

## Chương 11

# Viêm

### I. Đại cương.

#### 1. Khái niệm về viêm.

Viêm được xem là một phản ứng phức tạp của cơ thể khởi phát sau khi bị tổn thương gây chết hoặc không gây chết tế bào. Viêm có thể được khởi phát khi có sự hiện diện của tế bào chết của tác chủ, vi khuẩn hoặc tế bào chết của ký sinh trùng, song dù do bất cứ nguyên nhân nào, viêm cũng có các biểu hiện lâm sàng: sưng, nóng, đỏ, đau và kèm theo các rối loạn chức năng của cơ quan bị viêm.

Các triệu chứng viêm đã được mô tả từ hơn 200 năm trước công nguyên bởi Celcius bằng các từ rubor, calor, dolor, tumor.

Từ thế kỷ XVIII, phản ứng viêm đã được nghiên cứu, từ đó đến nay khái niệm về viêm cũng có nhiều thay đổi:

- Đứng trên góc độ lâm sàng, người ta thường coi viêm như là đáp ứng có hại cho cơ thể vì viêm gây đau, nóng sốt...

Nhưng đứng trên quan điểm sinh lý bệnh học, viêm là một đáp ứng bảo vệ nhằm đưa cơ thể trở lại tình trạng trước khi bị tổn thương để duy trì hằng định nội môi.

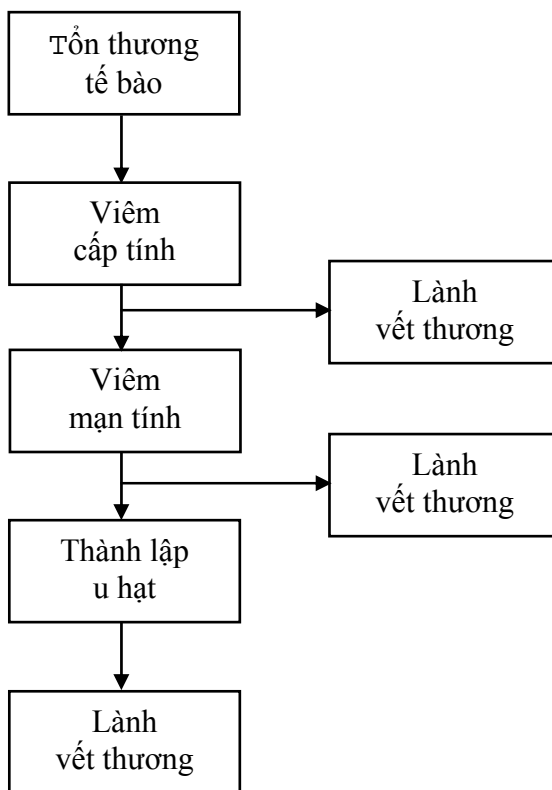
Tuy nhiên, cũng giống như miễn dịch, khi đáp ứng viêm không phù hợp hoặc có sự gia tăng quá mức, viêm sẽ trở thành có hại cho tác chủ như đau đớn, tổn thương mô lành, rối loạn các chức năng.

Virchow (thế kỷ XIX) đã cho rằng viêm là phản ứng cục bộ, nhưng hiện tại người ta cho rằng viêm là biểu hiện cục bộ của một phản ứng toàn thân.

- Ngày nay, với sự phát triển của miễn dịch học, người ta thấy có sự liên quan giữa hiện tượng viêm và quá trình miễn dịch, viêm giúp cho cơ thể nhận biết được các yếu tố xâm nhập nhờ vai trò của các đại thực bào trong việc trình diện KN.

Viêm được phân thành 2 loại: viêm cấp và viêm mạn.

Diễn tiến của quá trình viêm (inflammatory process): trình bày tóm tắt trong sơ đồ sau:



**Hình 11.1: Sơ đồ diễn tiến của quá trình viêm**

*2. Nguyên nhân gây viêm.*

- Nguyên nhân từ bên ngoài: vi khuẩn là tác nhân gây viêm thường thấy nhất, ngoài ra còn có các yếu tố gây viêm khác: vật lý, hóa học, cơ học, sinh học (viêm gây ra do đáp ứng miễn dịch: sự kết hợp kháng nguyên - kháng thể).

- Nguyên nhân từ bên trong: sự hoại tử tổ chức do nghẽn mạch, xuất huyết, viêm tắc động mạch, rối loạn thần kinh dinh dưỡng, miễn dịch (bệnh tự miễn).

**II. Viêm cấp.**

Trong viêm cấp, các rối loạn tuần hoàn xảy ra sớm nhất, sự co các tiểu động mạch xảy ra trong khoảng thời gian rất ngắn, sau đó là sự dẫn các tiểu động mạch và tăng tính thấm thành mạch do có sự co thắt tế bào nội mô tạo thành khoảng hở giữa các tế bào tạo điều kiện cho sự thoát mạch tế bào và các protein huyết tương. Chúng giữ 2 vai trò (1) kích thích và điều khiển quá trình viêm và (2) tác động qua lại với các thành phần

của đáp ứng MD.

Các tế bào gồm:

- BC trung tính, BC đơn nhân giữ vai trò thực bào.
- BC ái toan giữ vai trò kiềm chế phản ứng viêm.
- Các tế bào khác bao gồm BC ái kiềm có vai trò như tế bào mast (sẽ trình bày dưới đây), tiểu cầu giữ vai trò cầm máu.

Các tế bào và tiểu cầu thực hiện các chức năng với sự hỗ trợ của 3 hệ thống protein huyết tương (plasma protein system) đó là hệ thống bổ thể, hệ thống đông máu, hệ thống kinin.

