

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

BÀI GIẢNG
HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU
SAU ĐẠI HỌC



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

Bài giảng
HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU
SAU ĐẠI HỌC

(Tái bản lần thứ nhất có sửa chữa và bổ sung)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2006

Chủ biên:

GS. TSKH. ĐỖ TRUNG PHẤN

Tham gia biên soạn:

TS. BÙI THỊ MAI AN

PGS. TS. NGUYỄN THỊ MINH AN

ThS. PHẠM TUẤN DƯƠNG

TS. TRƯƠNG CÔNG DUẤN

PGS. TS. LÊ VĂN KHANG

ThS. BẠCH QUỐC KHÁNH

TS. NGUYỄN THỊ LAN

TS. NGUYỄN THỊ QUỲNH NGA

TS. NGUYỄN THỊ NỮ

GS. TSKH. ĐỖ TRUNG PHẤN

PGS. TS. THÁI QUÝ

TS. NGUYỄN HÀ THANH

BS CKII. ĐỖ MẠNH TUẤN

BS. NGUYỄN CHÍ TUYẾN

PGS. TS. NGUYỄN ANH TRÍ

PGS. TS. CUNG THỊ TÝ

TS. PHẠM QUANG VINH

LỜI NÓI ĐẦU

Để đáp ứng yêu cầu học tập cho các đối tượng đào tạo sau đại học về Huyết học - Truyền máu, Bộ môn Huyết học - Truyền máu biên soạn cuốn "***Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học***", nhằm cung cấp cho các học viên chuyên khoa Huyết học - Truyền máu những kiến thức cơ bản và các vấn đề mới hiện đại trong lĩnh vực Huyết học - Truyền máu.

Nội dung được sắp xếp thành bốn phần:

- Phần I: Những vấn đề cơ bản và hiện đại về Huyết học - Truyền máu - Miễn dịch huyết học - Truyền máu - Di truyền tế bào và phân tử.
- Phần II: Các bệnh máu thường gặp. Mỗi bệnh đều được mô tả bốn phần chính: Bệnh sinh học, chẩn đoán, phân loại, điều trị.
- Phần III: Đông cầm máu. Phần này mô tả cấu trúc chức năng tiểu cầu, cơ chế đông máu huyết tương, các rối loạn chính về đông cầm máu.
- Phần IV: Truyền máu, bao gồm các vấn đề: người cho máu, kháng nguyên tế bào máu, bệnh nhiễm trùng truyền qua đường truyền máu, bạch cầu và an toàn truyền máu, sản xuất chế phẩm máu, bảo quản và phân phối máu, truyền máu tại bệnh viện. Truyền máu tự thân. Các vấn đề trên đều được trình bày theo hướng *truyền máu hiện đại*.

Cuốn Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học tái bản lần này, các tác giả có sửa chữa và bổ sung để cập nhật các kiến thức mới, tuy nhiên trong quá trình biên soạn vẫn không thể tránh khỏi những thiếu sót. Rất mong được bạn đọc góp ý.

Xin trân trọng cảm ơn.

T/M các tác giả

Chủ biên

GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn

GIỚI THIỆU MÔN HỌC HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

1. NỘI DUNG MÔN HỌC HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

Môn học Huyết học - Truyền máu vừa là môn cơ sở vừa là môn lâm sàng, gồm hai phần: Huyết học và Truyền máu như tên gọi Huyết học - Truyền máu. Hai phần này gắn bó và liên hệ chặt chẽ với nhau như anh em trong một nhà, đó là “Máu”.

1.1. Phần huyết học gồm hai bộ phận

- Bộ phận xét nghiệm cận lâm sàng, bao gồm hệ thống các phòng xét nghiệm về tế bào học, đông máu, miễn dịch tế bào, di truyền tế bào... làm nhiệm vụ chẩn đoán bệnh về máu, về tạo máu.

- Bộ phận thứ hai là khoa lâm sàng các bệnh máu, làm nhiệm vụ trực tiếp chăm sóc và điều trị các bệnh nhân bị bệnh về máu (sơ đồ 1).

Máu đóng vai trò cực kỳ quan trọng cho sự sống bởi chúng có các chức năng sau đây:

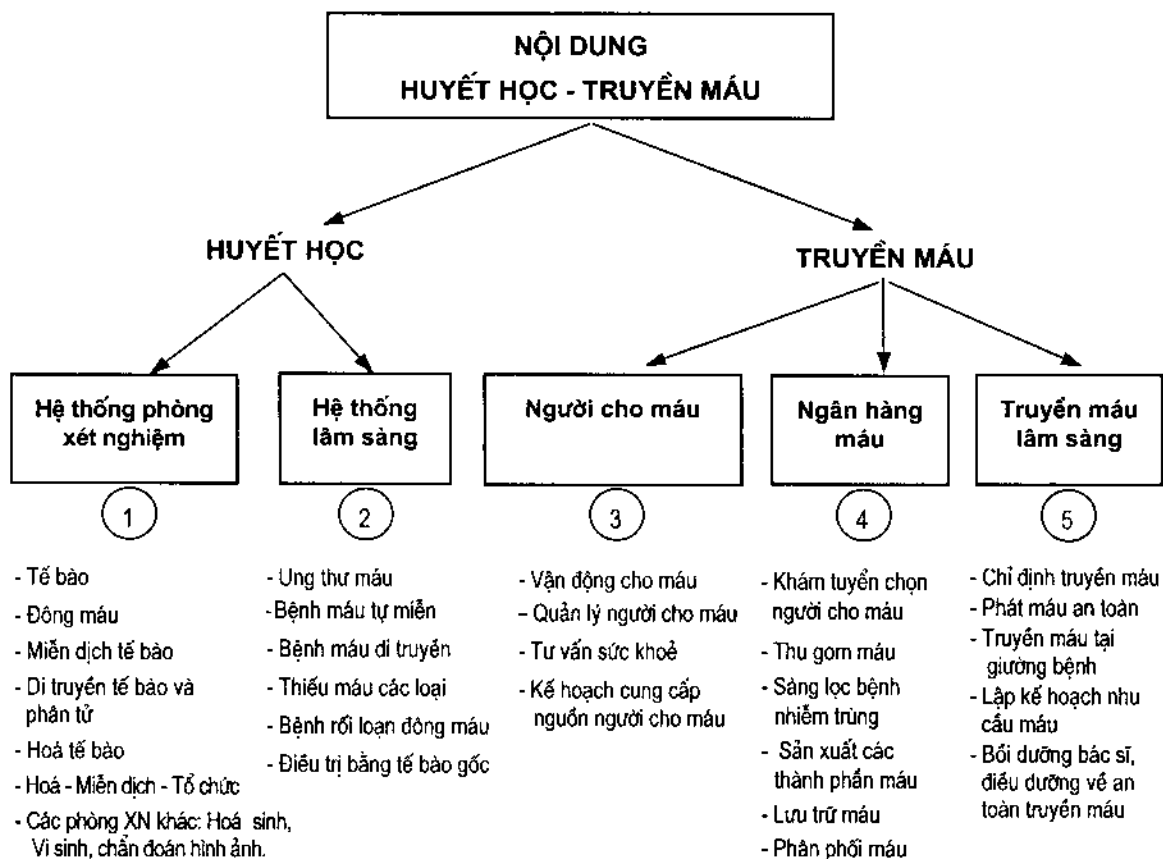
+ Cung cấp oxy cho hô hấp tế bào, tạo năng lượng cho mọi hoạt động của cơ thể.

+ Cung cấp protein và các chất dinh dưỡng khác như đường, mỡ, muối khoáng, các nội tiết tố v.v. để kiến tạo tổ chức và phát triển cơ thể.

+ Duy trì áp lực máu dưới hình thức tuần hoàn và dự trữ để điều hoà hoạt động của tim, phổi, thận, gan...

+ Làm nhiệm vụ thải độc (qua phổi, thận, tiêu hoá) và khử độc (qua gan).

Do vậy khi thiếu máu sẽ gây nhiều rối loạn cho toàn bộ cơ thể.



Sơ đồ 1. Nội dung ngành Huyết học - Truyền máu

Tổ chức này thống nhất từ trung ương tới địa phương (tuyến huyện)

1.2. Phần truyền máu: Phần này gồm ba bộ phận chính đó là người cho máu, ngân hàng máu và truyền máu lâm sàng (sơ đồ 1).

1.2.1. Người cho máu an toàn: Vận động cho máu tình nguyện

- Tuyên truyền tính nhân đạo
- Tuyên truyền tính an toàn của truyền máu
- Vận động được nhiều người cho máu và cho máu an toàn, cho máu nhắc lại.
- Tư vấn sức khoẻ cho người cho máu.

1.2.2. Ngân hàng máu

- Khám tuyển chọn người cho máu
- Thu gom máu: tại trung tâm, ngoài trung tâm (điểm cố định và lưu động).
- Sàng lọc bằng huyết thanh 5 bệnh nhiễm trùng: HIV, HCV, HBV, giang mai, sốt rét.

- Tách các thành phần máu:
- + Khối hồng cầu nghèo bạch cầu
- + Khối tiểu cầu
- + Huyết tương tươi đông lạnh
- + Tủa lạnh yếu tố VIII + Sợi huyết
- + Tách các thành phần huyết tương: albumin, γ globulin.
- Tiến hành bảo quản. Phân phối cho các bệnh viện.

1.2.3. Truyền máu lâm sàng

Bộ phận này có trách nhiệm lập kế hoạch nhu cầu máu của các bệnh viện, đào tạo cán bộ kỹ thuật viên, sử dụng máu hợp lý, làm phản ứng chéo trước truyền máu, theo dõi các hậu quả của truyền máu và xử lý kịp thời các tai biến. Luôn quan hệ với ngân hàng máu để bảo đảm thực hiện đúng kế hoạch về truyền máu của bệnh viện.

2. CÁC TIẾN BỘ VỀ HUYẾT HỌC VÀ TRUYỀN MÁU

2.1. Huyết học

2.1.1. Các tiến bộ về chẩn đoán huyết học

a. Xác định về số lượng và hình thái tế bào máu

- Nhận dạng qua kính hiển vi nhờ nhuộm Giemsa.
- Nhận dạng và đếm số lượng tế bào máu qua máy tự động.
- Nhận dạng qua kính hiển vi điện tử.

b. Xác định các dấu ấn màng tế bào máu:

- Tế bào gốc CD₃₄
- Tế bào định hướng tuỷ: CD₃₄+, CD₃₃+, CD₁₃+
- Tế bào định hướng lympho: CD₃₄+, CD₇+, CD₁₀+,
- Tế bào đầu dòng:
- + Hồng cầu: CD₈₁+, glycophorin.
- + Tiểu cầu: CD₆₁+
- + Bạch cầu hạt/mono: CD₃₃, CD₁₃, CD₁₁, CD₁₄, CD₁₅
- T lympho: CD₃, CD₄, CD₈
- B lympho: CD₁₀, CD₁₉, CD₂₀
- NK: CD_{16/56}

c. Xác định qua hoá tế bào

- Peroxydase : Tế bào dòng tuỷ

- PAS : Tế bào dòng lympho
- Esterase không đặc hiệu: Tế bào mono

d. Xác định qua hoá miễn dịch tổ chức

- Sinh thiết tổ chức tạo máu
- Nhuộm hoá miễn dịch tổ chức: Anti T, B lympho

e. Xác định qua biến đổi di truyền

- Biến đổi nhiễm sắc thể (NST): CML có Ph- 1⁺, APL có chuyển đoạn t (15,17)
- Biến đổi HST: Bệnh Thalassemia.

f. Xác định qua biến đổi phân tử

Dùng kỹ thuật PCR xác định rối loạn trình tự của cấu trúc DNA, RNA.

2.1.2 Tiến bộ về điều trị bệnh máu

a. Bệnh ung thư máu

- Đa hoá trị liệu - tia xạ.
- Các ứng dụng mới của tế bào trong điều trị.
- Điều chỉnh gen biệt hoá: ATRA, As₂O₃ điều trị APL (M₃). Glivec điều trị CML.
- Ghép tủy tế bào gốc.
- Các biện pháp hỗ trợ:
 - + Truyền máu từng thành phần.
 - + Chống nhiễm trùng, nấm
 - + Chăm sóc ăn uống, tinh thần
 - + Sử dụng các chất kích thích tạo máu: Epo, Thpo, GM- CSF, G-CSF.
 - + Gạn tách tế bào, trao đổi huyết tương...

b. Bệnh máu tự miễn

Úc chế miễn dịch, cắt lách, kháng thể chống T lympho.

c. Bệnh máu di truyền

Điều trị gen, ghép tủy, tế bào gốc.

2.2. Truyền máu: hiệu quả và an toàn

2.2.1. Tìm được các kháng nguyên đồng loài, xây dựng được quy tắc TM an toàn

- Hồng cầu: ABO, Rh, Lewis, Kidd, Kell...
- Bạch cầu: HLA
- Tiểu cầu: HPA

2.2.2. Tách các thành phần máu: Truyền máu lâm sàng, truyền từng thành phần máu. Cần gì truyền nấy, không truyền máu toàn phần.

2.2.3. Bảo quản các thành phần máu

- Hồng cầu bảo quản ≥ 42 ngày
- Tiểu cầu bảo quản ≥ 5 ngày
- Bạch cầu hạt bảo quản 24 giờ
- Huyết tương > 6 tháng (-80°C)
- Tủa lạnh > 6 tháng (-80°C)

2.2.4. Vai trò bạch cầu trong truyền máu

- Truyền nhiễm HIV, HTLV
- Tác dụng xấu đến máu bảo quản bởi các men bạch cầu.
- Gây nhiều phản ứng khi truyền máu do có các chất trung gian và hậu quả sau truyền máu do kháng nguyên HLA và HPA.
- Lọc bạch cầu trước khi bảo quản.

2.2.5. Các bệnh nhiễm trùng do truyền máu: HIV, HBC, HCV, giang mai, sốt rét và các virus khác

- Đặc điểm của các bệnh nhiễm trùng, đường lây
- Phương pháp sàng lọc: ngưng kết hạt gelatin, hạt latex, ELISA, NASBA, PCR.

Các tiến bộ trên đây đã và đang được ứng dụng vào hoàn cảnh nước ta để nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị, nâng cao chất lượng cung cấp máu và an toàn truyền máu.

Phần I

MỘT SỐ VẤN ĐỀ CƠ BẢN VÀ HIỆN ĐẠI VỀ HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

SINH MÁU BÌNH THƯỜNG

1. KHÁI QUÁT VỀ SINH MÁU

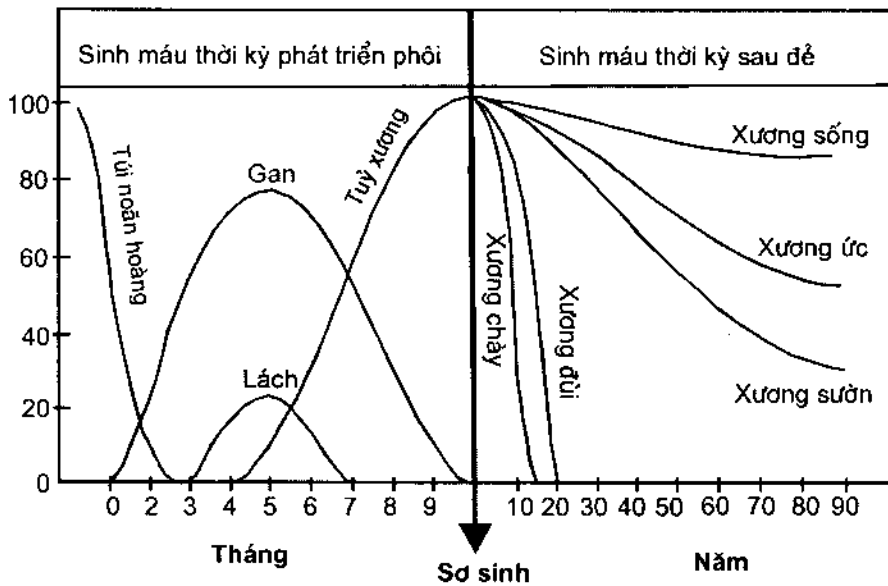
1.1. Vị trí sinh máu

Lịch sử phát sinh và phát triển của các sinh vật nói chung là lịch sử của một quá trình tiến hoá không ngừng. Từ chỗ chỉ là một tế bào thực hiện tất cả các chức năng sống đã tiến hoá thành những cá thể gồm nhiều tế bào và mỗi loại tế bào đảm nhiệm một chức năng riêng biệt. Sinh máu và sự tiến hoá của các tế bào máu trong sự phát triển loài người cũng không nằm ngoài quy luật này.

Sinh máu ở người là đỉnh cao của sự tiến hoá, quá trình sinh sản các tế bào máu đạt tới mức hoàn thiện nhất với một cơ chế điều hoà tinh tế nhất. Có thể chia sinh máu ở người thành ba thời kỳ chính là (1) sinh máu trong thời kỳ phôi thai, (2) sinh máu ở thời kỳ sơ sinh và trẻ em, cuối cùng là (3) sinh máu ở người trưởng thành.

Ngay từ ngày thứ 8 của phôi, sinh máu đã bắt đầu được hình thành bởi các tiểu đảo Woll- Pander, gọi là sinh máu ở trung bì phôi. Từ tuần thứ 4 trở đi, sinh máu được thực hiện tại trung mô trong phôi mà rõ nhất là ở gan và lách. Đến tháng thứ 3 thì tủy xương, hạch và tuyến ức cũng bắt đầu quá trình sinh máu. Sinh máu ở thời kỳ phôi thai là một quá trình biệt hoá không ngừng và rất mạnh mẽ. Lúc đầu, ở đâu có một mảnh trung mô thì ở đó có sinh máu nhưng dần dần khu trú hẳn về tủy xương, lách và hạch lympho; các dòng tế bào máu cũng được hoàn thiện dần về số lượng, hình thái, chức năng và cả tính kháng nguyên bề mặt.

Sau khi trẻ ra đời, sinh máu khu trú dần ở ba cơ quan chính, trong đó tủy xương giữ vai trò chủ yếu. Trong những năm đầu của cuộc đời, mỗi dòng tế bào máu cũng vẫn tiếp tục có những biến đổi quan trọng. Số lượng hồng cầu giảm dần xuống, huyết cầu tố F được thay thế bởi huyết cầu tố A, số lượng và thành phần kháng nguyên bề mặt tế bào máu thay đổi, sự tương quan của các dòng bạch cầu (chủ yếu là bạch cầu hạt và lympho) cũng thay đổi. Có thể coi sinh máu ở giai đoạn sơ sinh và trẻ em là một giai đoạn chuyển tiếp quan trọng trong đời sống cá thể, là giai đoạn chuyển tiếp tạo ra những yếu tố cần thiết cho cơ thể thích nghi với ngoại cảnh. Chính sự biến đổi thích nghi này đã làm cho sinh máu ở người trưởng thành thật sự đạt tới mức hoàn thiện cao.



Sơ đồ 1.1. Sinh máu trong thời kỳ bào thai và sau đẻ

1.2. Vi môi trường tủy xương

Trong cơ thể con người, chỉ duy nhất tủy xương có một vi môi trường sinh máu hoàn hảo. Tổ chức đệm tạo ra vi môi trường sinh máu, bao gồm toàn bộ các yếu tố tế bào và gian bào cần thiết cho việc sinh máu. Tổ chức đệm được cấu tạo bởi các tế bào đệm và chất đệm gian bào.

Tế bào đệm là tất cả các tế bào của hệ thống liên kết có mặt ở tủy xương, bao gồm hai thành phần chính là lớp tế bào "vỏ khoang" và các tế bào liên kết khác. Lớp tế bào "vỏ khoang" được tạo thành bởi liên kết lỏng lẻo của các tế bào nội mô mạch máu và các tế bào liên võng ngoại mạc. Cấu trúc này tạo thành hàng rào ngăn cách tương đối giữa tế bào sinh máu và tuần hoàn tủy xương, giúp kiểm soát sự xâm nhập của tế bào lạ từ máu vào tủy xương; đồng thời điều hoà việc phóng thích tế bào trưởng thành từ tủy xương ra máu. Tế bào liên võng ngoại mạc tỏa các tua bào tương vào khoang sinh máu làm thành khung đỡ cho tế bào máu cư trú. Các tế bào liên kết khác, bao gồm đại thực bào, lympho, tạo cốt bào, huỷ cốt bào, tế bào xơ và tế bào mỡ, có vai trò sản xuất ra các yếu tố điều hoà sinh máu (cytokin) và các protein của tổ chức đệm. Các tế bào sinh máu được phân tán trên nền xơ-mỡ của vi môi trường sinh máu.

Chất đệm gian bào bao gồm toàn bộ các protein ngoại bào của mô liên kết như proteoglycan, fibronectin, collagen, laminin, osteonectin,... Các protein này đóng vai trò dẫn truyền thông tin điều hoà sinh máu trong tương tác giữa tế bào gốc và tế bào đệm.

1.3. Tế bào nguồn sinh máu

Tế bào nguồn sinh máu (stem cell) chiếm 0,01-0,05% tế bào tủy xương và có rất ít ở máu ngoại vi (1/100 số lượng tế bào nguồn ở tủy xương). Cũng có thể thấy tế bào nguồn ở lách và hạch nhưng thực ra đó là tế bào nguồn từ máu ngoại vi đến.

Trong quá trình phát triển, tế bào nguồn sinh máu có khả năng sinh sản và biệt hoá thành các tế bào máu trưởng thành có chức năng riêng biệt. Người ta chia tế bào nguồn sinh máu thành bốn loại:

1.3.1. Tế bào nguồn sinh máu vạn năng (pluripotential stem cells) gọi là tế bào gốc là tế bào non nhất, phát triển sớm nhất, bao quát tất cả các dòng tế bào, có khả năng sống dài ngày và tái sinh sản tốt. Người ta thấy chúng có hình thái giống các lympho nhưng không tạo hoa hồng với hồng cầu cừu và cũng không có khả năng đáp ứng miễn dịch khi kích thích bằng kháng nguyên. Tế bào gốc vạn năng có nhóm quyết định kháng nguyên CD 34. Tế bào gốc vạn năng có chủ yếu trong tủy xương nhưng cũng có một tỷ lệ nhỏ ở lách và ở máu ngoại vi.

1.3.2. Tế bào nguồn sinh máu đa năng (multipotential stem cells) phát triển từ tế bào nguồn sinh máu vạn năng. Chúng có khả năng tạo tế bào gốc cho từng nhóm tế bào, còn gọi là tế bào nguồn sinh máu định hướng như nhóm định hướng dòng tủy (myeloid) CFU-GEMM, nhóm định hướng dòng lympho (lymphoid) CFU-L.

