có hiện tượng sốt, khi cần tăng thân nhiệt chúng chỉ cần tìm đến nơi có nhiệt độ cao; điều này giúp cho sự nghiên cứu hiện tượng sốt trở nên dễ dàng hơn. Người ta cũng có kết quả tương tự nếu thí nghiệm với loài bò sát *Diprosaurus dorsalis*.

- Khi có sốt, hệ đề kháng của cơ thể tăng do tăng hoạt động của hệ miễn dịch, tăng thực bào, tăng tổng hợp kháng thể ...

- Sốt làm giảm lượng sắt trong huyết thanh do có sự tăng thu sắt bởi hệ thống tế bào đơn nhân thực bào, giảm hấp thu sắt từ ruột khiến vi khuẩn không sinh sản được. Grigler và Kluger nghiên cứu trên loài bò sát, thấy rằng khi sốt, lượng sắt huyết thanh giảm, nếu đưa thêm sắt vào tỷ lệ tử vong sẽ cao.

Như vậy sốt là một hiện tượng có lợi cho cơ thể, cần dè dặt trong việc tìm cách làm hạ sốt nhanh chóng. Tuy nhiên cần thiết phải can thiệp đúng lúc trong một số trường hợp như thiếu máu cơ tim, phụ nữ có thai, có tiền căn động kinh, sốt quá cao trên 41⁰C.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Văn Đình Hoa. 2002. Miễn dịch-Sinh Lý Bệnh. Trang" 138-150. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Phạm Hoàng Phiệt .2004. Miễn dịch-Sinh Lý bệnh. Trang: 191-199. Nhà xuất bản Y học chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh.
3. Harrison's.1998. Principles of internal medicine. 14 th Edition, Volume.1. pp 74-83. International Edition.
4. Harrison's.2001. Principles of internal medicine. 15 th Edition, Volume.1. pp 102-110. International Edition.