- Hệ thống bổ thể chẳng những hoạt hóa, hỗ trợ viêm và MD, đồng thời giữ vai trò quan trọng trong phá hủy tế bào (vi khuẩn).

- Hệ thống đông máu giữ vai trò bao vây VK và tác động qua lại với tiểu cầu chống chảy máu.

- Hệ thống kinin giúp cho kiểm soát tính thấm thành mạch.

Globuline MD là thành phần thứ tư tham gia vào quá trình viêm.

Vai trò của các tế bào và các hệ thống sẽ được trình bày lồng ghép trong các phần trình bày dưới đây:

### *1. Vai trò của tế bào.*

Dưới tác động của các nguyên nhân gây viêm làm cho tế bào mast phóng hạt. Sự phóng hạt của tế bào mast có thể được kích thích bởi các tác nhân cơ học, vật lý (nhiệt độ, tia cực tím, tia xạ), hóa học (độc tố, các protease từ mô, các cationic protein, nọc độc của rắn, ong...) và do MD. Khi đó tế bào mast phóng thích:

- Các chất có sẵn bao gồm histamine, chất hóa hướng động BC trung tính, chất hóa hướng động BC ái toan, đồng thời cũng có sự phóng thích serotonine từ tiểu cầu. Histamine được xem là chất trung gian tự nhiên trong viêm (natural mediator of inflammation). Histamine và serotonine có tác động (1) gây co thắt cơ trơn của các mạch máu lớn, dẫn các tiểu động mạch, dẫn các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch làm tăng lượng máu đến mô (2) co thắt tế bào nội mô gây tăng tính thấm thành mạch. Do các chất hóa hướng động BC được thu hút đến nơi bị tổn thương. BC trung tính (BCTT) đến làm nhiệm vụ thực bào. BC ái toan (BCAT) giữ vai trò quan trọng nhất là điều hòa các chất trung gian được phóng thích từ tế bào mast vì nó có chức năng thoái biến các amine hoạt mạch (vasoactive amine) như histaminase bất hoạt histamine, arylsulphatase B có tác động bất hoạt các leukotriene (LT).

- Tế bào mast tổng hợp các leucotriene và prostaglandin (PG), LT có tác động tương tự như histamine. Có 4 loại PG (E, A, F, B) tùy theo cấu trúc, trong đó PG thuộc nhóm E nhất là E1, E2 gây tăng tính thấm thành mạch, co thắt cơ trơn và dẫn tiểu tĩnh mạch sau mao mạch. Nhưng cũng có vài loại PG ức chế viêm, làm giảm phóng thích histamine từ tế bào mast và giảm sự phóng thích các enzyme từ lysosome của BCTT.

## 2. Vai trò của hệ thống protein huyết tương (*plasma proteine systems*).

Hệ thống protein huyết tương bao gồm: hệ thống bổ thể, hệ thống đông máu, hệ thống kinin. Chúng có chung đặc điểm là ở dạng tiền enzyme và hoạt hóa theo kiểu dòng thác.

### 2.1. Hệ thống bổ thể (complement system)

Có ít nhất 10 loại protein, chiếm 10% proteine của huyết tương, chúng giữ vai trò quan trọng trong viêm. Hệ thống bổ thể có lẽ giữ vai trò quan trọng nhất trong viêm. Khi hoạt hóa theo đường cổ điển (có sự kết hợp KN-KT) hay theo đường tắt (hoạt hóa bởi chất sinh học như vi khuẩn, vi nấm, nội độc tố) chúng sẽ có vai trò: (1) diệt khuẩn nhờ các thành phần cuối của hệ thống bổ thể (2) gia tăng phản ứng viêm nhờ các sản phẩm phụ như C3a, C5a khi hoạt hóa từ C1 đến C5 bao gồm sự opsonine hóa, hóa hướng động BC (chemotatic factor), làm tế bào mast phóng hạt (anaphylatoxin: phản vệ tố).

Tác động phản vệ tố của C3a, C5a sẽ bị bất hoạt bởi carboxy - peptidase B là enzyme có sẵn tự nhiên trong huyết tương, nhưng không làm mất đi tác động hóa hướng động.

### 2.2. Hệ thống đông máu (clotting system)

Fibrin thoát ra khỏi lòng mạch do sự tăng tính thấm thành mạch tạo thành một mạng lưới để bắt giữ dịch viêm, vi khuẩn (VK) và các vật thể lạ. Như thế, hệ thống đông máu giữ 3 vai trò (1) ngăn sự phát tán của VK (2) giữ VK và vật lạ ở nơi mà hoạt động thực bào mạnh nhất (3) tạo thành bộ khung tạo điều kiện cho sự sửa chữa và lành vết thương.

Hệ thống đông máu có thể được hoạt hóa bởi nhiều chất từ nơi bị tổn thương và nhiễm khuẩn bao gồm collagen, protease, kallikrein, plasmin và nội độc tố của VK. Có hai chất fibrinopeptide có trọng lượng phân tử nhỏ được phóng thích từ fibrinogene khi fibrin được sản xuất nhất là fibrinopeptide B có tác động hóa hướng động đối với BC trung tính và tăng tính thấm thành mạch bởi sự gia tăng hiệu quả của bradykinin.