1.3.3. Tế bào nguồn có khả năng sinh hai dòng tế bào (bipotential stem cells). Tế bào này chỉ sinh được hai dòng tế bào như CFU-EM (Erythroid /Megakaryocyte) chỉ sinh ra hồng cầu và tiểu cầu, hoặc CFU-GM (Granulocyte/Macrophage) chỉ sinh ra bạch cầu hạt và bạch cầu mono/đại thực bào.

1.3.4. Tế bào nguồn chỉ có khả năng sinh ra một dòng tế bào và biệt hoá thành tế bào chín (unipotential stem cells).

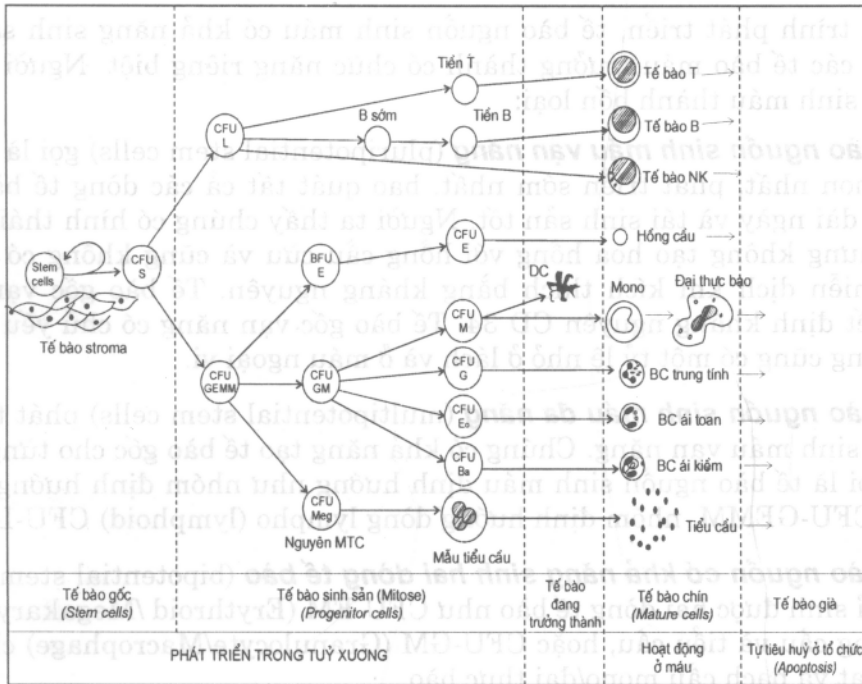
Đó là các tế bào mẹ của dòng hồng cầu (BFU-E, CFU-E), dòng bạch cầu hạt (CFU-G), bạch cầu ưa acid (CFU-Eo), bạch cầu ưa base (CFU-Ba) và mẫu tiểu cầu (CFU-Meg).

2. QUÁ TRÌNH TĂNG SINH VÀ BIỆT HÓA CÁC TẾ BÀO MÁU

2.1. Hồng cầu

Từ tế bào nguồn dòng hồng cầu (CFU-E), dưới tác động của erythropoietin (EPO), tế bào đầu dòng của hồng cầu được tạo ra, gọi là tiền nguyên hồng cầu (proerythroblast). Đó là tế bào có kích thước lớn (đường kính khoảng 20- 25µm), nhân tròn, lưới màu nhân sáng và rất mịn với một hạt nhân nhạt, có khi không thấy rõ hạt nhân. Bào tương tròn đều, ưa base mạnh (xanh thẫm) do chứa nhiều ribosom cần thiết cho việc tổng hợp một lượng lớn huyết sắc tố. Thường thấy khoảng sáng quanh nhân trên tiêu bản nhuộm Giemsa. Có khi thấy bào tương lồi ra tạo thành hình "giả túc".

Một tiền nguyên hồng cầu sinh ra hai nguyên hồng cầu ưa base I (erythroblast basophil) và thành bốn nguyên hồng cầu ưa base II. Tuy nhiên dưới kính hiển vi quang học, không thể phân biệt được nguyên hồng cầu ưa base I và nguyên hồng cầu ưa base II. Tính chất trưởng thành hơn (biệt hoá) so với tiền nguyên hồng cầu được thể hiện bởi sự ngưng tụ đặc biệt của chất nhân tạo thành từng cụm nhỏ thẫm màu, sắp xếp rất đều thành hình "nan hoa bánh xe". Kích thước tế bào nhỏ hơn tiền nguyên hồng cầu (đường kính 16-18µm). Quá trình tổng hợp huyết sắc tố chỉ mới bắt đầu với một tỷ lệ rất thấp, do vậy trên tiêu bản nhuộm Giemsa gần như không nhận thấy sự thay đổi màu sắc của bào tương.



Sơ đồ 1.2. Quá trình sinh sản và biệt hóa tế bào gốc sinh máu

Một nguyên hồng cầu ưa base sinh ra hai nguyên hồng cầu đa sắc (erythroblast polycromatophil). Do bào tương đã có một lượng đáng kể huyết sắc tố (màu da cam) được tổng hợp và vẫn còn tồn tại các ribosom (ưa base) nên bào tương có màu pha trộn giữa xanh và da cam (xám xanh) trên tiêu bản nhuộm Giemsa. Tế bào có kích thước nhỏ hơn, đường kính khoảng 12-15 μm . Nhân thường tròn, nằm ở trung tâm bào tương, lưới màu nhân bắt đầu đông vón lại tạo nên hình ảnh những "cục" đều đặn. Thông thường, các nguyên hồng cầu đa sắc có khoảng sáng quanh nhân rất rõ nét. Đây là giai đoạn cuối cùng tế bào còn khả năng nhân đôi trong quá trình biệt hoá dòng hồng cầu.

Nguyên hồng cầu ưa acid (erythroblast acidophil) được tạo ra do nguyên hồng cầu đa sắc nhân đôi. Giai đoạn này, sự tổng hợp huyết sắc tố đã gần xong, tế bào không còn phân bào nữa. Nguyên hồng cầu ưa acid có đường kính 10-15 μm . Nhân tròn, nhỏ, màu rất sẫm nằm ở chính giữa tế bào và gần như sắp tan. Bào tương màu da cam, màu sắc gần như hồng cầu trưởng thành.

Hồng cầu lưới là giai đoạn cuối cùng của sự trưởng thành dòng hồng cầu còn vết tích nhân. Kích thước tế bào bằng hoặc to hơn hồng cầu trưởng thành một ít (đường kính 7-11 μm). Nhân đã biến mất. Trong bào tương còn lại một vài ty lạp thể và ribosom, làm cho tế bào còn khả năng tổng hợp một ít huyết sắc tố. Khi nhuộm tế bào bằng phương pháp tủa đặc biệt (nhuộm xanh cresyl), có thể quan sát được vết tích nhân còn sót lại là hình lưới hoặc các hạt nhỏ bắt màu tím sẫm trên nền bào tương xanh nhạt. Hồng cầu lưới ở lại tủy xương khoảng 24 giờ thì được phóng thích ra máu ngoại vi. Tại đây, chúng tồn tại thêm 24-48 giờ nữa ở trạng thái "lưới" rồi mất nhân hoàn toàn để trở thành hồng cầu trưởng thành. Hồng cầu lưới ở máu ngoại vi được coi là sự hiện diện của khả năng sinh hồng cầu của tủy xương. Khi hồng cầu lưới tăng nghĩa là tủy xương đang tạo hồng cầu mạnh mẽ.

Ở máu ngoại vi, số lượng hồng cầu trưởng thành ở người khoẻ mạnh bình thường nói chung trong khoảng $4,0-6,0 \times 10^{12}/l$, tương ứng với lượng huyết sắc tố 120 - 180 g/l. Hồng cầu trưởng thành có hình đĩa lõm hai mặt, đường kính 7-8 μ m, dày 1-3 μ m, không có nhân. Trên tiêu bản máu nhuộm Giemsa, hồng cầu bắt màu đỏ hồng, ở giữa có khoảng sáng tròn.

2.2. Bạch cầu

2.2.1. Bạch cầu dòng tủy

Tế bào nguồn đa năng dòng tủy (CFU-GEMM: Granulocyte/Erythroid/Monocyte/Megakaryocyte) là tế bào nguồn chung sinh ra các tế bào tiền thân của dòng hồng cầu, dòng tiểu cầu, dòng mono, dòng bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu hạt ưa base và bạch cầu hạt ưa acid.

a. Bạch cầu hạt

Dòng bạch cầu hạt trung tính được sinh ra từ tiền thân là CFU-G. Tế bào đầu dòng có thể nhận dạng được bằng hình thái học là nguyên tủy bào (Myeloblast). Đây là tế bào to, tròn, đường kính khoảng 10-15 μ m. Nhân to, lưới màu nhân mịn, thường có một hạt nhân rõ. Bào tương ưa base đậm, bắt đầu có các hạt nhỏ mịn (0,2-1 μ m) ưa azua- gọi là hạt sơ cấp. Bằng phương pháp nhuộm hoá học tế bào, người ta thấy các hạt sơ cấp chứa men peroxydase, lysozym, protease, hydrolase, phosphatase acid và một số peptid khác.

Từ một nguyên tủy bào cho hai tiền tủy bào (Promyelocyt). Nhân tế bào đông đặc hơn, lưới màu thô hơn, hạt nhân nhỏ hoặc chỉ còn vết hoặc không thấy nữa. Đặc điểm đáng lưu ý là bào tương chứa nhiều hạt ưa azua, kích thước hạt to hơn, bắt màu đỏ tím trên tiêu bản nhuộm Giemsa, có một vùng sáng gần nhân do bộ máy golgi phát triển.

Đến tủy bào, tính chất biệt hoá của tế bào được thể hiện rõ nét. Nhân nhỏ lại, hình bán nguyệt, lưới màu nhân thô hơn, không còn hạt nhân. Bào tương ưa acid hoặc có màu vàng nâu (trung tính). Bắt đầu xuất hiện hạt thứ cấp còn gọi là hạt đặc hiệu (0,1-0,3 μ m) chứa collagenase, lactoferrin, phosphatase kiềm, protein gắn B₁₂, plasminogen và các chất hoạt hoá bổ thể. Các hạt trung tính tăng dần đến bạch cầu đoạn.

Hậu tủy bào là tế bào không còn khả năng phân bào. Từ đây, tế bào chỉ còn khả năng hoàn chỉnh sự trưởng thành của nó mà thôi. Kích thước tế bào nhỏ hơn tủy bào, nhân hình lưỡi liềm hoặc hình thận, lưới màu thô bắt màu rất thẫm trên tiêu bản nhuộm Giemsa.

Bạch cầu đoạn trung tính là tế bào trưởng thành thực hiện chức năng. Trước đây người ta gọi là bạch cầu đa nhân trung tính (nhiều nhân). Thực ra chúng chỉ có một nhân mà thôi, bao gồm nhiều đoạn nối với nhau bởi một dây nối mảnh hoặc một eo nhỏ. Thời gian biệt hoá và trưởng thành từ một tế bào tiền thân (CFU-G) đến bạch cầu đoạn trung tính mất khoảng 1-2 tuần. Bạch cầu đoạn trung tính lưu hành trong máu ngoại vi chỉ khoảng 1 ngày. Sau đó, chúng xuyên mạch vào mô và sống thêm khoảng 1-2 ngày. Ở máu ngoại vi, số lượng bạch cầu đoạn trung tính đếm được khoảng $4,0 - 11,0 \times 10^9/l$. Số lượng chính xác của bạch cầu đoạn trung tính ở máu ngoại vi khoảng gấp đôi số đếm vì một nửa bạch cầu đoạn trung tính nằm sát thành mạch, không tham gia vào thành phần máu lưu hành. Đường kính của tế bào khoảng 10-12 μ m.

Bạch cầu hạt ưa acid và bạch cầu hạt ưa base chiếm một tỷ lệ nhỏ trong quần thể bạch cầu hạt. Bạch cầu hạt ưa acid trưởng thành dễ nhận biết bởi các hạt màu da cam trong bào tương và nhân thường chia hai múi. Số lượng bạch cầu hạt ưa acid trong máu khoảng $0,1-0,4 \times 10^9/l$ và tồn tại khoảng 12 giờ. Đường kính tế bào 10-15 μ m.

Bạch cầu hạt ưa base thường ít gặp ở máu ngoại vi hoặc với một tỷ lệ rất thấp trong một số trường hợp, nhất là bệnh lý tăng sinh tủy ác tính. Nhân thường chia hai đoạn, bào tương có vài hạt lớn bất màu xanh tím trên tiêu bản nhuộm Giemsa. Đường kính tế bào khoảng 9-11 μ m.

b. Bạch cầu mono

Trên tiêu bản máu nhuộm Giemsa, bạch cầu mono có kích thước thay đổi từ 10 đến 20 μ m. Nhân to hình hạt đậu, có thể thấy hạt nhân. Bào tương rộng, màu xanh xám hoặc xám. Có thể gặp không bào trong bào tương. Trong bào tương có ít hạt màu đỏ cam, bao gồm hai nhóm. Nhóm hạt phổ biến chứa phosphatase acid và men peroxydase tương tự như hạt sơ cấp của bạch cầu hạt trung tính; nhóm còn lại vẫn chưa rõ chức năng. Số lượng bạch cầu mono ở máu ngoại vi khoảng 1-6% số lượng bạch cầu.

Bảng 1.1. Phân bố của các CD trên tế bào

Kháng nguyên	Phân bố	Tên gọi hoặc chức năng
CD1	Thymocyt, tế bào Langerhans	
CD2	Lympho T, tế bào NK	Kháng nguyên biệt hóa lympho T, receptor hồng cầu cừu
CD3	Lympho T	Kháng nguyên liên quan tới receptor của kháng nguyên T
CD4	Dưới nhóm Th/i	Nhận diện miễn dịch giới hạn ở MHC II
CD5	Lympho T, lympho B	
CD7	Lympho T, tế bào NK	Có lẽ là receptor đối với Fc của IgM
CD8	Dưới nhóm Tc/s	Nhận diện miễn dịch giới hạn ở MHC I
CD10 (CALLA)	Tiền B	Endopeptidase
CD11c	Tế bào NK	Receptor đối với C3bi
CD16	Tế bào NK	Receptor III của Fc gamma
CD19	Lympho B	
CD20	Lympho B	
CD21	Lympho B	Receptor đối với C3d và EBV

2.2.2. Bạch cầu dòng lympho

Tế bào mẹ (CFU-HL) của lympho chung được phát triển từ tế bào gốc sinh máu. Từ đây, chúng phân chia (theo chức năng) thành ba nhóm chính là lympho T

(85%), lympho B (10%) và NK - Natural killer cell (5-10%). Quá trình biệt hoá của các tế bào dòng lympho, về bản chất liên quan đến sự thêm vào và mất đi của hàng loạt các kháng nguyên bề mặt (Cluster of Differentiation - CD). Hầu hết các kháng nguyên bề mặt chủ yếu được xác định bằng kháng thể đơn dòng. Về hình thái, lympho được chia thành hai loại là lympho nhỏ có kích thước tương tự hồng cầu trưởng thành (chiếm phần lớn) và lympho lớn có đường kính 9-12 μ m. Đây là loại tế bào có nhân tròn, chiếm gần hết bào tương, không thấy hạt nhân (bảng 1.1).

2.3. Tiểu cầu

Từ tế bào nguồn đa năng dòng tủy (CFU-GEMM) sinh ra tế bào mẹ của dòng mẫu tiểu cầu (CFU-Meg), sau đó sinh ra tế bào đầu dòng mẫu tiểu cầu, gọi là nguyên mẫu tiểu cầu (Megakaryoblast). Quá trình nhân lên và biệt hoá của mẫu tiểu cầu cho đến giai đoạn tiểu cầu ở người bình thường diễn ra ở tủy xương. Trong một số trạng thái bệnh lý (như tăng sinh tủy ác tính), quá trình này có thể xảy ra ngoài tủy xương.

2.3.1. Giai đoạn mẫu tiểu cầu chưa có hạt

Tế bào non nhất của dòng mẫu tiểu cầu là nguyên mẫu tiểu cầu (Megakaryoblast), chiếm khoảng 5% tổng số mẫu tiểu cầu trong tủy xương. Kích thước tế bào 20 - 50 μ m, tỷ lệ nhân/ bào tương lớn hơn 1, lưới màu nhân thô, bào tương ưa base và không có hạt.

Mẫu tiểu cầu ưa base là tế bào thứ hai, tiếp theo nguyên mẫu tiểu cầu. Kích thước tế bào to hơn nguyên mẫu tiểu cầu, chiếm khoảng 15% tổng số mẫu tiểu cầu trong tủy xương. Tỷ lệ nhân/ bào tương xấp xỉ 1. Bào tương ưa base nhẹ hơn nguyên mẫu tiểu cầu.

2.3.2. Giai đoạn mẫu tiểu cầu có hạt

Bao gồm hai loại là mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu và mẫu tiểu cầu có hạt đang sinh tiểu cầu, chiếm khoảng 70-80% mẫu tiểu cầu. Đường kính tế bào khoảng 50-100 μ m.

- *Mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu* có một nhân nhưng thường chia nhiều múi, thỉnh thoảng có gặp hạt nhân. Bào tương, bắt màu ưa acid trên tiêu bản nhuộm Giemsa, có nhiều hạt màu tím. Màng bào tương còn nguyên vẹn.
- *Mẫu tiểu cầu có hạt đang sinh tiểu cầu* chiếm tỷ lệ ít hơn mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu trên tiêu bản tủy đồ người bình thường vì sự phóng thích tiểu cầu xảy ra rất nhanh. Hình thái của loại mẫu tiểu cầu này giống như mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu, nhưng màng bào tương không còn nguyên vẹn mà bị rách nhiều đoạn, qua đó tiểu cầu được phóng thích ra khỏi mẫu tiểu cầu. Sau khi phóng thích hết tiểu cầu, mẫu tiểu cầu chỉ còn lại một nhân trơ và nhân này sẽ bị thoái hoá rồi tiêu đi nhanh chóng.

Trung bình một mẫu tiểu cầu sẽ phóng thích ra khoảng 3000-4000 tiểu cầu. Tiểu cầu là những tế bào nhỏ, đường kính 2-5 μ m.

2.3.3. Giai đoạn tiểu cầu

Thời gian từ lúc xuất hiện một nguyên mẫu tiểu cầu đến khi phóng thích ra tiểu cầu trung bình khoảng 10 ngày. Bình thường chỉ có khoảng 2/3 số lượng tiểu cầu lưu hành ở máu ngoại vi, tương đương $150-500 \times 10^9/l$; 1/3 còn lại được tích tụ ở lách. Đời sống của tiểu cầu khoảng 8-10 ngày. Trên tiêu bản nhuộm Giemsa, tiểu cầu hình tròn, có nhiều hạt dạng chấm. Tiểu cầu có đặc tính dính lại với nhau khi ra khỏi lòng mạch, do vậy nếu tiêu bản làm từ máu không chống đông, phần lớn tiểu cầu tập trung thành các đám, bao gồm từ vài tiểu cầu đến nhiều tiểu cầu. Trong thực hành labo, mỗi tiểu cầu quan sát được trên vật kính dầu ($\times 1000$) sẽ tương đương với số lượng tiểu cầu khoảng $10-15 \times 10^9/l$, nếu thấy đám vón tiểu cầu thì số lượng tiểu cầu thường $> 100 \times 10^9/l$.

3. ĐIỀU HOÀ SINH MÁU

3.1. Khái niệm chung về điều hòa sinh máu

Thông tin điều hòa sinh máu xuất phát từ sự tiếp xúc tế bào - tế bào, từ các cytokin điều hòa sinh máu và từ chất đệm ngoài tế bào do tế bào liên kết trong vi môi trường sinh máu tiết ra. Các cytokin điều hòa sinh máu có thể tác dụng trong giới hạn hẹp như EPO, TPO, CSF-G hoặc trong một giới hạn khá rộng như IL-3, IL-6, SF. Tác dụng của cytokin có thể mang tính chất cộng hưởng (cùng chiều) hoặc đối kháng (ngược nhau) nhưng kết quả cuối cùng là điều hòa sinh máu có hiệu quả để đáp ứng nhu cầu của cơ thể.

Do nhu cầu cơ thể như thiếu oxy, nhiễm khuẩn, hoặc do các tác nhân gây giảm một hay nhiều thành phần tế bào máu ngoại vi, thông qua các yếu tố phát triển sẽ kích thích tăng sinh tế bào máu. Các yếu tố phát triển bao gồm toàn bộ các protein kích thích phát triển tế bào máu, chúng được sản xuất từ lympho, bạch cầu mono, đại thực bào, tế bào nội mạch, nguyên bào xơ và các tế bào khác. Các chất kích thích phát triển kiểm soát quá trình tăng sinh và biệt hoá của tế bào gốc thành tế bào chín, ảnh hưởng đến chức năng của tế bào chín như chức năng bạch cầu trong nhiễm khuẩn, cần thiết cho sự phát triển của tế bào gốc vạn năng và tế bào đa năng dòng tủy và lympho.

3.2. Các chất tham gia điều hòa sinh máu

Cho đến nay, tác dụng trên sinh máu của rất nhiều yếu tố đã được nghiên cứu cả in vitro và in vivo. Có thể phân chia chúng thành hai nhóm sau đây:

3.2.1. Các yếu tố phát triển: Các yếu tố phát triển hay còn gọi là các yếu tố kích thích là các yếu tố tham gia vào suốt quá trình tăng sinh và biệt hóa tế bào. Có thể nêu một số yếu tố sau đây:

– Các yếu tố phát triển không đặc hiệu, bao gồm các yếu tố kích thích đa dòng (Multi Colony Stimulating Factor) như IL-3, kích thích tạo cụm dòng hạt, đại thực bào, dưỡng bào, dòng hồng cầu và dòng mẫu tiểu cầu; các yếu tố phát triển tế bào mẹ tạo nên dòng bạch cầu hạt và đại thực bào CSF-GM.

- Các yếu tố phát triển đặc hiệu đơn dòng, như CSF-G, CSF-M, CSF-Eo, EPO, TPO.

- Các interleukin khác như IL-7, IL-9, IL-10, IL-11, IL12, IL-13, yếu tố steel, FGF, PDGF,... cũng có tác dụng kích thích phát triển hồng cầu, tiểu cầu, lympho B, tế bào NK... nhưng chúng can thiệp ở các giai đoạn muộn hơn trong tiến trình tăng sinh và biệt hoá tế bào máu.