### 2.3. Hệ thống kinin (kinin system)

Là hệ thống proteine thứ ba tham gia vào phản ứng viêm. Kinin căn bản là bradykinin, nó có các tác động (1) dẫn mạch (2) cùng tác động với

PG gây đau (3) gây co thắt cơ trơn ngoài mạch máu (4) gây tăng tính thấm thành mạch do cùng tác động với PG nhóm E trong giai đoạn sau của quá trình viêm (5) tăng hóa hướng động. Sự hoạt hóa khi prekalliein chuyển thành kalliein dưới tác động của prekalliein activator là chất sinh ra trong quá trình hoạt hóa yếu tố XII (Hageman). Kalliein chuyển kininogene ( $\alpha_2$ globulin) thành bradykinin là một polypeptid có 9 acid amine. Bradykinin bị hủy hoại rất nhanh bởi kininase là enzyme có sẵn trong huyết tương và mô.

- Sự kiểm soát và tác động qua lại giữa các hệ thống protein huyết tương.

Như ở phần trên, ta thấy sự hoạt hóa các hệ thống protein tạo ra một số lượng lớn các chất có hoạt tính sinh học nhằm bảo vệ túc chủ chống lại sự nhiễm trùng. Có sự kiểm soát các quá trình này vì 2 lý do: (1) quá trình viêm rất quan trọng để bảo vệ và có nhiều cách để khởi phát nó (2) các chất có hoạt tính sinh học được tạo ra rất mạnh có thể gây tổn thương cho túc chủ do đó phải có nhiều cơ chế để bất hoạt và điều hòa nó.

Quá trình điều hòa và tác động qua lại rất phức tạp nên chỉ nêu lên để tham khảo. Sự kiểm soát có nhiều mức độ:

- Nhiều thành phần được hủy hoại bởi các enzyme trong huyết tương, ví dụ: C3a, C5a được hủy hoại bởi enzyme carboxypeptidase, LT và histamine được hủy hoại bởi các enzyme histaminase và aryl-sulfatase từ BCAT.

- Có nhiều chất để ức chế, bao gồm các chất đối kháng (antagonist) đối với histamine, kinin, bổ thể, kalliein, plasmin.

- Hầu hết các quá trình kiểm soát có tác động qua lại giữa các hệ thống.

Như vậy, khi có phản ứng viêm đã được khởi phát, có sự hoạt hóa các loại tế bào với sự hỗ trợ của 3 hệ thống protein huyết tương gây những biến đổi chủ yếu như sau:

### 3. Những biến đổi chủ yếu trong viêm cấp.

Trong phản ứng viêm cấp bao giờ cũng có 4 hiện tượng đồng thời tồn tại và liên quan chặt chẽ với nhau:

- Rối loạn tuần hoàn: Bao gồm rối loạn vận mạch (vascular reaction), thành lập dịch viêm (exudation of plasma), bạch cầu xuyên mạch (emigration of WBC), hiện tượng thực bào (phagocytosis).

- Rối loạn chuyển hóa.

- Tổn thương tổ chức.

- Tăng sinh tế bào.

### 3.1. Rối loạn tuần hoàn tại ổ viêm.

Là rối loạn xảy ra sớm nhất và dễ thấy nhất, có thể thực nghiệm trên màng chân ếch hoặc tai thỏ khi gây viêm. Rối loạn tuần hoàn gồm 4 giai đoạn:

#### 3.1.1. Rối loạn vận mạch:

- Phản ứng co mạch chớp nhoáng: phản ứng mạch máu xảy ra ngay từ lúc đầu có hiện tượng co các tiểu động mạch trong khoảng thời gian rất ngắn do hưng phấn thần kinh co mạch.

- Sau đó là xung huyết động mạch do dẫn các tiểu động mạch gây tăng áp lực vi tuần hoàn theo cơ chế thần kinh (phản xạ sợi trục) và thể dịch. Cơ chế thể dịch có sự tham gia của các hóa chất trung gian lên mạch máu, trong vài phút sau khi bị tổn thương, có sự dẫn mạch và tăng tính thấm là do có sự hiện diện của histamine. Histamine được phóng thích từ sự phóng hạt của tế bào mast và được coi là hóa chất tự nhiên trong viêm (natural mediator of inflammation). Nhưng histamine chỉ có tác dụng trong 30 phút đầu tiên, sau đó có sự xuất hiện của các chất gây dẫn mạch khác, đó là các sản phẩm phụ của bổ thể C3a, C5a, bradykinin và các sản phẩm từ acid arachidonic (các LT và PG) được tổng hợp từ tế bào mast.

- Nếu hiện tượng viêm tiếp tục thì có tình trạng dẫn các mao tĩnh mạch, đó là giai đoạn xung huyết tĩnh mạch do các dây thần kinh vận mạch bị tê liệt và do các tác dụng của các chất gây dẫn mạch.

- Sau cùng là tình trạng ứ máu, dòng máu lưu thông chậm do sự phối hợp của nhiều cơ chế gồm thần kinh cơ huyết quản bị tê liệt, tăng độ nhớt của máu, bạch cầu bám vào thành mạch gây tăng sự ma sát, phì đại của tế bào nội mô mạch máu. Ngoài ra khi dẫn mạch đồng thời có sự tăng tính thấm thành mạch, nước thoát ra ngoài sẽ chèn ép thành mạch máu. Sự ứ trệ tuần hoàn gây nhiều rối loạn chuyển hóa, rối loạn dinh dưỡng tại ổ viêm.

#### 3.1.2. Sự hình thành dịch viêm:

Tại ổ viêm có sự thoát nước huyết tương ra khỏi thành mạch và ứ đọng ở khoảng gian bào. Sự thành lập dịch viêm là do:

- Sự tăng áp lực thủy tĩnh do xung huyết và ứ máu, áp lực thủy tĩnh có thể tăng gấp 7 lần, đẩy nước ra khỏi thành mạch ở khoanh mao mạch và đoạn đầu các tiểu tĩnh mạch.

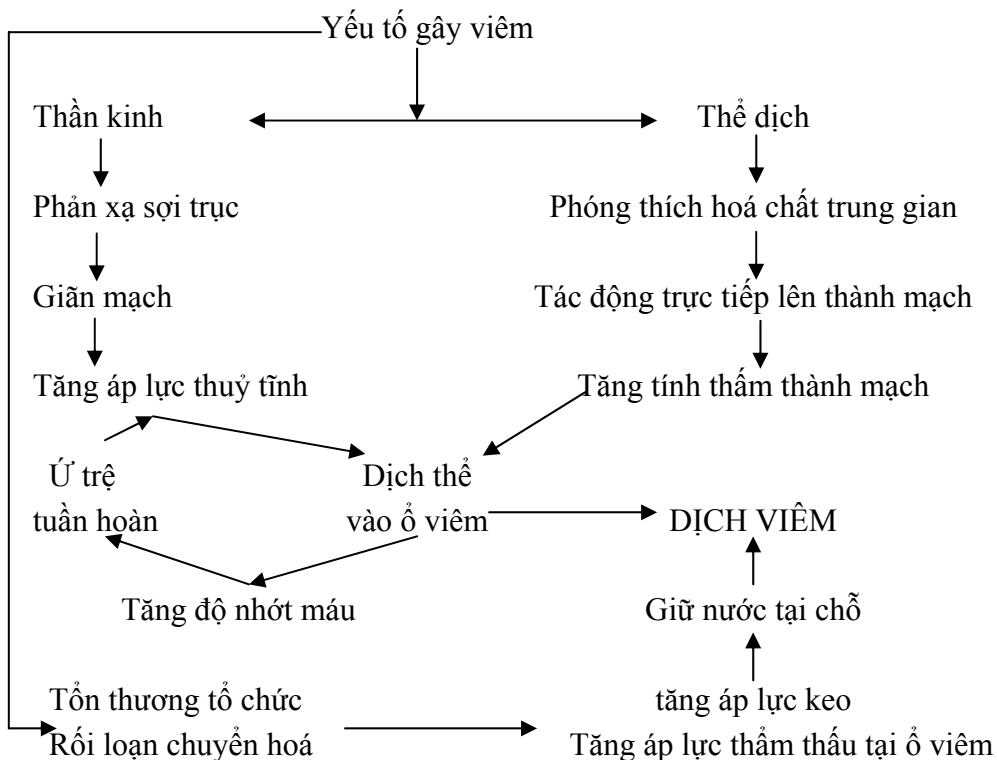
- Sự tăng tính thấm thành mạch máu bởi các yếu tố gây dẫn mạch và tăng tính thấm. Các chất gây tăng tính thấm thành mạch máu gồm:

- + Histamine (nhóm active amines)
- + Bradykinin (nhóm polypeptides) bradykinin có tác dụng co cơ trơn, tăng tính thấm thành mạch, tác động lên dây thần kinh cảm giác gây ra cảm giác đau.
- + Các prostaglandin E1, E2 (viết tắt PGE1, PGE2), Các leukotrien có bản chất là một phân tử lipid. Các leukotriene và prostaglandin có tăng tính thấm thành mạch mạnh là: PGE1, PGE2, LTC4, LTE4.
- + Các sản phẩm phụ của bổ thể như C3a, C5a.

3.1.3. Cơ chế của sự thoát huyết tương:

Các yếu tố gây dẫn mạch làm nở các nơi tiếp xúc giữa các tế bào nội mô tạo thành những khoảng trống, do tác dụng lên các thành phần co thắt của tế bào như actin, myosin, tropomyosin, alpha actinin, vinculin. Protein trong huyết tương thoát ra khỏi lòng mạch theo thứ tự trọng lượng phân tử từ nhỏ đến lớn là albumin, globulin, fibrinogen.

3.1.4. Thành phần của dịch viêm:



**Hình 11.2: Cơ chế hình thành dịch viêm**

Dịch viêm là loại dịch tiết (exudat). Trong dịch viêm có nhiều protein (> 25 mg/l; rivalta +), dịch viêm còn có nhiều bạch cầu trung tính

và đại thực bào. Như vậy dịch viêm có kháng thể, bạch cầu, fibrinogen nên có thể tạo thành hàng rào phòng thủ để bao vây và tiêu diệt yếu tố gây viêm. Dịch viêm có tác dụng phòng ngự, nhưng cũng có thể gây ra nhiều rối loạn như: đau, nếu dịch viêm quá nhiều gây chèn ép gây rối loạn chức năng của cơ quan khác, hoặc bạch cầu đến quá nhiều phóng thích các men tiêu đạm gây tổn thương tổ chức.

### 3.1.5. Bạch cầu xuyên mạch:

Là hiện tượng bạch cầu bám dính vào thành mạch và thoát ra khỏi lòng mạch ở vùng bị tổn thương.

Hiện tượng bạch cầu thoát ra khỏi lòng mạch đã được Conheim mô tả từ thế kỷ XIX khi quan sát trên thành ruột ếch. Hiện tượng bạch cầu vận động đến ổ viêm gọi là hiện tượng hóa hướng động (chemotaxis) đã được mô tả bởi Leber (1888), sau đó là Peiffer và Metchnikoff. Ngày nay hiện tượng hóa hướng động được nghiên cứu nhiều, có thể gây tổn thương cho tổ chức bình thường, cần phải tìm hãm bớt.

### 3.1.6. Các chất gây hóa hướng động:

Các chất hóa hướng động bao gồm: Các sản phẩm của vi khuẩn là N-formil-oligopeptid.