3.2.2. Các chất ức chế

Ngược lại với các yếu tố phát triển, các yếu tố ức chế sinh máu có thể can thiệp vào một hoặc nhiều khâu khác nhau, một hay nhiều dòng tế bào, hạn chế quá trình tăng sinh, biệt hoá và / hoặc chức năng của tế bào. Có thể liệt kê tác dụng ức chế của một số yếu tố chính mà ngày nay đã được nhiều tác giả nghiên cứu sau đây:

- Yếu tố phát triển chuyển dạng β_1 , β_2 , β_3 (Transforming growth factor β -TGF β): Tác dụng tương tác trên thụ thể serin-threonin kinase, ức chế BFU-E và CFU-S.

- H. subunit ferritin: Ức chế BFU-E, CFU-GEMM và CFU-GM. Nó ức chế CFU-GM bằng cách làm giảm tế bào đi vào chu kỳ phân bào, giảm số lượng tế bào ở tủy xương và lách, giảm bạch cầu đoạn trung tính ở máu ngoại vi.

- Interferon α , β , γ và TNF α , β làm giảm nhiều loại cytokin, ức chế IL-4, CFU-GM và CFU-G.

- Prostaglandin E_1 và E_2 (PGE) ức chế trực tiếp CFU-M, CFU-GM, CFU-G nhưng không ức chế CFU-E.

- Lactoferrin là một protein gắn sắt, ức chế giải phóng CSF và IL-1.

- Các chemokin (như Macrophage inflammatory protein 1α - MIP- 1α , MIP- 2α) ức chế CFU-S, CFU-GEMM, BFU-E và CFU-GM.

- Các chuỗi peptid nhỏ như pentapeptid, seraspenid ức chế CFU-S, pre CFU-S và CFU-GM do ức chế phân bào ở pha S.

Tóm lại: Sinh máu ở người là một quá trình phức tạp bao gồm quá trình tăng sinh tế bào, quá trình biệt hoá tế bào và quá trình chết đi của tế bào với một cơ chế tự điều hoà tinh tế. Quá trình sản sinh tế bào máu còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố nội tại cũng như ngoại sinh. Nghiên cứu sinh máu có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh máu và cơ quan sinh máu.

CÁC CYTOKIN VÀ ĐIỀU HOÀ TẠO MÁU

1. MỘT SỐ NÉT CHUNG VỀ CYTOKIN

1.1. Lịch sử phát triển

Cơ chế phát triển và biệt hoá của quá trình tạo máu và miễn dịch cho tới nay còn biết rất ít.

Năm 1960, nhờ nuôi cấy lympho ở môi trường lỏng đã phát hiện yếu tố kích thích sự tăng trưởng tế bào phát triển tạo máu gọi là yếu tố phát triển (Growth factor: GF).

Tiếp theo là thành công về kỹ thuật nuôi cấy cụm (Colony forming culture). Nhờ kỹ thuật này lần đầu tiên người ta đã chứng minh được yếu tố phát triển bạch cầu tuỷ, gọi là yếu tố kích thích phát triển đơn dòng (Colony stimulating factor: CSF), đồng thời yếu tố kích thích phát triển lympho cũng được phát hiện và gọi là chất trung gian hoà tan (Interleukin: IL).

Tiếp đến, các yếu tố khác như TNF (Tumor necrosis factor), IFN (Interferon), IL-1, IL-2... và các bằng chứng về vai trò của TNF và các chất trung gian tế bào khác trong bệnh ghép chống chủ (Graft - Versus - Host - Disease: GVHD) cũng như trong các phản ứng miễn dịch, phản ứng viêm lần lượt được mô tả.

Bên cạnh các chất trung gian quan trọng trong miễn dịch, các yếu tố có vai trò trong tạo máu cũng dần dần được nghiên cứu và đưa vào sử dụng trong điều trị bệnh như: G-CSF, M-CSF, GM-CSF, Tpo, Epo, IL-3. Chúng được gọi chung là các cytokin, vậy cytokin là gì?

Cytokin là chất trung gian, hoà tan, do tế bào bị kích thích tiết ra. Chúng có khả năng kiểm soát quan hệ tế bào trong phản ứng miễn dịch và tạo máu. Khoảng ba thập kỷ qua, các tác giả đã mô tả nhiều về cấu trúc phân tử và đặc điểm sinh học của các cytokin. Khái niệm của cytokin rất rộng, đó là các protein có khả năng điều hoà hoạt động không chỉ hệ miễn dịch, hệ viêm mà cả hệ tạo máu và nhiều hệ sinh học khác.

1.2. Danh pháp

Có nhiều danh từ khác nhau đặt tên cho chất hoà tan trung gian tế bào như lymphokin, monokin, interleukin, nhưng tới nay các nhà nghiên cứu về lĩnh vực đã thống nhất đặt tên là cytokin, trong đó:

- Cytokin do lympho tiết ra gọi là lymphokin.
- Cytokin do monocyte tiết ra gọi là monokin.
- Cytokin có quan hệ tế bào gọi là Interleukin (IL)

Mỗi cytokin được sản xuất từ một loại tế bào riêng biệt. Có một số ít cytokin như yếu tố chuyển dạng, erythropoietin, yếu tố phát triển tế bào nguồn, chất kích thích tế bào mono... chúng có mặt trong máu có thể phát hiện được và có tác dụng với tế bào đích. Còn hầu hết các cytokin khác chỉ tồn tại tại chỗ trong thời gian ngắn.

Interleukin là những cytokin đóng vai trò trong quan hệ giữa các tế bào như là những chất trung gian điều hoà hoạt động tế bào. Tới cuối thế kỷ XX (năm 2000) người ta tìm thấy 18 Interleukin khác nhau, được ký hiệu từ IL-1 đến IL-18. Nó giống nội tiết tố là có khả năng chuyển thông tin vào nội bào, nhưng IL được sản xuất bởi tế bào hoạt hoá và các tế bào này có thể phân lập được, còn nội tiết tố thì được bài tiết bởi cấu trúc nguyên vẹn của tổ chức tuyến.

1.3. Phân loại

Có thể chia thành 3 nhóm cytokin như sau:

Nhóm 1: Gồm 18 interleukin ký hiệu từ IL - 1 đến IL-18.

Tác dụng của nhóm này chủ yếu đóng vai trò trong quan hệ tế bào như là chất trung gian điều hoà hoạt động các tế bào, đó là những chất kích thích miễn dịch hoặc điều hoà sinh máu.

Nhóm 2: Gồm các cytokin có tác dụng riêng biệt như TNF, IFN.

Nhóm 3: Gồm các cytokin kích thích phát triển tế bào nguồn sinh máu như: G-CSF, M-CSF, GM-CSF, Epo (Erythropoietin).

Một số đặc điểm chung của cytokin:

Các cytokin có một số đặc điểm chung sau đây:

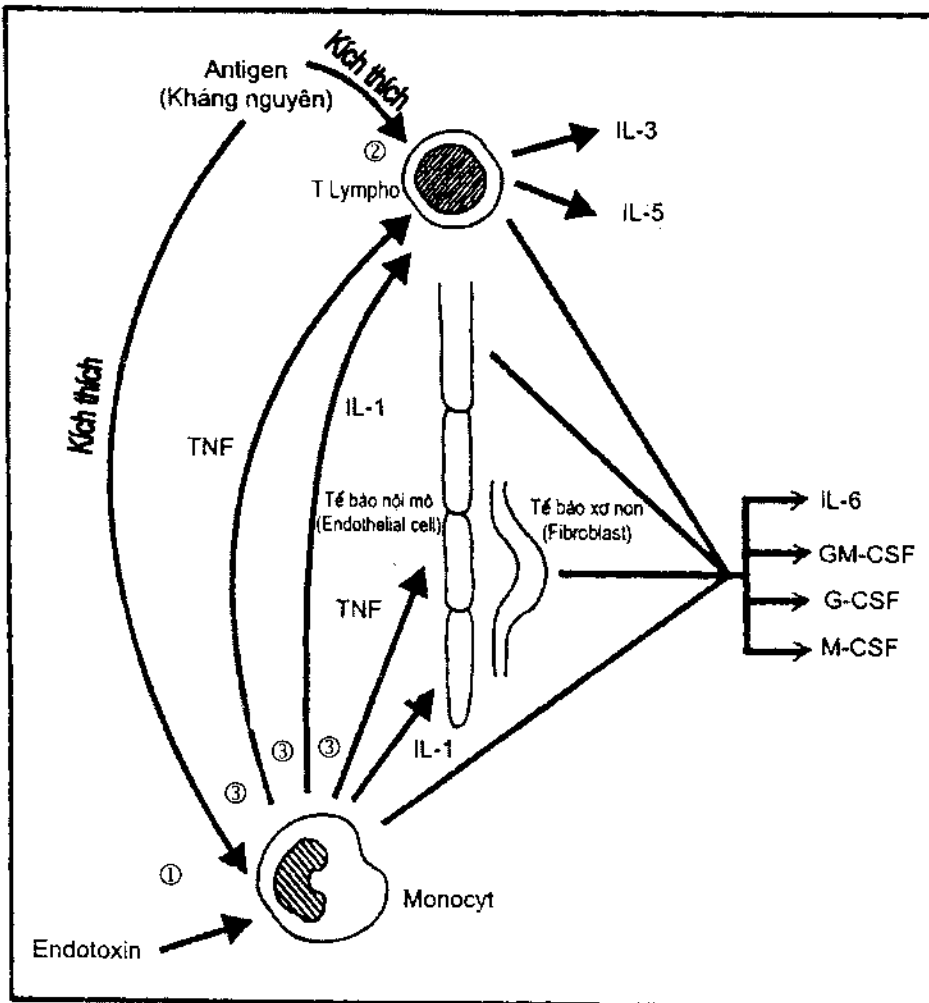
1. Sản xuất một lượng rất nhỏ nhưng tác dụng rất lớn, ở độ đậm đặc vô cùng nhỏ 10^{-10} - 10^{-15} chúng vẫn có tác dụng.
2. Cytokin được sản xuất từ các tế bào đã được kích thích, chúng không được sản xuất từ các tế bào nghỉ ngơi.
3. Hầu hết chúng hoạt động qua đường thụ thể (receptor) trên bề mặt tế bào. Nhờ các receptor đặc hiệu mà cytokin hoạt động được cả trong nội bào và truyền tin vào nội bào.
4. Cytokin là một nhóm hoạt động đa dạng của các thông tin nội bào và quan hệ giữa các tế bào với nhau trong quá trình phản ứng.
5. Các cytokin có tác dụng khuyếch đại phản ứng miễn dịch, kích thích sinh máu và một số có tác dụng chống ung thư, chống virus.
6. Các cytokin có tác dụng điều hoà hoạt động và phát triển tế bào đích, do đó chúng đang được sử dụng trên lâm sàng để điều trị bệnh nhất là bệnh suy giảm miễn dịch.

1.4. Cơ chế sản xuất các cytokin

1.4.1. Các tế bào có khả năng sản xuất các cytokin

Có nhiều tế bào có khả năng sản xuất cytokin như bạch cầu mono, lympho, tế bào nội mạch, tế bào xơ non, tế bào não ...

Một số tế bào sản xuất một hoặc nhiều loại cytokin khác nhau. Trong đó mono/đại thực bào và lympho đóng vai trò quan trọng nhất.



Hình 1.1. Sơ đồ cơ chế sản xuất các cytokin

1.4.2. Cơ chế sản xuất cytokin

Cytokin chỉ được tạo ra từ các tế bào hoạt hoá, có nhiều tác nhân gây hoạt hoá tế bào: kháng nguyên, endotoxin, tác nhân vật lý (bông) hoá chất... khi các tế bào được hoạt hoá chúng sản xuất các cytokin, các cytokin sẽ kích thích hoặc ức chế phát triển của tế bào. Thí dụ ở hình 1.1 cho thấy, khi kháng nguyên hoặc

endotoxin tác động trực tiếp lên monocyct/đại thực bào (1), hoặc kháng nguyên trực tiếp tác động vào T lympho (2). Các tế bào này được hoạt hoá chúng sẽ sản xuất ra các cytokin. Các cytokin IL-1 và TNF lại tác động lên các tế bào nội mạch (Endothelial cells), tế bào xơ non (Fibronblast), T lympho (3) sản xuất ra một loạt các cytokin và các chất kích thích phát triển khác như: IL-6, GM-CSF, G-CSF, M-CSF...

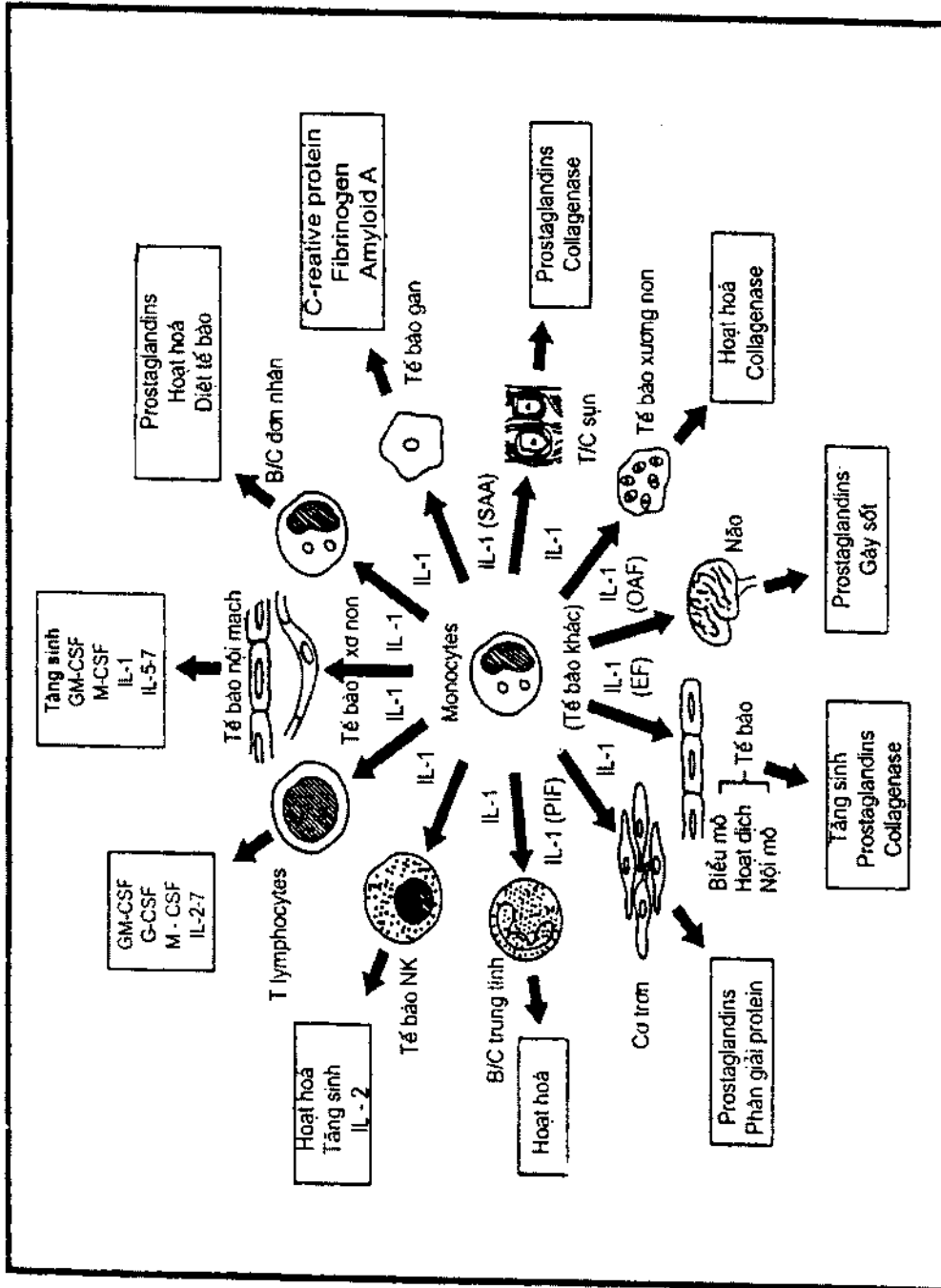
2. ĐẶC ĐIỂM VÀ CHỨC NĂNG CỦA CÁC CYTOKIN QUAN TRỌNG

2.1. Interleukin 1 (IL-1)

– IL-1 được sản xuất ra bởi hầu hết các tế bào có nhân, trước hết là các bạch cầu đơn nhân như monocyct, đại thực bào, tế bào B, tế bào NK, một số clon tế bào T phát triển trong nuôi cấy, tế bào sừng (Keratinocyte), tế bào hình sao (Astrocytes), tế bào xơ non (Fibroblast), tế bào nội mạc, bạch cầu trung tính, tế bào cơ trơn. IL-1 có 2 typ: IL-1 α và IL-1 β . IL-1 α có 159 aminoacid và IL-1 β có 153 aminoacid. Nhiều tế bào sản xuất cả hai gen α và β của IL-1, nhưng mức độ sản xuất có khác nhau. Thí dụ monocyct chủ yếu sản xuất IL-1 β , còn tế bào sừng lại sản xuất chủ yếu là IL-1 α . Ngoài ra một số tổ chức như da và một số dịch như nước ối, mồ hôi, nước tiểu cũng có IL-1.

– IL-1 có vai trò quan trọng trong cơ chế miễn dịch và tạo máu. IL-1 tác động lên hầu hết các loại tế bào chức năng của cơ thể, khi các tế bào này được hoạt hoá, chúng lại sản xuất ra nhiều cytokin khác, tạo nên chuỗi phản ứng (H 1.2).

– Các cytokin tác động lẫn nhau, như tế bào trình diện kháng nguyên (APC) sản xuất ra IL-1 thì đây là khởi đầu cho sự tiếp cận với tế bào T và khi tế bào T được hoạt hoá thì chúng tăng cường sản xuất IL-2, đồng thời tế bào APC cũng tăng sản xuất TNF và các factor phát triển khác. Prostaglandin có thể điều hoà sản xuất IL-1 nhờ leukotrien, nhưng nó bị ức chế bởi các sản phẩm của quá trình cyclo oxygenase.



Hình 1.2. Sơ đồ cơ chế hoạt động của Interleukin 1 (IL-1) trên các tế bào khác nhau của cơ thể

Receptor IL-1:

IL-1 có khả năng gắn vào tế bào đích thông qua các receptor tương ứng có mặt trên tế bào đích. Người ta dự đoán rằng T lympho có 50 receptor, còn tế bào fibroblast có tới trên 1.000. Các receptor IL-1 có hai phần ngoài tế bào, phần này có khoảng 517 aminoacid, và phần trong tế bào (nằm trong bào tương) có khoảng 217 aminoacid - chúng giúp chuyển tín hiệu vào trong tế bào khi chúng gắn vào IL-1. Cơ chế này còn chưa rõ, nhưng người ta biết sau khi chuyển tín hiệu thì các receptor IL-1 mất đi và receptor mới lại được hình thành. Thông thường chỉ 5 - 10% receptor trên bề mặt tế bào đích hoạt động với IL-1, trong khi số lượng của receptor có tới hàng trăm.

2.2. Tumor necrosis factor (TNF)

TNF có 2 typ, ký hiệu TNF α và TNF β . TNF α được mô tả trước. TNF α có tác dụng huỷ hoại tế bào ung thư gây chảy máu. Hoạt tính này nhận thấy trong huyết thanh của súc vật thí nghiệm kích thích bằng lipo-polysaccharid.

TNF α được sản xuất chủ yếu bởi đại thực bào đã hoạt hoá (trước hết là APC); TNF α được sản xuất bởi tế bào T hoạt hoá cho nên gọi là lymphotoxin. TNF α gắn vào receptor của nó trên bề mặt tế bào đích giống như IL-1. Khả năng kích thích của TNF α chiếm khoảng 28% tổng aminoacid và cần có sự hỗ trợ của MHC, nhưng không giống cấu trúc của lớp I và lớp II, đôi khi thể hiện như là lớp III. Về cấu trúc TNF α có 157 aminoacid và TNF β có 171 aminoacid. TNF α có khả năng gắn màng tế bào ung thư và huỷ hoại trực tiếp tế bào này.

Receptor TNF:

Người ta xác nhận bề mặt tế bào đích có hai receptor đối với TNF α và TNF β . Cơ chế gắn giống như IL-1. Sự gắn receptor làm cho TNF có khả năng chuyển tín hiệu vào nội bào.

2.3. Tác dụng hợp đồng của IL-1 và TNF

2.3.1. Tác dụng kích thích

Tạo kháng thể, sản xuất các cytokin, phát triển tế bào nguồn sinh máu và các tế bào của các tổ chức khác.

IL-1 và TNF là các cytokin không có quan hệ về mặt cấu trúc, chúng liên kết với các receptor trên bề mặt tế bào. Về mặt sinh học hai cytokin có quan hệ với nhiều tế bào và tổ chức của cơ thể. Chúng có vai trò quan trọng trong kích thích hoạt động của các tế bào miễn dịch như T giúp đỡ (helper T cells - Th) và tế bào trình diện kháng nguyên (Antigen presenting cells: APC). IL-1 và TNF đều được tiết ra từ tế bào trình diện kháng nguyên (APC), khi tế bào này tiếp xúc với kháng nguyên, với sự có mặt của tế bào Th đặc hiệu MHC. Hai cytokin có thể coi như các chất phối hợp kích thích (costimulators). Chúng làm tăng hoạt hoá T lympho, để tế bào này lại tiếp tục sản xuất ra các cytokin khác. IL-1 và TNF tác dụng lên B lympho làm tăng quá trình tiết kháng thể, tác dụng lên bạch cầu trung tính tăng tiết IL -1, IL -6, IL-8. Các cytokin IL -1 và TNF tăng kích thích sinh máu.

Ngoài tế bào thuộc cơ quan miễn dịch và tạo máu, IL-1 và TNF còn tác động lên các tế bào của cơ quan khác như tế bào mô, tế bào sụn, tế bào nội mô, tế bào xương, tế bào não, tế bào cơ trơn, tế bào gan, tế bào tuyến thượng thận... Chúng kích thích làm tăng chức năng của các tế bào nói trên.

2.3.2. Tác dụng có hại

– TNF α gây hội chứng chảy máu Schwartzman gặp trong tiêm lần thứ hai lipo-polysaccharid, gây rối loạn đông máu tại chỗ, chảy máu hoại tử tổ chức.

– TNF kích thích tế bào nội mạc sản xuất ra prostaglandin (yếu tố gây viêm); IL-6, yếu tố tiền đông máu (factor III), dẫn đến đông máu trong lòng mạch (DIC = Disseminated Intravascular Coagulation), IL-1 phối hợp với TNF cũng có tác dụng như trên.