Các sản phẩm phụ của bổ thể C3a, C5a.

Phức hợp C5, C6, C7 đã hoạt hóa.

Kallicrein và plasminogen activator.

Fibrinopeptid (là sản phẩm thoái biến từ fibrin).

Prostaglandin, Leukotrien.

Các chất hóa hướng động đối với BCAT và BCTT từ tế bào mast.

Vài loại độc tố từ VK có tác động ức chế hóa hướng động như streptolysin từ liên cầu khuẩn.

Dưới tác dụng của chất gây hóa ứng động, tác nhân gây viêm, các kích thích từ sự thực bào lên màng tế bào (tế bào nội mô, bạch cầu, tế bào của mô liên kết), làm hoạt hóa phospholipase A2 liên kết trên màng tế bào gây phóng thích acid arachidonic. Từ đây acid arachidonic sẽ được chuyển hóa bởi lipooxygenase để tạo ra các leukotrien và cyclooxygenase để tạo ra các prostaglandin và thromboxane (TX).

Trên tế bào nội mô của mạch máu có những thụ thể hóa hướng động (chemotactic receptor) làm bạch cầu bám dễ dàng vào thành mạch. Ngày nay người ta biết bạch cầu bám vào thành mạch nhờ các chất gây bám dính. Dưới tác dụng của những cytokin như IL1, IL8, TNF lên trên tế bào nội mô thành mạch làm thay đổi sự điều hòa gien và biểu lộ những chất



gây bám dính gây ra hiện tượng bám rìa và xuyên mạch. Selectin, integrin là những phân tử bám dính giúp bạch cầu bám vào nội mô. Các phân tử bám dính rất quan trọng trong viêm, chính nhờ chúng mà bạch cầu di chuyển bằng giả túc (do hiện tượng co thắt xảy ra trong tế bào nhờ sợi actin ở vùng phụ cận của thụ thể hóa hướng động) bám vào thành mạch, vận động thoát ra khỏi lòng mạch đến ổ viêm. Trong một số trường hợp bệnh lý, cơ thể không sản xuất được những phân tử này thì bạch cầu không thoát ra khỏi lòng mạch để đến ổ viêm được. Hiện tại người ta nghiên cứu thuốc chống viêm dựa vào cơ chế chống lại các phân tử bám dính.

### 3.1.7. Hiện tượng thực bào:

Là hiện tượng mà các tế bào thực bào nuốt, tiêu hủy các sinh vật, các tế bào, các thể vật chất khác. Hiện tượng thực bào đã được mô tả bởi Elie Metchnikoff (1845 - 1916), một nhà sinh vật học người Nga đã quan sát hiện tượng thực bào có ở sinh vật đơn bào, sau đó ông nghiên cứu về sự thực bào của bạch cầu trên con người.

- Đối tượng bị thực bào: Vi khuẩn, các mảnh tế bào, các tế bào của tổ chức bị chết, các phần tử lạ.

- Tế bào thực bào:

+ Bạch cầu trung tính lưu hành trong máu độ 12 giờ, vào mô sống được vài ngày, khả năng chịu đựng tình trạng nhiễm toan tại ổ viêm kém.

+ Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào (Monocyte và Macrophage), BC đơn nhân có nguồn gốc từ tủy xương sau khi trưởng thành, lưu hành trong máu 1 đến 2 ngày sau vào mô, biệt hóa thành đại thực bào (ĐTĐ), ở mô nó có thể sinh sản. BC đơn nhân và đại thực bào có khả năng loại bỏ có hiệu quả các vật lạ, chịu được pH thấp tại ổ viêm, ĐTĐ có khả năng hợp lại tạo thành những tế bào lớn hơn (tế bào khổng lồ) để có thể thực bào các đối tượng lớn.

ĐTĐ còn tiết ra GM-CSF kích thích tăng sinh BCTT và BCĐN ở tủy xương và tiết ra chất kích thích sự tái sinh tế bào giúp cho sự làm lành vết thương.

+ Bạch cầu ái toan không có lysozyme và phagocytine như BC trung tính, nhưng hạt của BC ái toan có chứa một protein gọi là EBP (Eosinophilic Basic Protein) rất độc đối với ký sinh trùng, đây là loại protein có tác động làm mòn lớp màng ngoài của ký sinh trùng như Shistosoma và cả với tế bào ký chủ như tế bào thượng bì phế quản. BCAT không thể thực bào ký sinh trùng vì đa số chúng là những sinh vật đa bào.

BCAT còn có tác động điều hòa và kiểm soát quá trình viêm đã được đề cập ở phần trên.

- Môi trường thực bào: Sự thực bào sẽ tối ưu trong các điều kiện nhiệt độ từ 37 - 39<sup>0</sup>C, pH trung tính, opsonin hóa.

- Các giai đoạn của sự thực bào: Các chất hóa hướng động (chủ yếu là N-formil oligopeptid, C3a, C5a, LTB4) được phóng thích liên tục ở nơi có sự xâm nhập của vi khuẩn tạo một khuynh độ về nồng độ giúp cho bạch cầu trung tính nhận biết và tiến đến vị trí viêm. Khi đến ổ viêm các bạch cầu phải tiếp cận được đối tượng thực bào, sau đó là sự thực bào.