– IL-1 và TNF kích thích tế bào gan sản xuất một số protein có tác dụng bảo vệ không đặc hiệu chống nhiễm trùng trong giai đoạn cấp. Các sản phẩm huyết tương được sản xuất trong giai đoạn này do vai trò của IL-1 và TNF có thể liệt kê thành hai nhóm như sau:

+ Nhóm các yếu tố do sự kích thích của IL-1, IL-6, TNF như: Bó thể thứ 3 (C_3), haptoglobin, α_1 - glycoprotein, yếu tố B, amyloid protein A và B.

+ Nhóm các yếu tố chỉ do sự kích thích của IL-6: albumin, prealbumin, fibrinogen, hemopexin, α_1 anti-chymotrypsin, α_2 -macroglobulin.

– IL-1 và TNF có thể là những pyrogen nội sinh gây sốt, kích thích thượng thận tăng tiết corticoid.

– Hoạt hoá phosphatase kiềm trong tế bào xương non (Osteoblast) liên quan đến thấp khớp.

2.3.3. Tác dụng trong điều trị

Cả IL-1 và TNF đều được nhiều người nghiên cứu về tác dụng kích thích miễn dịch và chống ung thư. Nhưng tới nay chưa có ứng dụng thực tiễn nào. Tuy nhiên trong thực nghiệm với lượng lớn người ta thấy TNF và IL-1 đều có tác dụng chống lại tác dụng của tia xạ và chống lại tác dụng ức chế tuỷ của hoá trị liệu.

2.4. Interleukin 2 (IL-2)

2.4.1. Đặc điểm

IL-2 là yếu tố phát triển được sản xuất bởi T lympho đã hoạt hoá (activated T lymphocytes) và là chất cơ bản kích thích phân chia tế bào T (T cell proliferation).

IL-2 được phát hiện từ 1976. Khi này người ta nhận thấy nó có khả năng làm tăng phân chia tế bào (mitose) của T lympho người và hỗ trợ cho sự phát triển tiếp theo của T lympho trong nuôi cấy. Sự kiện phát hiện ra IL-2 mà lúc đầu người ta gọi là yếu tố phát triển tế bào T lympho (T cell growth factor) là một tiến bộ bước ngoặt của miễn dịch, vì lần đầu tiên mở ra nghiên cứu các clon cá thể của tế bào T và vai trò của nó trong quan hệ với tế bào B, đại thực bào và NK.

IL-2 là polypeptid có trọng lượng phân tử 15400dt với 133 aminoacid. Phần này có mã hoá nằm trên chromosom thứ tư của người.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng IL-2 được sản xuất từ tế bào T_4 khi có kích thích của kháng nguyên. Tuy nhiên trong một số điều kiện nhất định T_8 và NK cũng sản xuất IL-2, nhưng lượng sản xuất ra rất thấp. Khi T_4 được kích thích khoảng 4 giờ sau có thể phát hiện thấy IL-2 và đỉnh cao là sau 12 giờ.

Receptor IL-2 không có mặt trên tế bào nghỉ mà chỉ có mặt trên tế bào đã hoạt hoá. Mức độ của receptor này ở đỉnh cao vào các ngày 6 - 10 sau khi được hoạt hoá. IL-2 receptor có 3 peptid khác nhau được ký hiệu IL-2 α và IL-2 β và IL-2 γ . Cả 3 typ này đều là protein màng. IL-2 có trọng lượng phân tử là 55.000, chỉ có 13 aminoacid, protein này có thể nhận dạng được bằng kháng thể, được gọi là kháng thể chống tế bào T hoạt hoá (anti Tac). Còn IL-2 β và IL-2 γ thì có chủ yếu trong plasma có trọng lượng phân tử là 75.000 với IL-2 β và 64.000 với IL-2 γ .

2.4.2. Tác dụng của IL-2

IL-2 có nhiều tác dụng khác nhau.

- Với *T lympho*: Hoạt hoá Th (T_4). T_4 ở trạng thái nghỉ khi được kích thích sẽ đồng thời xuất hiện IL-2 và IL-2R.

IL-2 làm T lympho tăng khả năng gây độc tế bào, sản xuất các lymphokin như TNF γ , TNF β , TGF, sản xuất các yếu tố kích thích phát triển B lympho như IL-4, IL-6, các yếu tố kích thích sinh máu như IL-3, IL-5, GM-CSF. Một số thuốc ức chế miễn dịch như cyclosporin-A và FK-506 có tác dụng phong toả sản xuất IL-2 và IL-2R trong tế bào Th.

- Với các tế bào khác

+ NK: Tế bào này luôn có IL-2R, do đó cũng luôn phản ứng với IL-2. NK sau khi phản ứng với IL-2 thì tác dụng độc tố tế bào của chúng được tăng lên rõ rệt và tăng tiết các cytokin khác như IFN γ , GM-CSF, TNF α .

+ B lympho: Tế bào B đã hoạt hoá có số lượng cao receptor IL-2 (IL-2R) (khoảng 30 lần), IL-2 làm tăng phân chia và tăng tiết kháng thể của B lympho, tương bào.

+ Monocyt/đại thực bào: IL-2 có tác dụng kích thích ở mức thấp đối với tế bào này, IL-2 có thể làm tăng tác dụng diệt vi khuẩn (microbicidal activity) và tác dụng gây độc tế bào của đại thực bào, tăng tiết TNF α , IL-6.

+ Bạch cầu trung tính: Gần đây người ta thấy IL-2 có tác dụng hoạt hoá cả bạch cầu trung tính.

- Tác dụng điều trị

Nếu tiêm IL-2 cho súc vật thấy IL-2 làm tăng đáp ứng miễn dịch. IL-2 có thể dùng cho chất kích thích miễn dịch điều trị ung thư, như ung thư tế bào thận, melanoma, bệnh phong, leukemia dòng T lympho.

2.5. Interleukin 6 (IL-6)

2.5.1. Đặc điểm

– IL-6: Là cytokin có các hoạt tính sinh học đa dạng, nhưng chủ yếu làm tăng tổng hợp IL-1 và TNF để phối hợp kích thích đáp ứng miễn dịch, nhất là đáp ứng của gan trong giai đoạn đầu làm tăng sao chếp, tăng biệt hoá, tăng tiết kháng thể của tế bào B, tăng phối hợp kích thích sinh máu và sản xuất thrombopoietin, kích thích phát triển tế bào gan và tế bào myeloma ở tổ chức nuôi cấy. Mới đầu IL-6 là interferon - β_2 (IFN- β_2) vì chúng có hoạt tính chống virus và có kháng thể phản ứng chéo với IFN, nhưng qua nhiều nghiên cứu người ta đã chứng minh rằng tự bản thân IL-6 không có tác dụng chống virus, tác dụng chống virus của IL-6 là kích thích sản xuất IFN.

– Gen cấu trúc của IL-6 trên chromosom thứ 7 có trọng lượng phân tử là 22.000 - 30.000D.

– IL-6 được sản xuất từ nhiều tế bào khác nhau: Tế bào T và B đã hoạt hoá, monocyct, tế bào nội mạc, tế bào gan, tế bào B bị nhiễm EBV, tế bào xơ non.

2.5.2. Tác dụng của IL-6

IL-6 có một số tác dụng sinh học như tham gia vào đáp ứng miễn dịch ở giai đoạn đầu ở gan, sản xuất ra các yếu tố đề kháng không đặc hiệu giống như tác dụng của IL-1 và TNF đã nói ở trên, phát triển tế bào B và tương bào để tăng tạo kháng thể dịch thể, phối hợp với IL-1 và TNF tác dụng làm tăng sản xuất IL-2. Tham gia với IL -1 và TNF kích thích phát triển tế bào xương, tế bào da, tham gia kích thích sinh máu. IL-6 có hai loại tác dụng chính: tham gia kích thích phát triển miễn dịch và kích thích tạo máu.

2.6. Interferon (IFN)

2.6.1. Đặc điểm

Từ năm 1957 người ta đã mô tả tế bào có khả năng bất hoạt virus. Sau đó người ta thấy đó là yếu tố hoà tan trong huyết thanh do tế bào sản xuất ra và được gọi là "Interfere", vì nó có tác dụng ức chế virus xâm nhập tế bào mới.

Các đặc điểm chung:

IFN thực chất là một họ rất lớn của protein tiết, mà protein này không chỉ có hoạt tính chống virus mà còn có khả năng ức chế sự phân chia tế bào động vật mà điều hoà miễn dịch. Interferon không tác động trực tiếp trên tiểu thể virus, mà tạo ra trạng thái chống virus của tế bào chủ. Interferon chống lại tác dụng phân chia và điều hoà miễn dịch của tế bào chủ, phản ánh khả năng điều hoà sự bộc lộ gen đặc hiệu và hoạt tính chuyển hoá trong tế bào chủ của virus. Nhiều protein có khả năng gây nên trạng thái chống virus trong tế bào chủ, các protein này được gọi

interferon typ I (IFN α , IFN β , IFN δ) và typ II (IFN γ). Typ I có tác dụng chống virus, typ II có tác dụng điều hoà miễn dịch.

Typ I gồm 3 IFN α , β và δ . Ba loại này được sản xuất từ hầu hết các typ bạch cầu nhưng trước hết là đại thực bào. IFN được sản xuất nhiều trong các trường hợp nhiễm virus, vi khuẩn và đơn bào (protozoa), chúng có trọng lượng phân tử 18.000 - 20.000D.

2.6.2. Chức năng

a. Typ I

1. Ức chế sao chép virus.

Cơ chế tác dụng chống virus trong điều trị bệnh: INF không trực tiếp tiêu diệt virus, mà chúng chỉ ức chế nhân lên của virus bằng các protein cảm ứng do chúng tạo nên trong tế bào.

2. Tăng khả năng làm độc tế bào đích. Cơ chế này diễn biến như sau:

Các IFN của typ I gắn vào các receptor đơn độc trên bề mặt các tế bào lân cận, sự gắn của IFN vào các receptor màng tế bào làm tăng sản xuất, tăng bậc lộ các sản phẩm gen trong tế bào đích, có khi tới 30 loại sản phẩm, một trong các sản phẩm quan trọng là MHC lớp I, có chức năng hợp tác với T_8 . MHC lớp I làm tăng khả năng của tế bào nhiễm virus đối với sự trình diện kháng nguyên do đó tế bào đích dễ bị tiêu diệt bởi tế bào T độc.

3. IFN typ I còn có khả năng liên kết với một số men như: protein kinase và synthetase, sự liên kết này có tác dụng ức chế không đặc hiệu các gen chống virus.

4. Ngoài ra, IFN typ I còn có khả năng điều hoà chức năng của tế bào, chúng có khả năng ức chế sự phát triển tế bào trong nuôi cấy, ức chế biệt hoá tế bào.

b. Typ II

Typ này tham gia điều hoà miễn dịch. Đó là IFN γ , còn gọi là IFN γ miễn dịch (Immuno - IFN). Typ này có một dạng hoạt động là IFN- γ , có trọng lượng phân tử 18.000, không giống các IFN typ I, IFN typ II là một lymphokin được sản xuất ra bởi tế bào T_8 và một số tế bào T_4 , tế bào NK. Các tế bào này chỉ tiết cytokin khi chúng được hoạt hoá. Các tế bào lân cận đều có receptor phản ứng với cytokin này, khi phản ứng với cytokin này các tế bào sẽ tăng mật độ MHC-lớp I, đồng thời cũng làm tăng MHC class II, do đó có tác dụng làm tăng trình diện kháng nguyên cho tế bào T_4 . IFN γ là yếu tố hoạt hoá đại thực bào và khi được hoạt hoá, đại thực bào tăng sản xuất IL-1, IL-6, IL-8 nội mạc. IFN tăng cường quá trình biệt hoá của tế bào B và biệt hoá tế bào T_8 thành tế bào effector. IFN II không tham gia vào quá trình phân chia các tế bào này. IFN typ II tham gia vào điều hoà miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào, nhưng lại ức chế phân chia của tế bào Th-2 do đó ức chế miễn dịch thể dịch, mặt khác lại ức chế tác dụng của IL-4 trên tế bào B làm tăng ức chế miễn dịch thể dịch, đặc biệt là sản xuất IgE.

3. ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC CYTOKIN KHÁC

3.1. Interleukin 4 (IL-4)

IL-4 là glycoprotein, có trọng lượng phân tử 15.000 - 20.000D do tế bào T₄ hoạt hoá (subset Th-2) sản xuất. Nó kích thích tế bào B lympho phát triển, vì vậy người ta gọi IL-4 là yếu tố phát triển B lympho.

IL-4 kiểm soát phân chia và hoạt hoá tế bào mast và bạch cầu ái toan, sản xuất ra IgE, do đó nó có vai trò quan trọng trong bệnh dị ứng. IL-4 lại ức chế tế bào Th-2 là tế bào có vai trò phát triển miễn dịch tế bào, nghĩa là IL-4 cũng gián tiếp ức chế miễn dịch tế bào. IL-4 ức chế sản xuất các yếu tố viêm như IL-1, IL-6, TNF. IL-4 còn có hoạt tính chống ung thư.

3.2. Interleukin 5 (IL-5)

IL-5 là glycoprotein, trọng lượng phân tử từ 40.000 - 50.000D. Đó là yếu tố phát triển B lympho, nhưng lại không tham gia vào quá trình biệt hoá B lympho. Chức năng chính của IL-5 là kích thích sinh sản bạch cầu ái toan và làm tăng chức năng của tế bào này. Ngoài ra IL-5 làm tăng hoạt tính của bạch cầu ái kiềm, tăng giải phóng histamin và leukotrien.

3.3. Interleukin 7 (IL-7)

IL-7 là glycoprotein, trọng lượng phân tử 25.000D. Chức năng của IL-7 là kích thích sự phát triển tế bào nguồn thuộc cả T và B lympho. Làm tăng hoạt tính của tế bào lympho hoạt hoá. Nó có thể làm tăng hoạt tính gây độc tế bào trung gian lymphokine, tăng tác dụng độc tế bào của đại thực bào.

3.4. Interleukin 8 (IL-8) và họ Chemokin của cytokin

Tám năm trước đây một nhóm mới của cytokin đã được mô tả và nó liên quan đến hoạt tính hoá ứng bạch cầu. Các cytokin này có trọng lượng phân tử 8.000 - 11.000D, chúng tác dụng chủ yếu trên chức năng và sự phát triển của tế bào đích.

Tế bào đích của IL-8 là bạch cầu và tế bào xơ non. Nếu tiêm IL-8 tại chỗ, người ta thấy hiện tượng tập trung nhanh chóng bạch cầu trung tính sau 2-3 giờ. IL-8 tìm thấy trong máu của bệnh nhân với phản ứng viêm hệ thống. IL-8 có nồng độ cao trong dịch viêm. IL-8 kích thích sản xuất các yếu tố tiền viêm (Proinflammatory) như IL-1, IL-2, IFN γ , TNF α và factor phát triển tiểu cầu. Như vậy có thể nói IL-8 là yếu tố khuếch đại phản ứng viêm. Nó có vai trò trong viêm mạn bởi sự xâm nhiễm lymphocyt và monocyt, đồng thời nó làm mất hạt của bạch cầu ái toan và ái kiềm do đó nó đóng vai trò trong phản ứng dị ứng.

3.5. Interleukin 9 (IL-9)

IL-9 là glycoprotein, trọng lượng phân tử từ 30.000 - 40.000D, do tế bào T sản xuất. Nó có hoạt tính tăng cường phát triển đối với nhiều loại tế bào.

3.6. Interleukin 10 (IL-10)

IL-10 có trọng lượng phân tử là 18.000D, được sản xuất ra từ tế bào Th-2, tế bào T₈, bạch cầu đơn nhân và B lympho hoạt hoá. IL-10 ức chế Th-1 sản xuất IL-2 và IFN γ , IL-10 tăng kích thích tế bào sinh kháng thể dịch thể.

3.7. Interleukin 12 (IL-12)

IL-12 có trọng lượng phân tử 35.000-40.000D, được sản xuất ra từ tế bào B biệt hoá. IL-12 ức chế NK và đại thực bào sản xuất ra cytokin. IL-12 kích thích phát triển và phân chia T lympho hoạt hoá, làm tăng tính ly giải tế bào của NK, kích thích sản xuất IFN của tế bào NK và T hoạt hoá, tham gia vào biệt hoá Th-1 và ức chế hoạt động của Th-2, kích thích sản xuất IL-4, IL-10 và kháng thể IgE, kích thích sản xuất GM-CSF, TNF, IL-6 trong máu.

3.8. Interleukin 13 (IL-13)

IL-13 tìm thấy gần đây, có nhiều đặc điểm sinh học giống IL-4, làm tăng sản xuất kháng thể IgE và ức chế sản xuất các monokin. Do tế bào lympho Th sản xuất.

3.9. Interleukin 14 (IL-14)

Tăng sản xuất IgE. Tăng phân chia tế bào B. Ức chế tiết các Ig khác ngoài IgE. Do tế bào T hoạt hoá sản xuất.

3.10. Interleukin 15 (IL-15)

Kích thích phân chia dòng tế bào T sản xuất IL-2; IL-2 tăng khả năng phân chia của tế bào T đã hoạt hoá. IL-15 do tế bào biểu mô, tế bào xơ non, tế bào đa nhân trong máu sản xuất.

3.11. Interleukin 16 (IL-16)

Tăng hoá ứng bạch cầu toan và lympho T₄. Cố định proteinkinase C từ cytosol lên màng tế bào của tế bào T₄. IL-6 do bạch cầu ái toan sản xuất.

3.12. Interleukin 17 (IL-17)

Ức chế phản ứng viêm phụ thuộc vào tế bào T. Làm cầu nối hoạt động của cytokin cho tạo máu. IL-17 do tế bào T, tế bào T - CD₄ hoạt hoá sản xuất.

3.13. Interleukin 18 (IL-18)

IL-18 được sản xuất từ tế bào gan. Làm tăng sản xuất IFN của lách. Tăng tác dụng độc của NK. Tăng sản xuất GM-CSF. Giảm sản xuất IL-10.

4. CYTOKIN VÀ ĐIỀU HOÀ SINH MÁU

4.1. Các cytokin tạo máu

Các cytokin kích thích sinh máu là các vi chất kích thích tế bào nguồn sinh máu vạn năng (pluripotential stem-cells) hay tế bào mẹ (progenitor) của từng dòng riêng biệt để sản xuất ra một lượng lớn các tế bào máu tại tủy (ở người trưởng thành).

Các cytokin kích thích sinh máu chủ yếu được tóm tắt ở bảng 1.2.

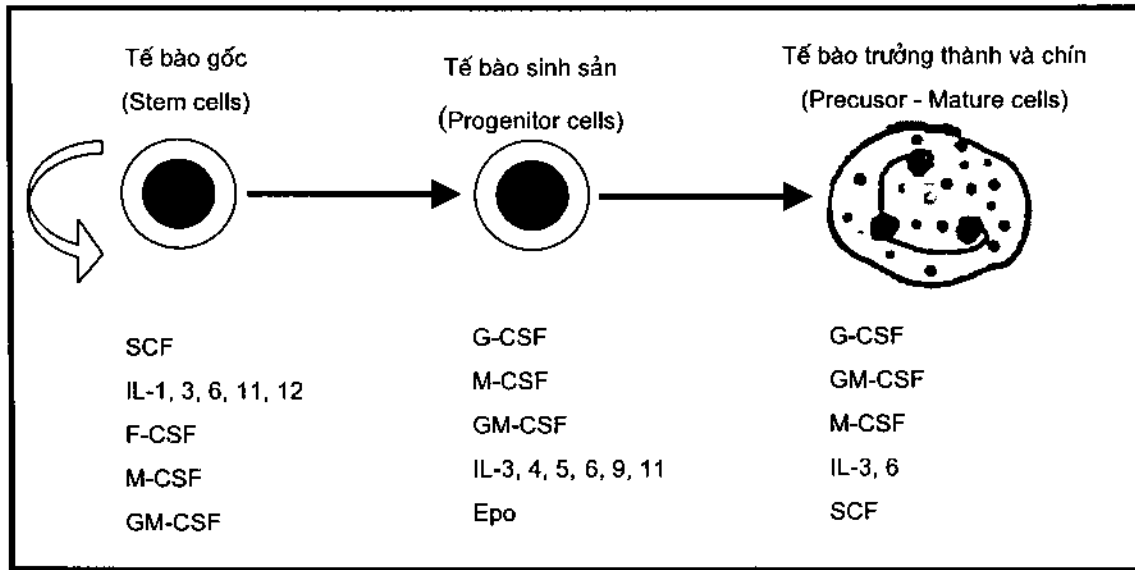
Bảng 1.2. Các cytokin kích thích sinh máu ở người

Tên gọi	Tế bào sản xuất chính	Tế bào chịu kích thích
S-CSF	Xơ non, tế bào gan, tế bào nội mạc, tế bào biểu mô, tế bào tủy xương	- Tất cả tế bào tạo máu - Tế bào tuyến dực - Tế bào sắc tố (Melanocyte)
IL-3	T lympho hoạt hoá	- Bạch cầu đơn nhân - Bạch cầu đa nhân trung tính - Bạch cầu ái toan - Hồng cầu - Tiểu cầu
GM-CSF	- Tế bào lympho - Bạch cầu đơn nhân - Tế bào xơ non - Tế bào nội mạc	- Bạch cầu trung tính/đơn nhân - Bạch cầu ái toan - Hồng cầu, tiểu cầu - Tế bào đuôi gai (Dendritic)
IL-1	- Đại thực bào - Tế bào biểu mô - Tế bào xơ non (Fibroblasts)	- Tăng sản xuất các yếu tố GM, G-CSF, IL-6. Tăng T hoạt hoá. - Kích thích phát triển hầu hết các tế bào cơ thể.
IL-2	Do T lympho hoạt hoá	- Tăng phân chia và biệt hoá B lympho - Tăng biệt hoá T hỗ trợ sản xuất IL-3 - Tăng hoạt hoá NK - Hợp tác với IL-1 tăng sản xuất INF
G-CSF	- Bạch cầu đơn nhân - Xơ non	- Bạch cầu trung tính
M-CSF	- Bạch cầu đơn nhân, lympho - Tế bào xơ non - Tế bào nội mạc - Tế bào biểu mô	- Bạch cầu đơn nhân - Tế bào màng nhau thai
Epo Erythropoietin	Tế bào thận, gan, tủy xương, lách	- Hồng cầu, giải phóng hồng cầu mạng vào máu - Kích thích phát triển dòng tiểu cầu
TPO	Tế bào gan, thận	- Tác động lên mẫu tiểu cầu tăng phát triển - Ảnh hưởng đến phát triển hồng cầu, bạch cầu hạt
MIF	- Tế bào T sản xuất	Tác dụng ức chế hoạt động đại thực bào
MCP	- Monocyt	- Tác dụng trên tế bào mono, tế bào T, tế bào mast, tế bào ái kiềm. - Tăng hoá ứng, giải phóng histamine ức chế tạo colony
MIP	- Tế bào T - Mono - Bạch cầu ái toan	- Tác dụng trên tế bào mono, tế bào T, B, NK, Mast, dendritic, tế bào gốc (stem cells) - Hoá ứng động và ức chế tạo colony

Ngoài các chất chính nêu ở bảng trên, người ta còn biết gần 30 cytokin khác cũng có tác dụng kích thích sinh máu. Một số ít như S-CSF và Epo có mặt liên tục ở cơ quan tạo máu. Còn các chất khác chỉ được sản xuất khi các tế bào sản xuất ra chúng được hoạt hoá.