Sau khi sự thực bào đã được thực hiện, có sự tiêu hủy đối tượng thực bào nhờ các enzyme chứa trong các hạt như: lysozyme làm tan màng vi khuẩn, hydrolase để thoái hóa các chất bị thực bào, neutral protease (cathepsin G, elastase) gây tổn thương mô bị viêm, myeloperoxydase diệt khuẩn phụ thuộc oxy, cobalamin binding protein kết hợp với các thành phần giống cobalamin của vi khuẩn, apolactoferrin kết hợp với sắt tự do, collagenase phá hủy mô liên kết. Sự phóng thích enzyme có thể xảy ra bên trong tế bào bằng cách đổ vào túi thực bào (phago-cytosome), đối với các vật thể to thì có sự phóng thích enzyme ra môi trường ngoại bào. Ngoài ra sự diệt khuẩn còn nhờ ở các sản phẩm độc của oxy như H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, O<sub>2</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>.

Thông thường đối tượng thực bào bị tiêu hủy, đối với các loại VK có độc lực cao sẽ làm chết tế bào thực bào, đối với các chất trơ (ví dụ: bụi silic) sẽ tồn tại bên trong tế bào thực bào. Một vài loại VK như Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae, Salmonella typhi... có thể sống sót và phát triển bên trong ĐTB, chúng ngủ hoặc sinh sản trong các túi thực bào (phagolysosom), điều này cản trở sự giúp đỡ của hệ thống miễn dịch.

### 3.2. Rối loạn chuyển hóa và tổn thương tổ chức.

#### 3.2.1. Rối loạn chuyển hóa:

Tại ổ viêm nhu cầu oxy tăng, nhưng do rối loạn tuần hoàn khiến cho sự cung cấp oxy không đủ, gây ra chuyển hóa kỵ khí. Tại ổ viêm có nhiều rối loạn chuyển hóa protid, lipid, glucid:

+ Rối loạn chuyển hóa glucid: Chuyển hóa kỵ khí gây tăng acid lactic làm giảm pH tại ổ viêm.

+ Rối loạn chuyển hóa lipid: Do rối loạn chuyển hóa glucid kéo theo rối loạn chuyển hóa lipid, tại ổ viêm có sự ứ đọng nhiều sản phẩm acid: các acid béo, thể ketone.

+ Rối loạn chuyển hóa protid: Chuyển hóa protid không hoàn toàn; tại ổ viêm ứ đọng nhiều sản phẩm dở dang của protid như acid amine, polypeptid (một phần do VK và các tế bào bị tổn thương phóng thích).

### 3.2.2. Tổn thương tổ chức:

Tổn thương nguyên phát do yếu tố gây viêm tác động

Tổn thương thứ phát là do các rối loạn chuyển hóa và do bạch cầu tại ổ viêm. Bình thường các mô được che chở bởi enzyme antiprotease (alpha-1-microglobuline, alpha-1-antitrypsine), trong viêm antiprotease bị bất hoạt bởi hypochlorous acid (HOCl) do đó khi bạch cầu phóng thích các enzyme sẽ gây tổn thương mô lành.

Trong cơ chế diệt khuẩn của bạch cầu có sự sản xuất ra hypochlorous acid, do tác động của myeloperoxydase và anion chloride  $Cl^- + H_2O_2 \rightarrow HOCl$ , HOCl có tính diệt khuẩn và gây tổn thương mô, hoạt hóa các enzyme collagenase, elastase gây tổn thương mô liên kết.

### 3.2.3. Tăng sinh tế bào.

Tùy theo từng giai đoạn của quá trình viêm mà sự tăng sinh và loại tế bào tăng sinh có khác nhau. Trong giai đoạn đầu có sự tăng sinh bạch cầu. Về sau có sự tăng sinh tế bào nội mô, tế bào huyết quản, tế bào thuộc hệ thống tế bào đơn nhân thực bào. Ở giai đoạn thành lập mô hạt, có sự tăng sinh sợi bào, tế bào huyết quản, sợi collagene, sợi fibrine, sau cùng tổ chức hạt biến thành tổ chức xơ.

### 3.2.4. Biểu hiện tại chỗ của viêm

Tại ổ viêm người ta thấy:

- Nhiễm toan: Do sự ứ đọng acid lactic, thể ketone pH từ 6,5 - 5,5.
  - Phù nề hay sưng: Do sự tăng tính thấm thành mạch máu và sự tích tụ dịch viêm.
  - Đỏ: Do xung huyết, ứ trệ tuần hoàn.
  - Nóng: Do tăng tuần hoàn và tăng chuyển hóa.
  - Đau: Do phù nề, dịch viêm chèn ép vào các mạch đoạn thần kinh.
- Do các hóa chất trung gian như prostaglandin, bradykinin tác động trực tiếp lên dây thần kinh cảm giác hoặc do nhiễm toan.

### 3.2.5. Biểu hiện toàn thân của viêm cấp

Biểu hiện toàn thân bao gồm sốt, tăng bạch cầu, tăng proteine huyết lưu hành:

- Sốt là do sự tổng hợp chất gây sốt nội sinh từ BCTT và ĐTB, chất này giống IL-1 (EP/IL-1), tác động lên trung tâm điều nhiệt ở vùng dưới đồi gây sốt.

- Tăng BC với công thức BC chuyển trái. Sự gia tăng BC là do tác động của C3a và các chất kích thích sinh BC ở tủy xương (CSF: colony-stimulating factor) sản xuất bởi các tế bào thực bào.

- Gia tăng lượng protein huyết tương đa số được sản xuất từ gan bao gồm: fibrinogen, C-reactive protein, haptoglobin,  $\alpha$ -1 antitrypsin, và ceruloplasmin. Sự gia tăng protein huyết tương cùng với sự kết thành cuộn của HC làm tăng tốc độ lắng máu (ESR: erythrocyte sedimentation rate).

### III. Viêm mạn

Một cách phiến diện, người ta chỉ phân biệt viêm cấp hay mạn tùy thuộc vào thời gian kéo dài, có nghĩa là viêm mạn khi nào viêm kéo dài trên 2 tuần mà không cần xem xét nguyên nhân. Ta có thể phân biệt 2 trường hợp:

(1) Viêm mạn theo sau viêm cấp do đáp ứng viêm không thành công, ví dụ còn tồn tại VK hay dị vật trong vết thương làm cho phản ứng viêm kéo dài.

(2) Viêm mạn có thể khởi phát ngay từ đầu ví dụ đối với vài loại VK có vỏ lipid dày khiến các tế bào thực bào khó tiêu hủy chúng, chúng có thể tồn tại và tiếp tục kích thích phản ứng viêm như lao, phong, giang mai. Có những trường hợp viêm mạn do có kích thích kéo dài bởi hóa chất hoặc tác nhân vật lý như hít bụi, chỉ khâu...

Đặc điểm của viêm mạn là sự thâm nhiễm (infiltration) ĐTB và tế bào lympho. Khi ĐTB không có khả năng bảo vệ tức chủ chống lại sự tổn thương mô, cơ thể sẽ tạo thành vòng vây cô lập nơi bị nhiễm, lúc đó có sự thành lập u hạt. U hạt bắt đầu khi ĐTB biệt hóa thành tế bào dạng biểu mô (epitheloid cell), là các tế bào không có khả năng thực bào nhưng có thể bắt giữ các mảnh nhỏ.

Các ĐTB khác hợp lại thành các tế bào khổng lồ (giant cell), khiến chúng có khả năng thực bào những mảnh to hơn. Bản thân u hạt được bao bọc bởi mô sợi (sợi collagen), giữa u hạt có thể hóa hyalin hoặc tích tụ chất vôi (calcium carbonate, calcium phosphate).

### IV. Mối liên quan giữa ổ viêm và toàn thân

Từ đầu thế kỷ, các tác giả nghiên cứu quá trình viêm, mỗi tác giả có một quan điểm khác nhau tùy theo khía cạnh mà tác giả đó nghiên cứu, có người cho rằng phản ứng viêm là một phản ứng tế bào cục bộ (Virchow) hoặc có quan niệm cho rằng đây là một phản ứng huyết quản (Conheim).

Nhưng ngày nay, viêm là biểu hiện cục bộ của một phản ứng toàn thân mà tính chất, cường độ, diễn biến, kết thúc chịu ảnh hưởng của toàn thân. Ngược lại viêm cũng gây nhiều biến động cho hoạt động của cơ thể.

### 1. Ảnh hưởng của toàn thân đối với phản ứng viêm

Tùy thuộc vào ảnh hưởng của hệ thần kinh, nội tiết, hệ thống tế bào đơn nhân thực bào.

- Thần kinh: Hệ thần kinh có ảnh hưởng đến diễn biến của viêm, nếu hệ thần kinh bị ức chế phản ứng viêm yếu, bạch cầu không tăng cao sự thực bào kém. Ví dụ: tuổi già, khi dùng thuốc ngủ, hệ thần kinh bị ức chế bởi độc tố của vi khuẩn như trong bệnh thương hàn, những động vật mất não phản ứng viêm đều yếu.

- Nội tiết: Từ năm 1940 Menkin đã nhận thấy chất chiết xuất từ tuyến thượng thận gây giảm sự tăng tính thấm thành mạch trong viêm. Ngày nay người ta biết rằng, trong viêm có sự tăng tiết cortisone từ tuyến thượng thận, và được coi như là hiện tượng ức chế phản hồi.

Ngày nay, người ta biết dùng corticoid và các thuốc kháng viêm không steroid, để làm giảm bớt hiện tượng viêm khi cần thiết. Cơ chế kháng viêm đã được biết khá rõ:

+ Corticoid: Chống với phospho-lipase A2, làm giảm các yếu tố gây tăng tính thấm và hóa ứng động (PG, LT, TX), đối với bạch cầu trung tính gây giảm chức năng, giảm biệt hóa, giảm di chuyển, giảm bám dính vào tế bào nội mô, giảm hóa ứng động, giảm sản xuất ra các superoxide. Corticoid còn ức chế tế bào B, tế bào T, ức chế sự thành lập mô sẹo, mô liên kết.

+ Thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs): Chỉ tác dụng lên bạch cầu trung tính và chỉ ở giai đoạn ức chế cyclooxyase từ đó ức chế tổng hợp PG và TX.

- Hệ thống tế bào đơn nhân thực bào của cơ thể, tức là hệ thống các tế bào thực bào, nếu hệ thống này mạnh thì yếu tố gây viêm sớm tiêu diệt và không thể lan tràn trên toàn cơ thể.

### 2. Ảnh hưởng của phản ứng viêm đối với toàn thân

Nếu phản ứng viêm trở thành quá mức sẽ gây nhiều rối loạn cho cơ thể.

Viêm gây hoại tử tổ chức có thể tạo điều kiện cho yếu tố gây bệnh khác xâm nhập. Ví dụ: Trong bệnh lao phổi, sự hủy hoại tổ chức có thể tạo thành hang lao, tạo điều kiện cho vi nấm phát triển (Aspergillose).

Dịch viêm có thể gây chèn ép như tràn dịch màng tim màng phổi, gây giả mạc như bệnh bạch hầu.

Viêm kéo dài gây rối loạn chuyển hoá, rối loạn chức năng cơ quan, gây sốt, sụt cân... Đặc biệt có thể để lại di chứng dày dính, sẹo xơ làm ảnh hưởng đến hoạt động chức năng cơ quan và ảnh hưởng về mặt thẩm mỹ.