4.2. Vị trí tác dụng của cytokin trên quá trình sinh sản và biệt hoá tế bào sinh máu

Các cytokin tạo máu có diện hoạt động khá rộng. Tuy nhiên mỗi cytokin vẫn có tác dụng riêng biệt đối với từng dòng hoặc từng giai đoạn của quá trình sinh trưởng (H.1.3).



Hình 1.3. Vị trí (đối tác) tác dụng của các cytokin tạo máu

5. CYTOKIN VÀ NGHIÊN CỨU TẾ BÀO GỐC (STEM CELLS)

Trong các năm gần đây vấn đề tế bào gốc đã nổi lên thành một nội dung thu hút sự quan tâm của toàn cầu. Trước đây ta đã có nhiều tư liệu về cytokin trong sự sinh sản và biệt hoá tế bào máu như đã trình bày ở trên, ngày nay hiểu biết về cytokin còn cho thấy chúng đóng vai trò quan trọng trong nghiên cứu cấy ghép tế bào nguồn cho nhiều cơ quan bị bệnh khác và đóng vai trò chủ yếu trong nghiên cứu invitro, insitu về sự nhân lên và biệt hoá của tế bào gốc. Quyết định cho sự thành công này chính là tìm ra các cytokin đặc hiệu cơ quan, tổ chức và tế bào. Đây là vấn đề lớn chúng ta còn phải chờ đợi.

MIỄN DỊCH CƠ BẢN ỨNG DỤNG TRONG HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

1. MỘT VÀI NÉT CHUNG

Những người làm công tác truyền máu là người đem lại an toàn sự sống cho các bệnh nhân khi cần máu. An toàn này bao gồm: phần chuyên môn kỹ thuật phòng lây truyền các bệnh nhiễm trùng truyền qua đường truyền máu và phần hạn chế đến mức tối đa các phản ứng miễn dịch trong dịch vụ truyền máu.

Về mặt miễn dịch trong truyền máu, phải kể đến vai trò của các kháng nguyên đồng loài trên bề mặt các tế bào máu bao gồm cả kháng nguyên hồng cầu (ABO, Rh, các nhóm máu hiếm) và kháng nguyên bạch cầu (HLA), tiểu cầu (HPA), các kháng nguyên dạng hòa tan trong huyết tương. Tương đương với các kháng nguyên này, các kháng thể đặc hiệu với chúng có thể sử dụng để nhận biết các kháng nguyên. Khi kháng nguyên gặp kháng thể đặc hiệu sẽ gây phản ứng bất đồng gây nhiều tai biến nguy hiểm cho tính mạng bệnh nhân. Vì vậy trong phạm vi phần này, chúng tôi giới thiệu các khía cạnh miễn dịch liên quan đến an toàn máu - an toàn sự sống cho người bệnh khi cần truyền máu.

Danh pháp và tên gọi:

Miễn dịch là khả năng bảo vệ của cơ thể chống lại sự xâm nhập của các yếu tố "ngoại lai". Có nhiều cách phân loại:

- *Liên quan đến quá trình sống người ta phân hai loại:*

- Miễn dịch tự nhiên: được hình thành tự nhiên trong quá trình tiến hoá, như cơ chế bảo vệ của da, niêm mạc, cơ chế thực bào của bạch cầu, kháng nguyên, kháng thể hệ ABO, kháng nguyên bạch cầu...

- Miễn dịch mắc phải: được tạo nên trong quá trình sống do sự xâm nhập của kháng nguyên hay do tác động của môi trường làm thay đổi tổ chức của cơ thể như các tự kháng nguyên (autoantigen), tự kháng thể (autoantibodies), kháng thể chống bệnh nhiễm trùng, chống ung thư...

- *Liên quan đến tính đặc hiệu, người ta phân hai loại:*

- Miễn dịch không đặc hiệu: là miễn dịch không do phản ứng kháng nguyên- kháng thể như hiện tượng thực bào của bạch cầu, các dịch tiết của mắt, đường tiêu hoá...

- Miễn dịch đặc hiệu: miễn dịch tạo nên do phản ứng kháng nguyên- kháng thể đặc hiệu như tan máu hoặc ngưng kết của các nhóm máu, phản ứng gây độc tế bào đặc hiệu, phản ứng kết tủa...

- *Liên quan đến tính cá thể người ta phân ba loại:*

- Tự miễn dịch (autologous immunity) do tổ chức cơ thể bị biến đổi tạo nên.
- Miễn dịch đồng loại (allo-immunity) miễn dịch giống nhau giữa một số cá thể như miễn dịch nhóm máu.
- Miễn dịch dị loại (hetero - immunity) miễn dịch khác nhau giữa các loài động vật như thỏ, chó, gia cầm, người...

- *Liên quan nơi tạo kháng thể, lại có thể phân ra hai loại:*

- Miễn dịch thụ động (passive immunity): miễn dịch từ ngoài (động vật) đưa vào cơ thể như tiêm truyền huyết thanh có kháng thể đặc hiệu (kháng thể chống uốn ván...), truyền tế bào thực bào trong chống nhiễm trùng...
- Miễn dịch chủ động (active immunity): miễn dịch do chính cơ thể tạo nên như kháng thể chống vi khuẩn, chống virus khi vaccin, hoặc nhiễm trùng, có thể có kháng thể bảo vệ.

2. KHÁNG NGUYÊN

2.1. Kháng nguyên

Được coi là các phân tử có khả năng gắn (phản ứng) với kháng thể đặc hiệu, có khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch (immune response). Đáp ứng này có thể dương tính hoặc âm tính. Đáp ứng dương nghĩa là cơ thể sinh kháng thể đặc hiệu chống lại kháng nguyên đã kích thích cơ thể sản xuất ra kháng thể đó. Đáp ứng âm là trạng thái khi cơ thể tiếp xúc với kháng nguyên, cơ thể dung nạp (tolerance) với kháng nguyên đó, nghĩa là các tế bào miễn dịch đã không đáp ứng để tạo ra kháng thể. Trạng thái này rất quan trọng trong việc cơ thể chấp nhận hay loại trừ các tổ chức đồng loài.

2.2. Phân loại kháng nguyên

- Tự kháng nguyên (auto - antigen)
- Kháng nguyên đồng chủng (Isoantigen)
- Kháng nguyên idiotyp (idiotype antigen)
- Kháng nguyên đồng loài (alloantigen)
- Kháng nguyên dị loại (heteroantigen)

2.3. Đặc điểm kháng nguyên

Về cấu trúc, kháng nguyên có hai phần:

- Phần đặc hiệu là phần kích thích sinh kháng thể đặc hiệu và phản ứng với kháng thể đó. Phần này mang tính đặc hiệu của kháng nguyên (specificity).
- Phần mang tính kháng nguyên, phần này có khả năng kích thích cơ thể đáp ứng mạnh hay yếu, còn gọi là phần mang tính kháng nguyên (antigenicity).

Trên cơ sở này lại có thể phân hai loại:

- Kháng nguyên hoàn toàn là kháng nguyên có cả hai phần đặc hiệu và phần mang tính kháng nguyên;

- Kháng nguyên không hoàn toàn là kháng nguyên chỉ có phần đặc hiệu mà không có phần mang tính kháng nguyên, nếu có một mình, chúng không gây đáp ứng miễn dịch. Đó là các hapten, như hoá chất, thuốc. Các hapten khi vào cơ thể, liên kết với protein tạo thành kháng nguyên hoàn toàn. Khi này chúng mới có khả năng kích thích đáp ứng miễn dịch, đồng thời đây cũng là nguồn gốc của tự kháng nguyên, đó là các protein của cơ thể bị biến đổi khi liên kết với hapten. Trường hợp này có thể tạo ra ba loại: kháng thể chống hapten, kháng thể chống protein mang và kháng thể chống cả hapten và protein mang.

3. KHÁNG THỂ

3.1. Khái niệm chung về kháng thể

Kháng thể là các globulin miễn dịch viết tắt là Ig (immunoglobulin) được tạo nên bởi B lympho khi đáp ứng với kháng nguyên, gọi là miễn dịch dịch thể (humoral Immunity). Còn đáp ứng của T lympho với kháng nguyên tạo ra các tế bào độc, các tế bào này có thể trực tiếp nhận biết kháng nguyên trên bề mặt tế bào và hủy diệt kháng nguyên đó, gọi là miễn dịch tế bào (cellular immunity).

Kháng thể dịch thể, tùy theo loại kháng nguyên có các tên gọi khác nhau:

- Tự kháng thể: kháng thể chống lại kháng nguyên do chính bản thân cơ thể tạo nên. Do tổ chức của cơ thể chưa dung nạp với hệ thống trả lời miễn dịch, hoặc do bị biến đổi trong quá trình sống do các tác nhân hoá chất, tia xạ...

- Kháng thể đồng loại (alloantibody): cơ thể tạo kháng thể chống lại kháng nguyên từ cá thể khác cùng loài.

- Kháng thể dị loại: có thể sản xuất các kháng thể chống lại các kháng nguyên từ cá thể khác loài.

Hai loại kháng thể đầu thường gặp trong phòng thí nghiệm ngân hàng máu, còn loại thứ ba, do gây mẫn cảm ở súc vật chống kháng nguyên của người.

Có năm lớp kháng thể: IgA, IgM, IgG, IgD và IgE. Các kháng thể IgM và IgG liên quan nhiều đến các kháng nguyên nhóm máu, còn IgA và các Ig khác rất ít liên quan.

3.2. Đặc điểm sinh hoá học của kháng thể dịch thể

- Các phân tử kháng thể được cấu trúc chung bởi 4 chuỗi đa peptid, trong đó có 2 chuỗi nặng H (heavy chain) và 2 chuỗi nhẹ L (light chain). Các chuỗi này được liên kết với nhau bởi cầu disulfur (-S-S-). Các chuỗi nhẹ của các Ig có 2 kiểu: Lambda (λ) và Kappa (K). Chuỗi Kappa chiếm 65%, chuỗi Lambda chiếm 35%. Chuỗi nặng lại đặc trưng cho từng Ig: chuỗi nặng của IgG ký hiệu là γ , IgA là α , IgM là μ , IgD là δ , IgE là ϵ .

- Nếu cắt phân tử IgG bằng papain ta được hai phần: phần gắn kháng nguyên (fragment antigen binding) ký hiệu là Fab, phần gắn bổ thể hoặc ái tế bào, ký hiệu là Fc (fragment cytophil).

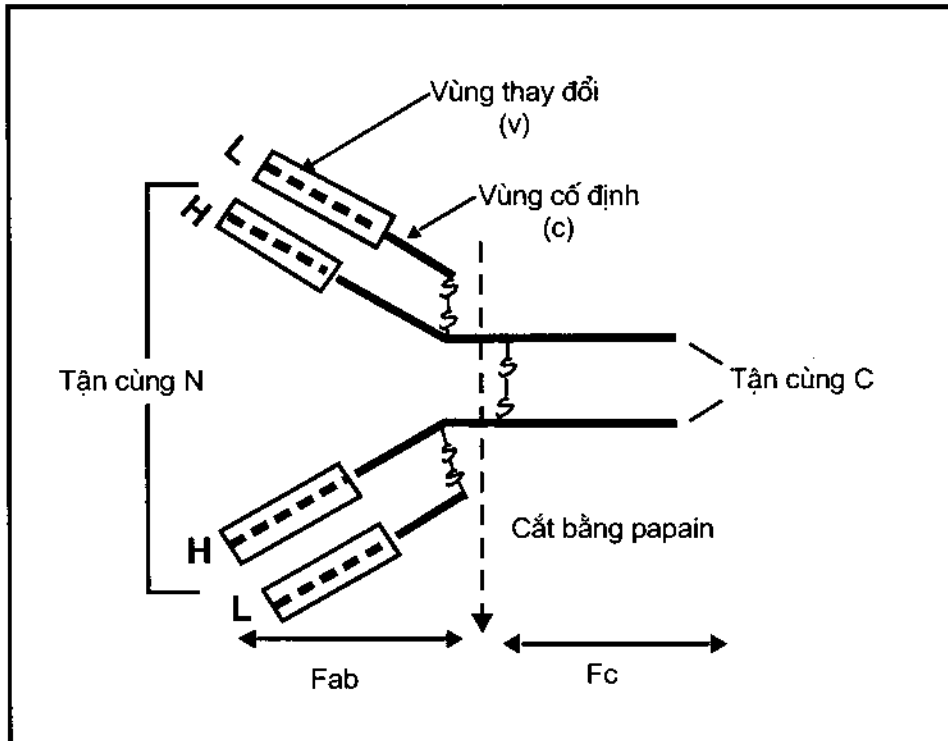
- Phần gắn kháng nguyên trên chuỗi nặng H và chuỗi nhẹ L lại có 2 vùng khác nhau: vùng các acid amin, đây là vùng cực kỳ thay đổi (variable region), ký hiệu là V. Vùng các acid rất ít thay đổi, gọi là vùng cố định (constant region). Vùng thay đổi V tạo nên các kháng thể đặc hiệu. Sự thay các acid amin ở vùng này cũng đồng thời là tạo ra các kháng nguyên idiotip (Idiotype antigen) (hình 1.4 và 1.5).

- Đặc điểm cấu trúc của từng Ig:

+ IgG có 4 dưới lớp (subclass) đó là IgG1, IgG2, IgG3, IgG4.

+ IgM được cấu trúc bởi 5 đơn vị - mỗi đơn vị cấu trúc như 1 phân tử IgG. Các phân tử này liên kết với nhau bởi cầu SH (hình 1.5), IgM có trọng lượng phân tử lớn nhất (bảng 1.3).

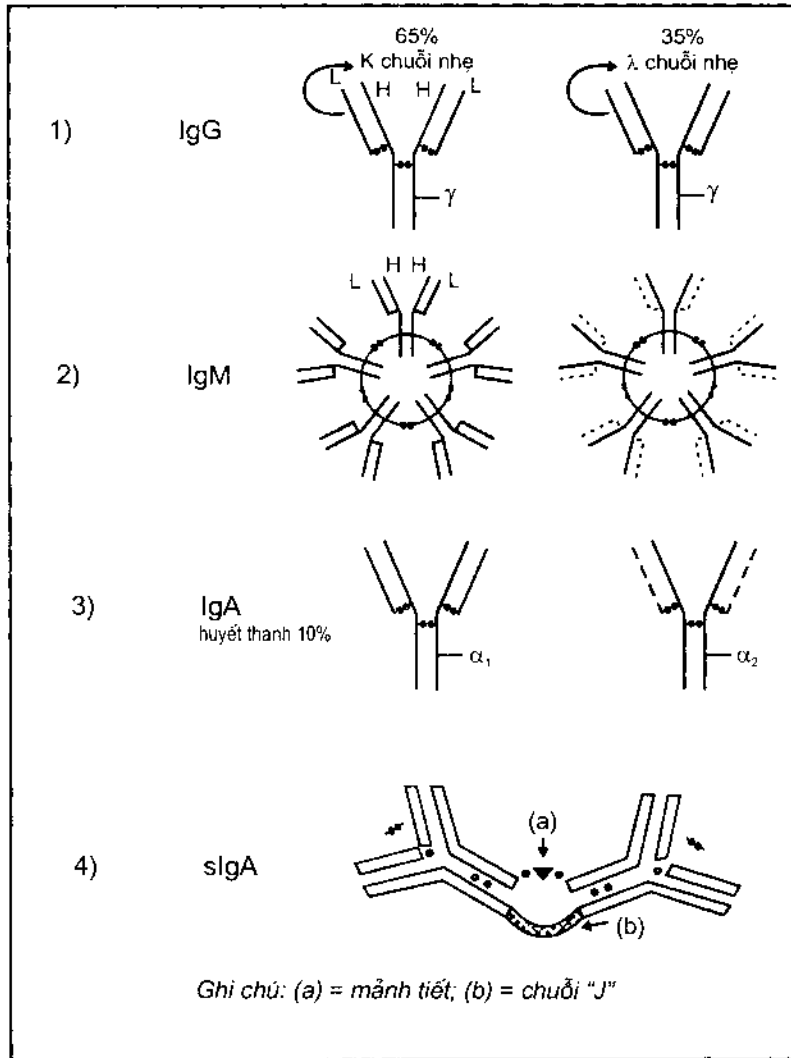
+ IgA có hai loại: IgA huyết thanh, IgA này có 2 dưới lớp IgA₁ và IgA₂; IgA tiết (secretary IgA), IgA tiết được cấu trúc bởi 2 phân tử IgA (dimer) liên kết với nhau bởi mảnh tiết và cầu nối "J" (hình 1.5), IgA có trong sữa mẹ, dịch nước bọt, dịch tiết đường tiêu hoá...



Hình 1.4. Sơ đồ cấu trúc của globulin miễn dịch

- Hai chuỗi nặng (H)
- Hai chuỗi nhẹ (L)
- Tận cùng - N-, Tận cùng C
- Vùng thay đổi (V)
- Vùng cố định (C)

Cấu trúc nói trên đại diện chung cho cả 5 lớp Immunoglobulin.



Hình 1.5. Cấu trúc của các Immunoglobulin

– Trọng lượng phân tử: các Ig có trọng lượng phân tử khác nhau và hàm lượng trong huyết thanh cũng khác nhau (bảng 1.3).

Bảng 1.3. Một số đặc điểm sinh học của các Ig

Đặc điểm	Các Ig									
	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄	IgA ₁	IgA ₂	sIgA	IgM	IgD	IgE
Chuỗi nặng	γ ₁	γ ₂	γ ₃	γ ₄	α ₁	α ₂	α ₁ α ₂	μ	δ	ε
Hàm lượng trong máu(mg/ml)	9	3	1	0.5	3	0.5	0.05	1.5	0.03	0.00005
Trọng lượng phân tử x 10 ³	146	146	170	146	160	160	385	970	184	188
Tốc độ lắng	75	75	75	75	75	75	115	195	75	85

- Một số đặc điểm về chức năng của các Ig.

Bảng 1.4. Chức năng của Ig

	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄	IgA ₁	IgA ₂	sIgA	IgM	IgE
Cố định bổ thể	+++	+	+++	-	-	-	-	+++	-
Chuyển qua màng nhau	+	+	+	+	-	-	-	-	-
Thu thể Fc (FCR)	+	-	+	-	-	-	-	-	
Gắn với tế bào mast	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
Gắn với proteinA	+	+	-	+	-	-	-	-	-

3.3. Kháng thể idiotyp: chuỗi acid amin trong vùng cực kỳ thay đổi (hypervariable segments) có thể nhận biết một số kháng huyết thanh (thường huyết thanh của động vật khác loài) như một kháng nguyên. Dạng kháng nguyên này gọi là idiotopes và kháng thể tạo ra chống lại chúng được gọi là antiidiotopes. Các idiotopes đều nằm ở vùng cực kỳ thay đổi. Các anti-idotypes có thể bị ức chế bằng các hapten, vì các hapten khi tiếp xúc với vùng cực kỳ thay đổi của kháng thể miễn dịch có thể phong toả đường vào của antiidiotyp để phản ứng với idiotopes.

4. BỔ THỂ

4.1. Bổ thể là gì?

Bổ thể (viết tắt C) là một chuỗi protein huyết tương - chủ yếu là protein dạng enzym có thể bị hoạt hoá tạo ra các sản phẩm quan trọng phá huỷ tế bào, vi trùng bằng con đường miễn dịch, có thể là miễn dịch đặc hiệu như phản ứng kháng nguyên - kháng thể chống hồng cầu nếu có mặt bổ thể sẽ làm tan hồng cầu... có thể là miễn dịch không đặc hiệu, các sản phẩm bổ thể sẽ làm tăng hiện tượng thực bào (phagocytosis) và ẩm bào (opsonization); bổ thể khi hoạt hoá có thể tạo ra nhiều yếu tố có hoạt tính sinh lý, làm tăng thấm màng tế bào, giảm huyết áp, gây dị ứng...

4.2. Các thành phần của bổ thể

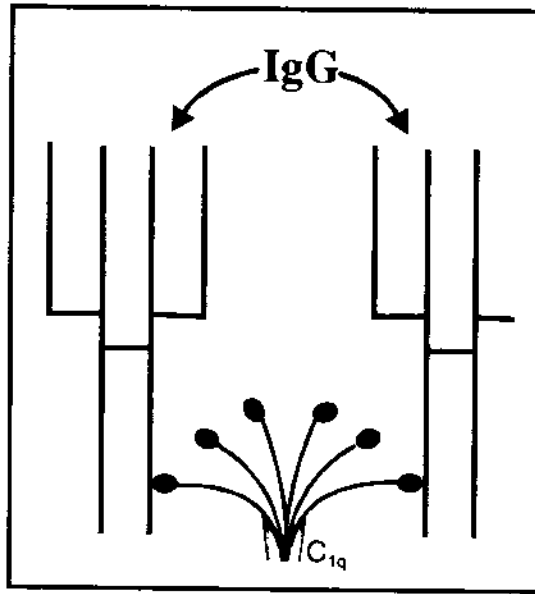
Bổ thể có 9 thành phần được ký hiệu từ C1 đến C9.

- C1 có 3 protein quan trọng: C1q, C1r, C1s. Riêng C1q có tới 6 nhánh, chỉ khi có ít nhất hai nhánh gắn với phần Fc thì nó mới được hoạt hoá. Thí dụ với IgG thì cần có hai phân tử mới hoạt hoá được C1q (H.1.6). Sau khi C1q hoạt hoá, chúng sẽ hoạt hoá tiếp C1r, C1s tạo thành phức hợp C1 hoạt hoá: C1qrs.

- C4: C1qrs sẽ hoạt hoá C4 tạo thành hai phân tử C4b và C4a. C4b sẽ tiếp tục hoạt hoá C2.

- C2: Phức hợp C4bC1 hoạt hoá C2 tạo thành hai sản phẩm: C2b và C2a.

- C3 là thành phần trung gian giữa hai con đường hoạt hoá bổ thể. Khi hoạt hoá C3 tách ra hai thành phần: C3a và C3b. C3b tiếp tục tham gia vào dây truyền hoạt hoá bổ thể, còn C3a có tác dụng như một chất gây dị ứng. C3 được hoạt hoá bằng hai con đường: cổ điển và đường tắt (hình 1.7).



Hình 1.6. Hoạt hóa C_{1q} bởi hai phân tử IgG. C_{1q} có 6 đơn nguyên gắn với phần Fc của phân tử kháng thể

- C5: Khi bị hoạt hoá cũng có thể tách ra C5a và C5b. C5b tiếp tục hoạt hoá C6 và C7.
- C6, C7, dưới tác dụng của C5b, hai thành phần này được hoạt hoá và tiếp tục tác động lên C8, C9.
- C8, C9: hai thành phần cuối cùng bị hoạt hoá sẽ tạo ra các lỗ thủng làm thay đổi tính thấm màng tế bào, làm tế bào trương to và chết.

4.3. Các con đường hoạt hoá bổ thể

Bổ thể được hoạt hoá bởi hai con đường: đường cổ điển (classical pathway) và đường tắt (alternative pathway).

- Đường cổ điển: đường hoạt hoá này là do phức hợp kháng nguyên + kháng thể, do các enzym (trypsin, plasmin, lysosozim), do endotoxin hoạt hóa với IgM, chỉ cần 1 phân tử IgM gồm có 5 đơn vị nhỏ (xem phân cấu trúc) là đủ để hoạt hoá bổ thể. Nhưng với IgG thì phải cần ít nhất là hai phân tử mới hoạt hoá được C_{1q} . Các phân tử bổ thể hoạt hoá sẽ gắn vào phần Fc của phân tử kháng thể. Sau khi C_{1s} được hoạt hoá, chúng sẽ hoạt hoá tiếp C4 và C2 tạo thành $C_{1C4bC2b}$. Phức hợp $C_{1C4bC2b}$ sẽ hoạt hoá tiếp C3. C3 có lượng lớn trong huyết thanh (khoảng 100 - 150mg/100ml) C3 hoạt hoá sẽ tạo nên phức hợp $C_{1C4bC2bC3b}$, phức hợp này sẽ tiếp tục hoạt động trên con đường chung, bao gồm C5, 6, 7, 8, 9.

- Đường tắt: bằng đường này sự hoạt hoá bổ thể không cần sự có mặt của phức hợp MD (KN + KT). Các protein của đường tắt bắt đầu từ hoạt hoá C3. Các yếu tố có thể hoạt hoá C3 qua đường tắt là IgA, Zymozan, lipopolysaccharid, các khuẩn. Khi C3 được hoạt hoá sẽ tạo ra C3b, C3b cùng với yếu tố B đã được hoạt hoá

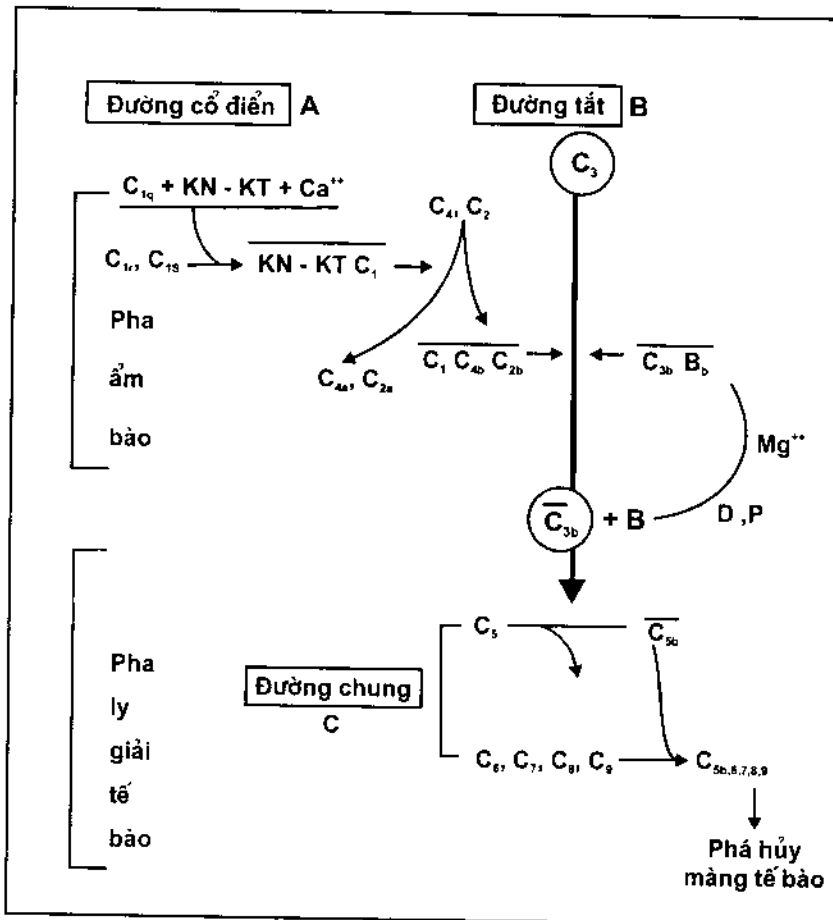
bởi protease (yếu tố D) tạo thành phức hợp C3bBb, phức hợp này lại hoạt hoá tiếp C3 để tạo C3b. Đây là vòng hoạt hoá ngược (Feed-Back cycle) của C3 (H 1.7). Sự có mặt của C3b sẽ tiếp tục hoạt hoá C5, 6, 7, 8, 9 trên con đường chung.

- Đường chung: sự có mặt của phức hợp C1C4bC2bC3b từ đường cổ điển và C3bBb sẽ hoạt hoá C5 tạo ra hai thành phần C5a và C5b. C5b sẽ tiếp tục hoạt hoá C6 C7 C8 C9. Toàn bộ phức hợp này sẽ gắn vào phần Fc của phân tử kháng thể trên bề mặt tế bào, làm thay đổi tính thấm màng tế bào, tạo các lỗ thủng ở màng tế bào, nước từ ngoài vào tế bào, tế bào trương to và bị phá vỡ.

- Điều kiện thuận lợi cho phản ứng phá vỡ tế bào do C':

+ Nhiệt độ và pH thích hợp cho hoạt hoá các thành phần bổ thể. Nhiệt độ thường từ 32 - 37°C, pH thường là 6,8.

+ Khả năng hoạt hoá bổ thể của kháng thể: IgM mạnh hơn IgG vì IgM có nhiều vị trí gắn với C1q hơn IgG.



Hình 1.7. Sơ đồ hoạt hoá bổ thể theo:

- Đường cổ điển (A)
- Đường tắt (B)
- Đường chung (C)

5. PHẢN ỨNG KHÁNG NGUYÊN, KHÁNG THỂ DỊCH THỂ

Phản ứng kháng nguyên + kháng thể dịch thể là phản ứng đặc hiệu giữa kháng thể là các Ig với kháng nguyên đặc hiệu.

Để phát hiện phản ứng này có các kỹ thuật sau đây liên quan đến huyết học - truyền máu:

- Kỹ thuật ngưng kết.
- Kỹ thuật tan tế bào phụ thuộc bổ thể.

5.1. Phản ứng ngưng kết: Phản ứng này có thể chia hai giai đoạn

5.1.1. Giai đoạn đầu: sự liên kết kháng nguyên + kháng thể

Giai đoạn này có một số yếu tố ảnh hưởng sau đây:

- Tỷ lệ cân bằng kháng nguyên + kháng thể. Tỷ lệ này được tính theo công thức:

$$(KN) + (KT) \xrightarrow{\frac{K_1}{K_2}} (KN \cdot KT)$$

K_1 và K_2 là tỷ lệ cố định, có liên quan đến phản ứng $KN + KT$, liên quan với hằng số K

$$K = \frac{K_1}{K_2} = \frac{(KN)(KT)}{(KN) + (KT)}$$

Khi K ở mức độ cân bằng thì phản ứng xảy ra rất mạnh, ngược lại thì phản ứng yếu không rõ ràng.

- pH của môi trường phản ứng: trong khoảng từ 5,5 - 8,5.
- Lực ion của dung dịch phản ứng.
- Nhiệt độ: từ 37°C đến 40°C.

5.1.2. Giai đoạn thứ hai: ngưng kết thấy được. Ở giai đoạn này hồng cầu kết dính với nhau tạo thành các mảng ngưng kết có thể thấy bằng mắt thường.

Kết quả của giai đoạn này phụ thuộc vào:

- Mức độ tiếp xúc giữa tế bào và kháng thể: để tiếp xúc tốt có thể ly tâm, hoặc kéo dài thời gian ủ, hoặc bổ sung thêm albumin cho nhanh ngưng kết.

- Điện tử tự do trên bề mặt hồng cầu: thường giữa các hồng cầu có khoảng cách khoảng 18nm, giữa các phân tử IgG trên bề mặt hồng cầu khoảng 12nm. Cho nên nếu có thêm chất bổ sung để rút ngắn khoảng cách này thì phản ứng xảy ra nhanh hơn. Mặt khác thường xung quanh hồng cầu có lớp áo khoác (coated layer), vì vậy phải tiêu huỷ chúng bằng protease (trypsin, papain) hoặc neuramidase.

- Đời sống và hiệu lực của phân tử KT.

- Vị trí và mật độ của nhóm quyết định kháng nguyên bề mặt hồng cầu.
- Khả năng gắn bó thể của phân tử KT

Phương pháp phát hiện phản ứng ngưng kết:

Phản ứng ngưng kết là phản ứng thường dùng nhất trong truyền máu, do KT đa hoá trị gắn với kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu tạo thành mảng ngưng kết. Thường dùng các phản ứng sau:

- Ngưng kết trực tiếp: thường do KT typ IgM - thường dùng kỹ thuật này xác định nhóm máu ABO.

- Ngưng kết gián tiếp: ngoài kháng thể typ IgM, hầu hết KT nhóm máu ABO là typ IgG. Do số lượng vị trí gắn KT ít và khoảng cách xa (12nm) nên ngưng kết trực tiếp đôi khi khó khăn. Trong trường hợp này nếu được viện trợ thêm một số chất như protease, albumin, hoặc chất làm tăng kết dính như polybren thì phản ứng ngưng kết sẽ dễ dàng hơn.

- Thử nghiệm bằng KT Coombs (Coombs test): sử dụng kháng thể kháng gammaglobulin, thử nghiệm Coombs dùng phát hiện các kháng thể thiếu (kháng thể không hoàn toàn).

- + Test Coombs trực tiếp, có thể phát hiện sự có mặt của KT không hoàn toàn trên bề mặt hồng cầu.

- + Test Coombs gián tiếp, có thể phát hiện kháng thể không hoàn toàn trong huyết thanh. Trong trường hợp này phải tiến hành hai bước:

Bước 1: Ủ huyết thanh bệnh nhân với hồng cầu nhóm O trong 60 - 90 phút, rửa sạch (loại kháng thể thừa).

Bước 2: Bổ sung anti - gammaglobulin (Coombs serum) quan sát hiện tượng ngưng kết hồng cầu.

- Dùng microplat: có thể định được 800 - 1.000 mẫu xét nghiệm/ngày; đây là máy định nhóm tự động.

- Dùng microcolumn: sử dụng định nhóm máu trong cột gel.

- Sử dụng kỹ thuật sàng lọc kháng thể: trường hợp huyết thanh bệnh nhân có nhiều loại kháng thể chống hồng cầu khác nhau - như anti - A, C, E của hệ Rh, M, N, S... trường hợp này cần sử dụng các kỹ thuật sàng lọc, nhất là bệnh nhân truyền máu nhiều lần, như kỹ thuật xử lý máu, kỹ thuật polybren, ủ ở nhiệt độ 37°C, kỹ thuật cột gel...

5.2. Phản ứng kết hợp bổ thể

Phản ứng này thường dùng để phát hiện kháng thể chống bạch cầu, phản ứng tan hồng cầu (ít dùng).

6. MIỄN DỊCH TRUNG GIAN TẾ BÀO

Miễn dịch trung gian tế bào (cellular mediated immunity) là tên để mô tả phản ứng tại chỗ đối với vi khuẩn, thường là bệnh nguyên nội tế bào (intra cellular pathogen)

được trung gian bởi lympho hay đại thực bào. Ngày nay các bệnh nguyên đó thường dùng để chỉ các phản ứng đối với vi khuẩn, tế bào ung thư, tế bào ghép đồng loài.

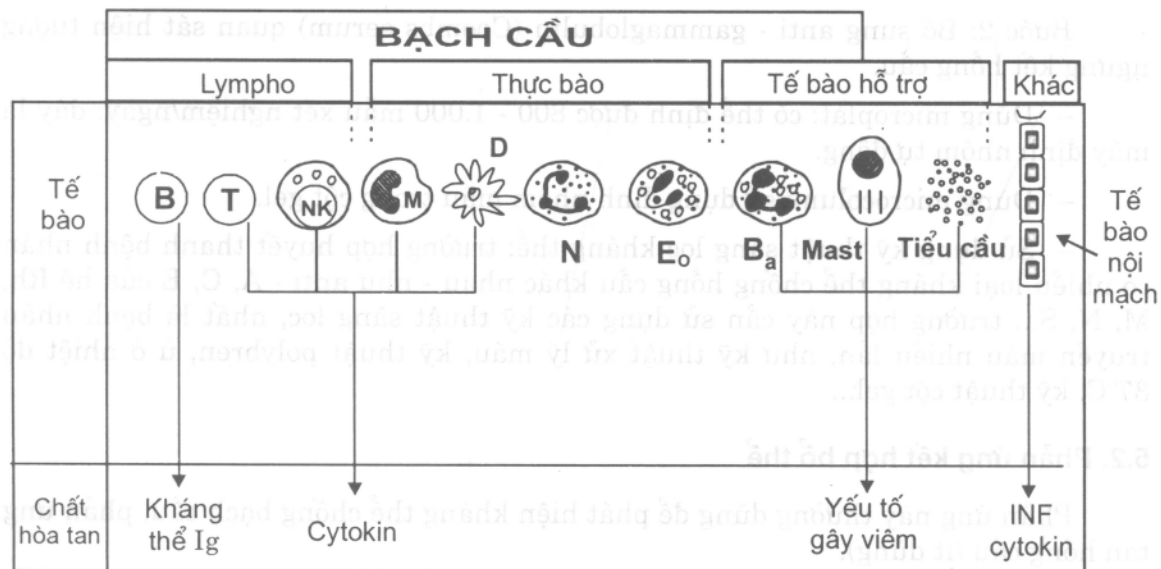
Phản ứng này không thể xảy ra đối với tế bào đã tách riêng rẽ. Đó là một chuỗi phản ứng liên tiếp của nhiều thành phần tế bào và tổ chức tham gia, phản ứng này giải phóng ra nhiều chất có hoạt tính gây viêm như các chất hoá ứng động thực bào, làm tăng tập trung tế bào tại chỗ, giải phóng các chất gây hoạt mạch... Kháng thể tạo ra có thể gắn vào các tế bào qua thụ thể Fc, làm kích động hoá ứng của tế bào; Kháng thể là chính các tế bào độc được hoạt hoá có thể trực tiếp tiêu diệt tế bào đích. Như vậy phản ứng miễn dịch tế bào chính là một phản ứng hợp tác tế bào giữa các loại bạch cầu với nhau.

6.1. Kháng nguyên tham gia phản ứng miễn dịch tế bào

- Các tế bào của các tổ chức và cơ quan bình thường có trên bề mặt kháng nguyên hệ HLA. Đó là những kháng nguyên gây đáp ứng miễn dịch tế bào.
- Các vi sinh vật, trực khuẩn lao, phong..., virus viêm gan, virus HIV, virus đậu mùa..., ký sinh trùng: sốt rét, giun, các trùng roi, Schistosoma...
- Các tế bào như tế bào mang virus, tế bào ung thư, tế bào ghép đồng loài...

6.2. Các tế bào tham gia phản ứng miễn dịch tế bào

Các tế bào tham gia phản ứng miễn dịch tế bào có thể chia làm ba nhóm sau đây (hình 1.8).



Hình 1.8. Các tế bào miễn dịch

Bao gồm bạch cầu (B, T lympho, NK, ĐTB, bạch cầu trung tính (N), ái toan (Eo), ái kiềm (Ba), tế bào mast, tiểu cầu, tế bào nội mạch)

6.2.1. Nhóm thực bào

- Bạch cầu hạt: trung tính, ái toan, ái kiềm. Nhưng chủ yếu là bạch cầu hạt trung tính làm nhiệm vụ thực bào, tham gia phản ứng ADCC.

- Monocyt / đại thực bào: gồm bạch cầu đơn nhân ở máu (chiếm 60 - 70%), đại thực bào ở tổ chức: phổi, da, gan, lách, hạch, não (microglial cells), tuỷ xương làm nhiệm vụ thực bào, trình diện kháng nguyên, sản xuất các cytokin tham gia phản ứng ADCC.

- Tế bào đuôi gai (dendritic cells): từ tổ chức bào trở thành tế bào thực bào, đóng vai trò quan trọng trong trình diện kháng nguyên, sản xuất các cytokin, tham gia phản ứng ADCC.

6.2.2. Nhóm lympho

- T lympho với các subset (dưới nhóm) của nó: Ts (ức chế); Th (hỗ trợ); Ti (cảm ứng); Ta (hoạt hoá); Tc (độc tế bào), sản xuất cytokin.

- NK: gây độc tự nhiên, chống ung thư, sản xuất cytokin, tham gia phản ứng ADCC.

- B lympho tham gia phản ứng ADCC bằng receptor Fc, tạo kháng thể dịch thể, sản xuất các cytokin.

- Tương bào: tạo kháng thể, tham gia phản ứng ADCC.

6.2.3. Nhóm tế bào tác dụng phụ

- Tế bào mast: giống bạch cầu ái kiềm, đóng vai trò trong phản ứng dị ứng, bạch cầu ái toan tham gia phản ứng dị ứng.

- Tiểu cầu: đóng vai trò đông máu, phản ứng viêm.

- Tế bào nội mạch (endothelial cells) đóng vai trò trong kiểm soát và phân phối tế bào ở các vùng khác nhau, sản xuất các cytokin (INF).

6.3. Trả lời miễn dịch của tế bào T

Sau khi nhận thông tin kháng nguyên, tế bào T có một loạt phản ứng, bao gồm: hoạt hoá, tiết ra các cytokin và sinh kháng thể. Đáp ứng này được thực hiện bởi các dưới nhóm (subset) của T lympho (T-CD₃). T-CD₃ là tế bào T chung, T-CD₃ có các subset sau:

$\alpha\beta$ -T và $\gamma\delta$ -T, trong đó $\alpha\beta$ -T chiếm 90 - 95%, $\gamma\delta$ -T chiếm 5-10%. Ngoài ra còn các các marker khác: CD₂, CD₂₈, CD₇, CD₅ là các marker chung của tế bào T.

• *Vai trò của subset (dưới nhóm) T:* Nhóm -T gồm có 2 subset, đó là T-CD₄ mà chức năng chủ yếu là hỗ trợ (helper), hoặc khởi động (inducer), ký hiệu là Th. Nhóm thứ hai là T-CD₈ ký hiệu là Tc, do vai trò của tế bào T8 (suppressor cells) với chức năng chủ yếu là gây độc tế bào và tham gia điều hoà phản ứng miễn dịch. T-CD₄ nhận biết kháng nguyên nhờ sự hỗ trợ của MHC-class II, còn T-CD₈ nhận biết kháng nguyên nhờ hỗ trợ của MHC-class I.

- *Vai trò của subset T-CD₄*: T-CD₄ có 2 subset là Th₁ và Th₂.
 - Th₁ tham gia vào nhiều chức năng liên quan đến độc tế bào và gây viêm, liên quan đến các bệnh nguyên nội tế bào (vi khuẩn, virus, ký sinh trùng). Th₁ sản xuất ra IL-2, IFN-γ.
 - Th₂ đóng vai trò chủ yếu kích thích tế bào B phát triển và tiết kháng thể dịch thể. Tham gia vào cơ chế chống vi khuẩn sống tự do (miễn dịch thể dịch). Th₂ sản xuất các cytokin: IL-4, 5, 6, 10 (xem thêm phần tế bào miễn dịch).
- *Vai trò của γδ-T*: các γδ-T là các tế bào T nằm ở hệ thống biểu mô của các niêm mạc (mucosal-epithelial T-cells). T tuần hoàn, không có marker của γδ-T. γδ-T hướng nhiều vào nhóm T-CD₈ có liên quan đến chức năng chống nhiễm trùng (bao gồm cả vi khuẩn và virus) tại chỗ của hệ thống niêm mạc trong cơ thể.
- *Vai trò của tế bào NK*
 - Chiếm 15% tổng số lympho ở máu.
 - Về hình thái đó là các lympho lớn, nguyên sinh chất có các hạt.
 - Các phenotyp của NK: hầu hết các kháng nguyên bề mặt của T lympho đều có thể phát hiện trên bề mặt tế bào NK bao gồm: CD₁₆, CD₅₆, CD₂, CD₇, CD₈, CD₅₇.
 - Chức năng: NK nhận biết các thay đổi bề mặt của tế bào đích như tế bào ung thư, tế bào mang virus. Chúng có khả năng làm độc trực tiếp và làm chết tế bào đích, khác với tế bào Tc - chúng có khả năng nhận biết các tế bào đích thiếu hoặc không có kháng nguyên hệ MHC (tương tự như đại thực bào), cho nên được gọi là tế bào diệt tự nhiên (Natural killer cells); NK có tác dụng diệt tế bào đích được bọc bởi IgG như là phản ứng độc ADCC; tham gia sản xuất cytokin (IL-1, GM-CSF, INF-γ) khi được hoạt hoá.

6.4. Sản phẩm của trả lời miễn dịch tế bào

6.4.1. Các cytokin và hoạt động của chúng

Các cytokin được tạo ra nhờ các tế bào miễn dịch được hoạt hoá (activated immuno-cells) bao gồm: đại thực bào hoạt hoá, T-CD₄ hoạt hoá, B lympho hoạt hoá, tế bào gai đuôi (dendritic cells). Các cytokin đóng vai trò khuếch đại phản ứng miễn dịch, gây viêm, gây dị ứng, tăng tạo máu, huỷ hoại tổ chức v.v... Trong đó, quan trọng nhất là mối quan hệ giữa đại thực bào (tế bào trình diện kháng nguyên và tế bào T hỗ trợ (Th).