Quá nhiều bạch cầu đến sẽ gây tổn thương mô lành như trong viêm cầu thận cấp, viêm khớp dạng thấp. Do đó, trong điều trị phải theo dõi, tiêu diệt yếu tố gây viêm và phải làm giảm bớt phản ứng viêm khi cần thiết.

### V. Ý nghĩa sinh học của viêm

Trong tiến hóa chủng loài, những sinh vật đơn bào lấy hiện tượng thực bào hay ẩm bào làm chức năng tiêu hóa và tiêu diệt yếu tố có hại. Trong tiến hóa có sự biệt hóa tế bào, bên cạnh hệ thống các tế bào thực bào, có hệ thống các tế bào có thẩm quyền miễn dịch để chống lại và tiêu diệt yếu tố có hại hữu hiệu hơn, ở các động vật càng tiến hóa thì hệ thống bảo vệ càng phức tạp. Phản ứng viêm nói chung là phương tiện để bảo vệ cơ thể khi yếu tố có hại xuất hiện, tuy nhiên khi phản ứng viêm xảy ra quá mức cũng gây nhiều biến loạn cho cơ thể, do đó người thầy thuốc phải tăng cường sức đề kháng, tiêu diệt yếu tố gây viêm, đồng thời phải theo dõi để giải quyết kịp thời những biến chứng có hại có thể xảy đến trong quá trình viêm.

## Một số thí nghiệm minh họa quá trình viêm

### 1. Thí nghiệm viêm da do nhiệt

Sử dụng thỏ, dùng dây cố định thỏ lên bàn gỗ. Dùng kéo cắt lông thật sát trên toàn vùng da bụng thỏ. Gây viêm da bụng thỏ bằng cách áp chai nước nóng 60°C vào một bên bụng. Sau 5 phút, tiêm 2ml dung dịch xanh trypan 1% vào tĩnh mạch tai thỏ. Tiếp tục áp chai nước nóng vào bụng thỏ thêm 10 phút nữa.

Quan sát vùng bụng thỏ vừa áp nước nóng, mô tả màu sắc, sự phù nề, nhiệt độ, so sánh với bên bụng lạnh.

Mô tả trình tự xuất hiện các biểu hiện trên da bụng thỏ và giải thích tại sao có những hiện tượng đó.

Kết quả quan sát được.....  
 .....  
 .....

- Hiện tượng đỏ trong viêm.....
- Hiện tượng nề trong viêm.....
- Sự xuất hiện của xanh trypan.....
- Sự thay đổi của nhiệt độ.....

**2. Thí nghiệm gây viêm mạc treo ruột**

Sử dụng ếch, dùng kim phá tuỷ phá bỏ tuỷ sống của một con ếch rồi cố định lên bàn mổ theo tư thế sấp nhờ các đinh ghim ở các bàn chân. Đặt bụng ếch sát với phía trái của lỗ vuông ở giữa bàn mổ ếch.

Dùng kéo, mổ một đường thẳng dài khoảng 2cm, đường này nằm ở ranh giới giữa vùng xám và vùng trắng của da bụng bên phải con ếch và nằm lui về phía chân sau.

Dùng pince kéo màng treo ruột non ra ngoài và trải trên lỗ hồng bàn mổ. Tránh trải căng xiên vì có thể làm nghẽn tuần hoàn. Dùng đinh ghim cố định màng treo ruột rồi đem quan sát dưới kính hiển vi.

Sử dụng vật kính 10 để xem tuần hoàn trong các mạch máu lớn rồi chuyển nhanh sang vi trường có nhiều mao mạch ( mao mạch là nơi các tế bào máu di chuyển theo hàng một, dưới vật kính 10 ta thấy mao mạch là một ống nhỏ, sáng và không có màu hồng).

- Sau cùng sử dụng vật kính 40 để xem hiện tượng bạch cầu xuyên mạch
- Kết quả quan sát được.....
- .....

- Tác nhân gây viêm ở đây là gì?.....
- Tại sao có hiện tượng ứ máu tại ổ viêm?.....

**3. Quan sát tiêu bản thực bào**

Lấy máu tĩnh mạch trên cánh của một con gà khoẻ mạnh, đem ly tâm thu lấy cặn hồng cầu pha thành huyền dịch trong nước muối sinh lý.

Tiêm huyền dịch hồng cầu vừa pha vào ổ bụng chuột nhắt rồi cứ cách đều mỗi 2 giờ, 2 giờ 30 phút, 3 giờ... lấy nước ở ổ bụng chuột ra, phết lên lam kính, đem nhuộm bằng giemsa xong quan sát dưới kính hiển vi quang học. Tế bào thực bào ở đây là các đại thực bào trong ổ bụng chuột, còn đối tượng thực bào là các hồng cầu gà có nhân.

- Quan sát các giai đoạn thực bào: tiếp cận, vây bắt, tiêu hoá.
- Vẽ và trình bày lại những gì quan sát được.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Triệu An, Jean Claude Homberg. 2001. Miễn dịch học. Trang 23-39. Nhà xuất bản Y học.
2. Đỗ Đại Hải, Phạm Hoàng Phiệt .2004. Viêm. Trong: Miễn dịch-Sinh Lý bệnh (Phạm Hoàng Phiệt, chủ biên). Trang 176-188. Nhà xuất bản Y học chi nhánh thành phố Hồ Chí Minh.
3. Roitt Ivan, Brostoff Jonathan, Male David. 1998. Immunology, Fifth Edition. pp 61-69. Mosby.
4. Revillard Jean-Pierre.1998. Immunologie, Third Edition. pp 187-195. De Boeck Universite.