6.4.2. Các tế bào hiệu lực (effector cells)

Đây chính là kháng thể đặc hiệu của đáp ứng miễn dịch tế bào. Đó là các tế bào Tc được hoạt hoá trở thành tế bào độc đặc hiệu với kháng nguyên nằm trên bề mặt tế bào đích.

6.4.3. Các tế bào tham gia phản ứng độc tế bào trung gian kháng thể (Antibody dependent cellular cytotoxicity: ADCC)

Một số kháng thể dịch thể typ IgG có khả năng gắn bề mặt tế bào có receptor Fc, khi gắn vào bề mặt của tế bào này làm cho chúng trở thành tế bào hoạt động.

Nhờ phân tử kháng thể dịch thể, chúng có khả năng làm độc, làm chết tế bào đích. Tế bào này được gọi là tế bào độc trung gian kháng thể. Các tế bào có khả năng trên là: đại thực bào, bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu hạt toan tính, tế bào lympho B, tế bào NK.

6.5. Phản ứng kháng nguyên kháng thể trung gian tế bào

Các kiểu phản ứng miễn dịch tế bào mang tính bảo vệ

6.5.1. Phản ứng độc trực tiếp do tế bào Tc và NK

– Tế bào Tc (cytotoxic cells): 90% tế bào Tc được biệt hoá từ T-CD₈, chúng nhận biết kháng nguyên đặc hiệu nhờ hỗ trợ của MHC class I. Còn khoảng 10% Tc được biệt hoá từ T-CD₄, chúng nhận biết kháng nguyên nhờ MHC-class II.

– Tế bào NK: tác dụng độc của tế bào NK thể hiện ở hai hình thức sau: độc trực tiếp giống như tế bào K (killer cells) nhờ thụ thể NK (CD₁₆). Hình thức thứ 2 do NK được hoạt hoá bởi kháng thể IgG, thuộc nhóm phản ứng độc ADCC.

6.5.2. Phản ứng độc tế bào trung gian kháng thể (ADCC): Phản ứng độc ADCC bao gồm các tế bào có receptor Fc, các receptor này gắn Fc của phân tử kháng thể dịch thể IgG, các tế bào này được hoạt hoá, hướng tới tế bào đích và tiêu diệt chúng. Đó là các tế bào: B lympho, đại thực bào (M), bạch cầu trung tính (N), ái toan (Eo) và tế bào NK với sự liên kết của kháng thể typ IgG.

6.5.3. Vai trò trung tâm của tế bào T hỗ trợ (Th): Tế bào trình diện kháng nguyên giới thiệu kháng nguyên cho Th, từ đây Th là trung tâm phát triển của phản ứng miễn dịch tế bào nhờ có vai trò của các cytokin.

6.5.4. Vai trò các cytokin

- Khuyếch đại phản ứng miễn dịch.
- Điều hoà miễn dịch.
- Kích thích tạo máu.
- Hoạt hoá tế bào miễn dịch không đặc hiệu.
- Phát triển phản ứng viêm không đặc hiệu.

6.5.5. Vai trò trung tâm của đại thực bào

Đại thực bào đóng vai trò quan trọng trong phát triển phản ứng miễn dịch tế bào. Đại thực bào gần như là trung tâm phát triển phản ứng miễn dịch, bao gồm:

- Bảo vệ ban đầu chống lại tác nhân gây bệnh nhờ hiện tượng thực bào.
- Trình diện kháng nguyên cho T và B lympho tạo kháng thể đặc hiệu.
- Thực hiện chức năng của tế bào effector, khi được hoạt hoá, chúng tham gia vào cơ chế diệt tế bào đích theo nguyên lý của phản ứng độc tế bào trung gian kháng thể (ADCC).

- Tham gia vào phản ứng viêm và sốt:
- + Tạo ra các cytokin gây viêm, sốt.
- + Hoạt hoá nhiều tế bào bởi cytokin IL-1, IL-6.
- + Phá huỷ Tc: H₂O₂, TNF, hydrolase.
- + Tiêu diệt vi khuẩn: phụ thuộc oxygen và không phụ thuộc oxygen (lysosome).
- + Tái tạo Tc: Estease, collagenase, kích thích fibroblast

6.6. Suy giảm miễn dịch

Suy giảm miễn dịch là tình trạng cơ thể giảm hoặc mất hẳn khả năng đáp ứng miễn dịch (khả năng tạo kháng thể) do đó gây tình trạng nhiễm trùng cơ hội. Suy giảm miễn dịch có thể toàn bộ như sau tía xạ hoặc hóa chất mạnh. Có thể một bộ phận như suy giảm miễn dịch T lympho, B lympho, thiếu hụt các Ig (như thiếu hụt IgA). Thiếu hụt miễn dịch có thể phân làm hai loại: Nguyên phát (di truyền) và thứ phát.

6.6.1. Thiếu hụt miễn dịch nguyên phát

a. Thiếu hụt miễn dịch hỗn hợp

- Thiếu cả tế bào T và B lympho do tổn thương gen điều hòa tổng hợp ADN tế bào, gây giảm miễn dịch toàn bộ, bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng, tử vong sớm (trước 5 tuổi).

- Thiếu T nhưng có mặt B: tổn thương gen điều hoà tổng hợp IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15.

Đặc điểm: thiếu T lympho, nhưng tăng về số lượng và giảm chất lượng của B lympho, giảm chức năng sinh kháng thể. Bệnh nhân nhiễm trùng nặng. Do giảm miễn dịch tế bào và giảm kháng thể.

- Có mặt cả T và B: tuy số lượng lympho bình thường hoặc tăng nhưng chúng tạo 1 clon khác. Tế bào tăng sinh và hoạt hoá, thâm nhiễm của lớp biểu mô hoặc tổn thương lympho hệ MHC lớp II, trường hợp này MHC lớp I vẫn bình thường, tế bào T-CD₈ hoạt động bình thường, T-CD₄ giảm.

b. Thiếu hụt miễn dịch do giảm kháng thể thể dịch

Thường xuất hiện sau đẻ 6 tháng, khi kháng thể mẹ truyền đã hết, trẻ thường bị viêm phổi, viêm tai, viêm xoang. Điều trị kháng sinh không có hiệu lực.

- Thiếu IgA: trường hợp này IgA huyết thanh có thể giảm < 0,05g/l, không có IgA tiết. Thường liên quan đến một số bệnh như dị ứng, tự miễn, nhiễm trùng, bệnh dạ dày ruột...

- Thiếu IgG: thường thiếu chọn lọc IgG₂, IgG₃ hoặc IgG₄, bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng, đặc biệt là nhiễm trùng phổi và mắt, liên quan đến bệnh atopíc.

- A gammaglobulin (Bruton disease): Tổn thương gen tyrosin kinase của tế bào B làm đột biến tế bào tiền B. Do vậy ở máu không có tế bào B chín, các Ig giảm rất thấp (< 3g/lít), bệnh thường bị nhiễm trùng phổi, tử vong sớm (< 10 tuổi).

c. Thiếu tế bào T

Hội chứng DiGeorge: Hội chứng này gặp ở các trẻ em bị teo tuyến ức bẩm sinh, gặp khoảng 1/20.000 trẻ em. Hầu hết bị tổn thương NST số 22 (22q11). Thường kèm theo teo tuyến cận giáp nên bệnh nhân có giảm Ca^{++} máu, tim không bình thường. Máu ngoại vi không có tế bào T, về lâm sàng bệnh nhân có biểu hiện giảm Ca^{++} máu, tim không bình thường, bị nhiễm trùng, không gây bệnh ghép chống chủ.

- Giảm cytokin, giảm MHC - lớp I: biểu hiện không có hoặc giảm T- CD_{8+} , giảm khả năng chống nhiễm trùng.

- Thiếu kháng nguyên Fas (CD_{95}): Fas bị tổn thương nên không thực hiện được apoptosis làm tăng Ig, lách to.

- Hội chứng Ataxia Telangiectasia: hội chứng này có ba nhóm biểu hiện:

- + Thất điều tiểu não.

- + Giảm IgA, IgE, IgG₂.

- + Giảm chức năng T lympho.

- Hội chứng Wiskott-Aldrich: giảm T lympho, B lympho, bệnh nhân thường bị bệnh ngoài da (eczema), u lympho, tự miễn dịch, xét nghiệm thấy mất CD_{23} , CD_{43} .

d. Hội chứng khác

- Tăng IgE: chưa rõ nguyên nhân, bệnh nhân thường bị eczema, nhiễm trùng, mức độ IgE tăng trong máu.

- Giảm chức năng gắn (adhesion) của bạch cầu: hội chứng này thường kèm theo giảm chức năng tế bào T và tăng bạch cầu hạt.

- Giảm NK: bệnh nhân thường bị nhiễm trùng do virus.

6.6.2. Thiếu hụt miễn dịch mắc phải: Do nhiều nguyên nhân khác nhau

- Dinh dưỡng.

- Tia xạ.

- Hoá chất.

- Hoá điều trị.

- Do bệnh ác tính.

- Do các bệnh nhiễm trùng đặc biệt là virus, trước hết là HIV.

KHÁNG NGUYÊN BẠCH CẦU (HỆ HLA)

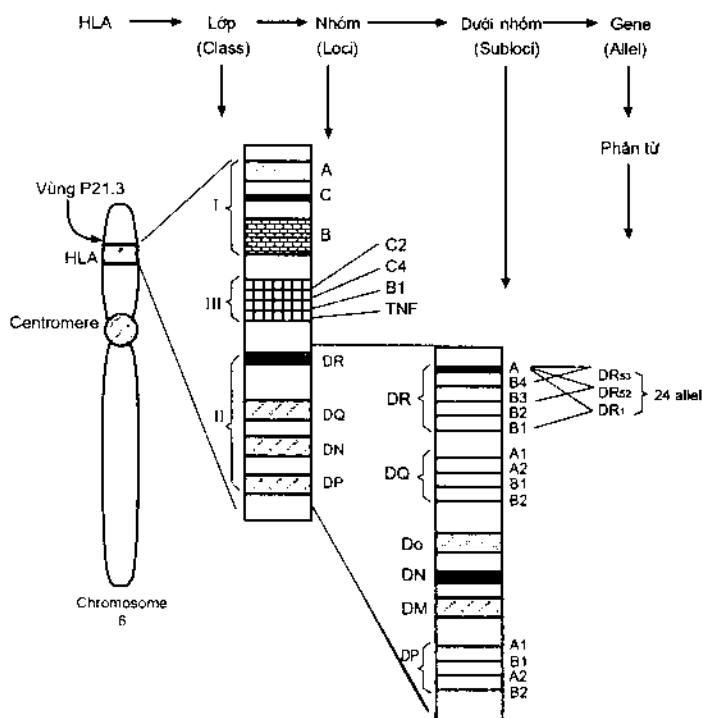
1. DANH PHÁP

- HLA (Human Leukocyte Antigen: Kháng nguyên bạch cầu người)
- MHC (Major Histocompatibility antigen complex = Kháng nguyên hòa hợp mô chủ yếu).

2. CẤU TRÚC HỆ HLA

2.1. Vị trí và cấu trúc chung

- HLA nằm ở phần tay ngắn của nhiễm sắc thể số 6.
- Chia làm ba lớp: Lớp I, II, III (Class I, classII, classIII).
- Class I: Có các nhóm (loci): Ký hiệu là A, B, C, E, F, G, J...
- Class II: Có các nhóm DR, DQ, DN, DM, DP



Hình 1.9. Sơ đồ tóm tắt cấu trúc hệ HLA

Hệ HLA (MHC) nằm trên chromosom thứ 6, thuộc vùng P21.3, có ba lớp I, II, III. Mỗi lớp có các nhóm (A, B, C, DR, DQ...) gọi là loci; mỗi loci lại có các dưới nhóm (subloci): A₁, B₁, B₂; Các dưới nhóm có các cấu trúc gen (bảng 1.5).

- Class III: Vùng của các thành phần tế bào và bổ thể: C2, C4, Bf, TNF α , TNF β (hình 1.9).

- Các loci lại có nhiều Allel (gen). Cho tới nay người ta đã biết khoảng 160 gen, các gen này tạo được kháng thể đặc hiệu để phát hiện. Dự đoán có khoảng 500 gen thuộc hệ HLA. Số gen đã phát hiện ở các locus, bao gồm (bảng 1.5).

- + Loci A có 27 gen
- + Loci B có 58 gen
- + Loci C có 10 gen
- + Loci D có 27 gen
- + Loci DR có 24 gen
- + Loci DQ có 9 gen
- + Loci DP có 6 gen

Bảng 1.5. Các gen của hệ HLA đã có kháng thể đặc hiệu

HLA-A	HLA-B	HLA-B	HLA-C
A1	B5	B51	Cw1
A2	B7	Bw 52	Cw2
A3	B8	Bw 53	Cw3
A9	B12	Bw54	Cw4
A10	B13	Bw55	Cw5
A11	B14	Bw56	Cw6
Aw19	B15	Bw57	Cw9
A23 (9)	B16	Bw58	Cw10 (w3)
A24 (9)	B17	Bw59	Cw11 (w3)
A25 (10)	B18	Bw60	
A26(10)	B21	Bw61	
A28	Bw22	Bw62	
A29 (w19)	B27	Bw63	
A30 (w19)	B35	Bw64	
A31(w19)	B37	Bw65	
A32(w19)	B38 (16)	Bw67	
Aw33(w19)	B39(16)	Bw70	

Bảng 1.5 (tiếp theo)

HLA-A	HLA-B	HLA-B	HLA-C
Aw34 (10)	B40	Bw71	
Aw36	Bw41	Bw72	
Aw43	B w42	Bw73	
Aw66(10)	B44 (12)	Bw75	
Aw68(28)	B45 (12)	Bw76	
Aw69(28)	Bw46	Bw77	
Aw74(w19)	Bw47		
	Bw48	Bw4'	
	B49 (21)	Bw6'	
	Bw50 (21)		

HLA-D	HLA-D	HLA-DR	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP
Dw1	Dw14	DR1	DRw13(w6)	DQw1	DPw1
Dw2	Dw15	DR2	DRw14(w6)	DQw2	DPw2
Dw3	Dw16	DR3	DRw15 (2)	DQw3	DPw3
Dw4	Dw17(w7)	DR4	DRw16(2)	DQw4	DPw4
Dw5	Dw18(w6)	DR5	DRw17(3)	DQw5(w1)	DPw5
Dw6	Dw19(w6)	DRw6	DRw18(3)	DQw6(w1)	DPw6
Dw7	Dw20	DR7		DQw7(w3)	
Dw8	Dw21	DRw8		DQw8(w3)	
Dw9	Dw22	DR9		DQw9(w3)	
Dw10	Dw23	DRw10	DRw52		
Dw11(7)	Dw24	DRw11 (5)	DRw53		
Dw12	Dw25	DRw12 (5)			
Dw13	Dw26				

(Theo tài liệu WHO Workshop lần thứ 10, New York 1987)

2.2. Cấu trúc phân tử của HLA

2.2.1. Lớp I (class I): có nhiều locus A, B, C ngoài ra còn có các locus E, F, G trong dự đoán. Sau locus là các Allel (gen). Các Allel là glycoprotein màng, có khoảng 345 acid amin, trọng lượng phân tử là 55kd. Phân tử HLA lớp I gồm hai chuỗi α và β :

- Chuỗi α còn gọi là chuỗi nặng có 3 phần nằm ở 3 vùng khác nhau của tế bào:
- + Phần ngoài màng tế bào: phần này có 3 vùng nhỏ được ký hiệu là α_1 và α_2 , α_3 , với tận cùng là nhóm - HN_2 .
- + Phần xuyên qua màng tế bào;

+ Phần cố định nằm trong bào tương với tận cùng là nhóm carboxyl (- COO-). Chuỗi α có trọng lượng phân tử là 43.000 dalton gồm 246 acid amin.

- Chuỗi β còn gọi là chuỗi nhẹ, micro β globulin.

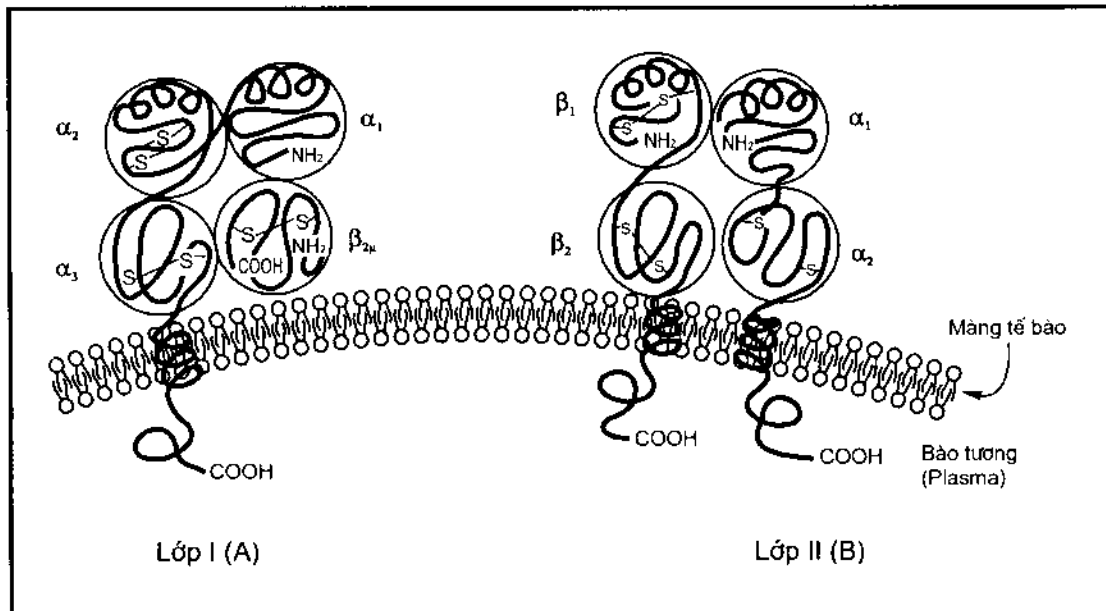
Chuỗi này chỉ có một phần nằm trên bề mặt tế bào. Có trọng lượng phân tử khoảng 12.000 dalton với khoảng 99 acid amin.

Gen mã hoá cho hai chuỗi α và β khác nhau: gen E1 (exon₁) mã hoá cho trình tự chung của chuỗi α và β ; gen E2, 3, 4 mã hoá cho 3 tiểu phần cấu trúc: α_1 , α_2 , α_3 và β nằm trên bề mặt tế bào (nằm ngoài tế bào); E5 mã hoá cho phần xuyên màng của chuỗi nặng, E6, 7, 8 mã hoá cho phần nằm trong bào tương của chuỗi nặng. Riêng chuỗi nhẹ được mã hoá bởi gen nằm trên NST thứ 15. Cấu trúc này thể hiện rõ tính đa dạng của HLA lớp I.

2.2.2. Lớp II (class II): Lớp II tương ứng với vùng cấu trúc HLA-D. Vùng này được chia ra các nhóm sau đây, xếp theo thứ tự từ ngoài vào trong của vùng cấu trúc HLA trên tay ngắn của NST thứ 6, DR, DQ, DO, DN, DM DP. Trong đó DR, DQ, DR có vai trò quan trọng trong chức năng của lớp II.

Về cấu trúc phân tử, lớp II gồm hai chuỗi peptid ký hiệu là α và β . Hai chuỗi này có cấu trúc tương tự nhau. Nghĩa là chúng đều gồm 3 phần:

- Phần nằm trên màng tế bào, phần này có hai vùng nhỏ là α_1 và α_2 của chuỗi nặng và β_1 và β_2 của chuỗi nhẹ có tận cùng là nhóm NH₂.
- Phần xuyên qua màng tế bào.
- Phần nằm trong bào tương có tận cùng là nhóm carboxyl (-COO-) (hình 1.10).



Hình 1.10. Sơ đồ cấu trúc phân tử của hệ HLA
(Cấu trúc phân tử của lớp I và lớp II)

Cả 2 chuỗi α và β có trọng lượng phân tử là 34.000 dalton, gồm 85-88 acid amin. Có 2 gen A và B mã hoá cho chuỗi α , β . Tương tự như lớp I, lớp II có tính đa dạng rất rõ ràng. Tới nay đã biết trên 80 Allel với kháng thể đặc hiệu tương ứng (hình 1.10).

3. PHÂN BỐ GEN HLA TRONG CƠ THỂ

Các gen HLA có mặt hầu hết trên bề mặt các tế bào có nhân, rất hiếm gặp ở các tế bào xương, tế bào não, tinh trùng... (bảng 1.6).

Bảng 1.6. Một số đặc điểm và phân bố gen HLA trong cơ thể

Antigen	Class I	Class II
	HLA-A, B, C	HLA-DR, DQ, DP
Phân bố trên các tế bào	Tất cả các tế bào có nhân, nhưng chủ yếu là ở tế bào T và B lympho, bạch cầu hạt. Tiểu cầu	Có ở tế bào mono, B lympho, tế bào dendritic, đại thực bào, T lympho hoạt hoá
Cấu trúc	Chuỗi peptid lớn α Chuỗi nhỏ β	Hai chuỗi α và β peptid tương đương nhau
Quan hệ phân tử với các tế bào	Lympho T và B	Lympho CD4

4. CHỨC NĂNG CỦA HLA: Hệ HLA có các chức năng sinh học riêng

- HLA lớp I (class I): có chức năng hoạt động tế bào T lympho gây độc (cytotoxic T- lymphocytes, = Tc, hoặc T-CD₈). Trực tiếp tham gia phản ứng trung gian tế bào, tiêu diệt tế bào đích có kháng nguyên lạ đặc hiệu. Có thể nói HLA- lớp I đóng vai trò như một "tay" rất nhạy với kháng nguyên của tế bào Tc để phá huỷ tế bào đích. HLA - lớp I có tác dụng tiêu diệt tế bào mang virus khi có peptid là virus trên bề mặt tế bào. Thí dụ, viêm gan B, kháng nguyên virus lắng đọng ở vị trí HLA lớp I trên bề mặt tế bào gan, tế bào Tc sẽ nhận biết kháng nguyên này của virus và phá huỷ tế bào mang virus HBV (cơ chế tự miễn dịch trong viêm gan do virus).

- HLA- lớp II: tham gia hoạt hoá tế bào trình diện kháng nguyên

Các kháng nguyên phân tử lớn từ bên ngoài vào cơ thể, đại thực bào nuốt kháng nguyên này, rồi phân kháng nguyên thành các mảnh nhỏ (small peptides), các nhóm quyết định kháng nguyên sẽ chuyển lên màng tế bào, lắng đọng trên mặt thực bào. Thực bào lúc này trở thành tế bào trình diện kháng nguyên (APC). Tiếp theo, tế bào APC sẽ chuyển thông tin kháng nguyên cho tế bào miễn dịch (T, B lymphocytes), có thể nói HLA-lớp II đóng vai trò quan trọng trong hoạt hoá đại thực bào trong quá trình trình diện kháng nguyên của đại thực bào, đồng thời tạo ra các cytokin và khuếch đại phản ứng miễn dịch của cơ thể, như IL-2, TNF- α , IFN- γ , IL-4...

- HLA lớp I và II hợp tác trong quá trình miễn dịch bao gồm cả trả lời miễn dịch và phản ứng kháng nguyên- kháng thể của cả miễn dịch tế bào (HLA lớp I với

T-CD₈) và miễn dịch thể dịch (HLA lớp II với T-CD₄ và B lympho). Thiếu kháng nguyên HLA tế bào miễn dịch sẽ không nhận biết kháng nguyên, do đó khi ghép cơ quan tổ chức, việc lựa chọn người cho tương đồng hệ HLA còn nhằm mục đích giảm nhận biết kháng nguyên lạ của tế bào miễn dịch thông qua hệ MHC.

5. HLA VÀ KỸ THUẬT PHÁT HIỆN

5.1. Phân lập lympho

– Kỹ thuật phân lập lympho chung: Ficoll trọng lượng phân tử 400.000, được sử dụng làm chất phân lập lympho rất có hiệu quả, đạt được 90% là lympho.

Kỹ thuật phân lập T, B lympho: sử dụng kỹ thuật bông thủy tinh phân lập T và B lympho. T lympho dùng xác định HLA-A, B, C; B lympho sử dụng xác định HLA-DR, DQ....

5.2. Kỹ thuật huyết thanh

5.2.1. Kỹ thuật ngưng kết: Kỹ thuật đầu tiên được sử dụng phát hiện HLA.

5.2.2. Kỹ thuật độc tế bào vi thể (microlymphocytotoxicity test): sử dụng xác định các antigen thuộc HLA-A, B, C, DR, DQ. Tuy nhiên HLA-DR kém nhạy đối với phản ứng độc tế bào, do vậy nhiều nước đã dùng kỹ thuật PCR để xác định kháng nguyên thuộc hệ HLA-DR.

Lớp I (A, B, C) có mặt trên T lympho, còn lớp II (DR, DQ, DP) có mặt trên B lympho, đại thực bào, tế bào T hoạt hoá (activated T lymphocyte).

Vi vậy muốn định typ lớp I cần phân lập T lympho, còn định typ lớp II cần phân lập B lympho dùng cho phản ứng.

5.2.3. Phản ứng chéo giữa huyết thanh người nhận và lympho người cho. Nếu phản ứng (+) chứng tỏ huyết thanh người nhận có kháng thể, hoặc ngược lại.

5.3. Kỹ thuật tế bào

Nuôi cấy hỗn hợp (mixed culture): nuôi cấy hỗn hợp tế bào lympho giữa hai cá thể bằng cách ức chế phát triển lympho ở một cá thể, tế bào này làm nhiệm vụ của một kháng nguyên. Kháng nguyên này sẽ kích thích sự chuyển dạng lympho của một cá thể khác trong nuôi cấy hỗn hợp.

5.4. Kỹ thuật phân tử

DNA probe: sử dụng kỹ thuật khuếch đại gen (PCR: polymerase chain reaction). Cần thiết cho kỹ thuật này là việc sản xuất các chất môi (Primer) cho phản ứng PCR.

5.5. Tìm kiếm kháng thể đặc hiệu cho các kháng nguyên hệ HLA

Đây là vấn đề khó khăn trong nghiên cứu hệ HLA. Nguồn cung cấp kháng thể đặc hiệu có thể từ:

- Phụ nữ chưa đẻ từ 2-3 lần trở lên, lấy huyết thanh của họ tìm các kháng thể này. Có thể miễn cảm cho các cá thể có khả năng đáp ứng miễn dịch tốt để có nguồn cung cấp kháng thể lâu dài. Hoặc người truyền máu nhiều lần, trường hợp này kháng thể đa giá rất khó để có kháng thể đơn dòng, để có kháng thể đơn đặc hiệu cần dùng kỹ thuật pha loãng để lựa chọn.

- Tổng hợp: kháng thể đặc hiệu HLA có thể tổng hợp nhờ hiểu biết cấu trúc gen của chúng, bằng kỹ thuật lai di truyền kháng thể này đã được sản xuất.

6. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

6.1. HLA và truyền máu

- Truyền tiểu cầu và HLA tiểu cầu:

+ Tiểu cầu không có HLA-C, D rất ít kháng nguyên ABO hồng cầu.

+ Chỉ có HLA-A, B để giảm phản ứng miễn dịch đối với HLA, người ta chọn người cho tiểu cầu là anh, chị, em ruột trong gia đình. Truyền tiểu cầu không có lựa chọn HLA có thể gây phản ứng miễn dịch muộn chống tiểu cầu làm giảm tiểu cầu sau truyền máu (2-3 tháng sau truyền máu).

- Phản ứng truyền máu không gây tan máu: gây độc bạch cầu, làm giảm bạch cầu do truyền máu mà không định nhóm kháng nguyên HLA.

- Bệnh phổi cấp sau truyền máu: do vai trò của kháng nguyên bạch cầu, kháng nguyên này tạo ra kháng thể, phản ứng kháng nguyên kháng thể (phức hợp miễn dịch) lắng đọng ở mao mạch phổi gây bệnh phổi cấp.

- Bệnh ghép chống chủ sau truyền máu (GVHD) phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó có khả năng miễn dịch của người nhận và lympho sống có khả năng miễn dịch của người cho máu (xem bài bệnh GVHD).

6.2. HLA và ghép

- Ghép tuỷ cần xác định nhóm máu ABO và hệ HLA-A, B, D, C; DR, DQ, DP.

Ngoài ra còn có thể sử dụng kỹ thuật nuôi cấy hỗn hợp (MLC: Mixed lymphocyte culture).

- Ghép thận cần chú ý các gen sau đây:

+ Nhóm máu ABO

+ HLA-A, B

+ HLA-DR, còn HLA- C và DQ ít có vai trò nên ít được chú ý lựa chọn.

+ Làm phản ứng chéo (cross match) giữa huyết tương người nhận và lympho người cho và ngược lại. Tuy nhiên phản ứng này không được khuyến cáo (AABB, 1996).

+ Nuôi cấy hỗn hợp (mixed lymphocyte culture): giữa lympho người nhận với lympho người cho đã bất hoạt.

6.3. HLA và bệnh lý

Có một số bệnh thường gặp ở một số người có gen tương ứng, vì vậy HLA đã được đưa vào nghiên cứu dịch tễ bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy có một số gen liên quan đến một số bệnh như sau:

– HLA-B27 thường gặp ở người bị bệnh viêm cột sống dính khớp. ở bệnh nhân này có tới 90% người có HLA-B27. Trong khi đó ở cộng đồng gen này chiếm 40%.

- | | |
|--|-----|
| – DW4 liên quan tới thấp khớp, chiếm | 40% |
| – DQW8 bệnh đái tháo đường, chiếm | 32% |
| – DR3 gặp ở người bị bệnh nhược cơ (Myasthenia Gravis) chiếm | 40% |
| – DR2 gặp ở người bị lupus ban đỏ, chiếm | 30% |

TẾ BÀO NGUỒN SINH MÁU VÀ GHÉP TỤY TẾ BÀO NGUỒN

1. TẾ BÀO NGUỒN SINH MÁU (hemopoietic stem cells)

1.1. Các nhóm tế bào và tên gọi

Từ nhiều kết quả nghiên cứu khác nhau, tới nay - cuối thế kỷ XX người ta đã thừa nhận thuyết một nguồn gốc trong tạo máu ở người. Tế bào này có khả năng sinh sản ra tất cả các dòng tế bào máu. Chúng được gọi là tế bào nguồn sinh máu (hemopoietic stem cells).

Tế bào nguồn sinh máu có thể chia làm ba nhóm dựa trên quá trình phân chia và biệt hoá của chúng.

1.1.1. Tế bào nguồn sinh máu vạn năng hay toàn năng (pluripotential stem cells)

Tế bào vạn năng hay còn gọi là tế bào “trùm”, tế bào “gốc” là tế bào sinh máu đầu tiên được tách ra từ tổ chức bào với sự hỗ trợ của tế bào stroma (stromal cells). Tế bào này có một số đặc điểm sau:

– Phát hiện đầu tiên từ nghiên cứu đơn dòng (cloning) tế bào lách chuột, nên được gọi là đơn vị tạo cụm tế bào lách CFU-S (colony forming unit - spleen).

– Tế bào nhỏ giống lympho về hình thái, nhưng không chuyển dạng khi nuôi cấy với PHA.

– Có số lượng rất ít trong các nhóm tế bào của tủy xương, khoảng 0,01% - 0,05%, ở máu khoảng < 0,001% trong tổng số tế bào có nhân.

- Có dấu ấn bề mặt (marker) CD₃₄.
- Bản thân mỗi tế bào có thể tự tái sinh (self renewal) ra chính nó và sinh sản ra tất cả các dòng tế bào nguồn kế cận. Nhưng từ tế bào kế cận (progenitor cells) không thể trở lại thành tế bào nguồn vạn năng. Đó là sự khác nhau cơ bản giữa tế bào gốc (stem cells) và tế bào sinh sản (progenitor cells).
- Tế bào này có mặt ở tủy xương, máu ngoại vi, máu cuống rốn, gan phổi người và động vật có vú.

1.1.2. Tế bào nguồn đa năng (multipotential progenitor cells): Còn gọi là tế bào định hướng tủy CFU-GEMM (myloid progenitor cells) hoặc định hướng lympho CFU-L (lymphoid progenitor cells). Tế bào này có khả năng sinh ra nhiều dòng tế bào kế cận: tế bào đa năng hướng tủy sinh ra dòng: HC, TC, B/C hạt; tế bào đa năng hướng lympho có khả năng sinh: lympho B, T, NK.

1.1.3. Tế bào nguồn đơn khả năng: (mono hoặc unipotential progenitor cells): Tế bào này có thể coi là tế bào mẹ, hay tế bào nguồn đầu dòng chúng chỉ sinh ra một dòng tế bào. Thí dụ:

- Dòng hồng cầu: BFU-E, CFU-E: các tế bào nguồn đơn khả năng của dòng hồng cầu chúng chỉ sinh ra hồng cầu.
- Dòng mẫu tiểu cầu = CFU - Meg, chỉ sinh mẫu tiểu cầu.
- Dòng bạch cầu hạt trung tính = CFU-G, chỉ sinh bạch cầu hạt trung tính.
- Dòng đơn nhân: CFU-M, chỉ sinh bạch cầu đơn nhân lớn.
- Dòng bạch cầu ái toan: CFU-Eo, chỉ sinh ra bạch cầu hạt ưa acid.
- Dòng bạch cầu ái kiềm: CFFU-Ba, chỉ sinh ra bạch cầu hạt ưa base.

Quá trình phát triển trên đây được thể hiện ở sơ đồ 1.2.

1.2. Số lượng tế bào nguồn qua các giai đoạn phát triển

Số lượng này được nghiên cứu và xác định như sau: có một lượng rất ít trong quần thể tế bào tủy, chừng 0,01- 0,05%, ở máu chừng < 0,001%, khi nuôi cấy tế bào có nhân của tủy, người ta thấy tế bào có chức năng hỗn hợp (Mix-cells) rất ít, tế bào biệt hoá chiếm tỷ lệ cao (bảng 1.7).

Bảng 1.7. Số lượng các đơn vị tạo cụm khi nuôi cấy tế bào gốc CD₃₄.

Tên gọi tế bào sinh sản (Progenitor)	Số lượng colony/10 ⁵ tế bào nuôi cấy (tế bào có nhân)
- Mix - Colony	1 - 20
- BFU - E	5 - 20
- CFU - E	50 - 600
- CFU - GM	5 - 300
- CFU - Meg	1 - 20

1.3. Điều hòa phát triển tế bào nguồn

Quá trình phát triển tế bào nguồn có hai cơ chế điều hoà:

1.3.1. Điều hoà bằng cơ chế kiểm soát tại chỗ

Vai trò của tế bào stroma tại tuỷ, các tế bào máu có mặt các tổ chức và cơ quan khác nhau. Từ đó phản ảnh lại tuỷ xương để kích thích hoặc ức chế sản xuất (Feed-Back).

1.3.2. Điều hoà thể dịch: Vai trò của các cytokin và các chất ức chế tạo máu

- Các cytokin kích thích sinh máu và vị trí tác dụng:

Cho tới nay người ta đã phát hiện khoảng > 25 các cytokin khác nhau (xem bài cytokin). Trong đó có một số cytokin chủ yếu có vai trò trong điều hoà sinh máu (bảng 1.8).

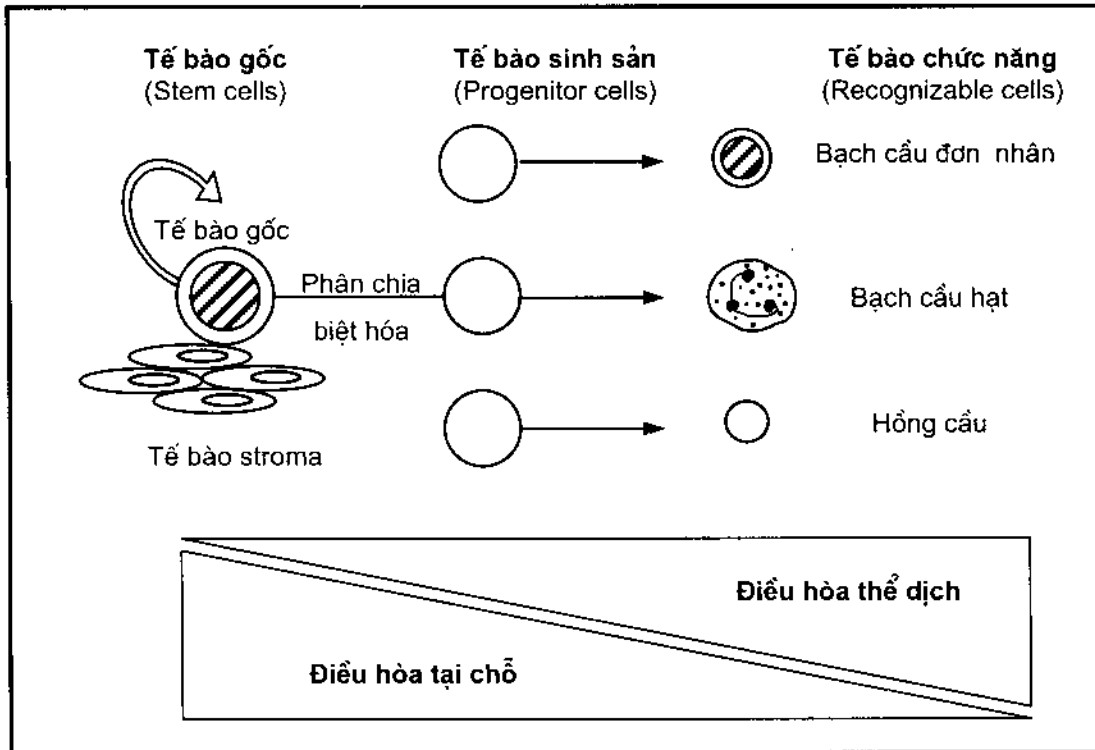
Bảng 1.8. Các cytokin kích thích sinh máu

Cytokin	Trọng lượng phân tử (KDa)	Tế bào tác dụng (Target colony forming cells)
IL-3	14 - 28	Mix, HPP, GM, Meg, Eo, Ba, E
GM - CSF	24 - 35	HPP, GM, Eo. Meg-CFC, BFU-E
G - CSF	18 - 22	HPP, Mix-C, GM-CFC
M - CSF	45 - 90	HPP, GM - CFC
EPO	36	E - CFC
SCF	30	Mix, HPP, GM, E, Ba
IL - 1	17	HPP
IL - 4	20	GM, Ba, E
IL - 5	40	Eo
IL - 6 (IFN-β2)	20	HPP, GM
IL - 9	16	E - CFC
IL - 11	19 - 23	Meg, GM, E
Thpo	35	Meg
FLT ligand	30	Mix, E, GM
FGF - 2	17	GM, E
LIF	20	Meg, E

Ghi chú: HPP = Ligh proliferating potential - CFC

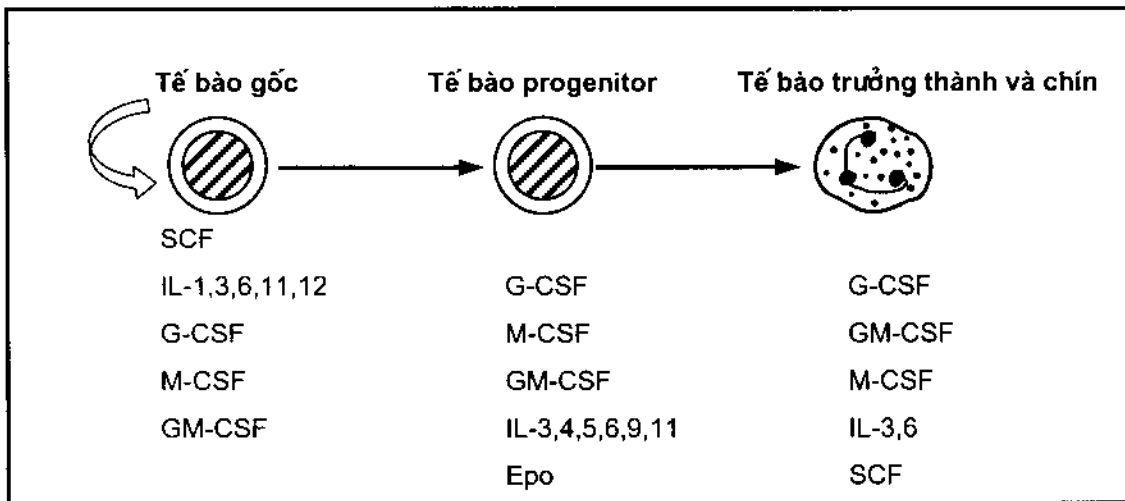
LIF = Leukemia inhibitory factor

Đôi tác gây ảnh hưởng của các cytokin tuy có khác nhau song tác dụng hợp đồng là chủ yếu. Tác dụng này chung cho tất cả các cytokin (H.1.11).



Hình 1.11. Điều hoà tại chỗ và điều hoà thể dịch ở các giai đoạn phát triển và biệt hoá tế bào sinh máu

- Tế bào gốc (stem cells) chịu sự kiểm soát theo cơ chế điều hoà tại chỗ. Tế bào gốc tiếp cận và trao đổi với tế bào stroma, tác dụng này giảm dần đối với tế bào sinh sản.
- Các tế bào sinh sản (progenitor cells) và tế bào chức năng chịu ảnh hưởng của các yếu tố điều hoà thể dịch cytokin là chủ yếu.



Hình 1.12. Vị trí (đối tác) tác dụng của các cytokin tạo máu

- **Các yếu tố ức chế sinh máu:** Tạo máu được kiểm soát theo hướng ức chế bởi các tác dụng sau đây:

- Do tế bào chết theo chương trình apoptosis, thiếu chất kích thích hoặc tế bào không tiếp nhận kích thích chúng sẽ chết tại chỗ (chết theo chương trình: programmed cell death).

- Do các chất ức chế sinh sản và biệt hoá tế bào:

- + MIF (macrophage Inhibitor factor) ức chế phát triển tế bào Mix, GM-, E.

- + TGF- β (transforming growth factor) ức chế bào nguồn HPP, BFU-E.

- + P-glu-glu-Asp-cys-lys: ức chế phát triển tế bào GM.

Ngoài ra cần có một yếu tố thể dịch khác ức chế tạo máu như interferon, prostaglandin, yếu tố 4 tiểu cầu, các chất kích thích phát triển và các chất ức chế phát triển hoạt động cân bằng nhằm đảm bảo số lượng tế bào sinh máu đủ đáp ứng nhu cầu cơ thể trong mỗi giai đoạn.

1.4. Các dấu ấn bề mặt tế bào nguồn vạn năng (stem cells)

Dấu ấn sớm nhất là CD₃₄, ngoài ra chưa có dấu ấn nào trên bề mặt tế bào gốc vạn năng.

Bảng 1.9. Các dấu ấn màng: phân biệt giữa tế bào gốc và tế bào progenitor

Tế bào gốc (Stem cells)	Tế bào sinh sản (Progenitor cells)
CD ₃₄ (dương)	CD ₃₄ (dương)
CD ₃₈ (âm)	CD ₃₃ (dương)
CD ₃₃ (âm)	
HLA - DR (- hoặc +)	HLA - DA (+)

1.5. Vòng sống tế bào nguồn

Sinh sản, phát triển và thoái hoá là vòng sống của tế bào nguồn.

Quá trình này gồm bốn sự kiện quan trọng xảy ra liên tiếp trên tế bào:

- Sự phân chia - sinh sản (proliferation): theo hình thức phân bào (mitosis). Sự phân chia này phụ thuộc vào nhu cầu của cơ thể. Riêng tế bào gốc (CD₃₄₊) tự duy trì bằng cách tái tạo lại còn các tế bào đã biệt hóa thì không quay trở lại (không tự duy trì).

- Quá trình biệt hoá (differentiation): quá trình này có các diễn biến sau:

- + Thay đổi về hình thái: nhân, NSC, các dấu ấn màng tế bào...

- + Trang bị và hoàn thiện về chức năng: HC vận chuyển oxy, bạch cầu làm nhiệm vụ chống nhiễm trùng...

- Làm chức năng phục vụ cho sự sống của cơ thể: tồn tại ở máu một thời gian ngắn.

– Quá trình thoái hoá apoptosis xảy ra tại tổ chức, tế bào chết theo chương trình (programmed cell death). Đây là quá trình khép kín của vòng sống tế bào trong cơ thể: vòng sống này bao gồm sự sinh sản phát triển - trưởng thành, phục vụ hoạt động cơ thể rồi thoái hoá theo chương trình đã sắp đặt. Rối loạn quá trình này tạo nên bệnh lý.

Apoptosis xảy ra trong các tổ chức liên võng. Ở đây các tế bào già thoái hoá, tiêu huỷ, thải bỏ ra ngoài bằng các đường chuyển hoá, hô hấp, nước tiểu, mồ hôi, phân.

2. VẤN ĐỀ GHÉP TỬ TẾ BÀO NGUỒN

2.1. Chuẩn bị tế bào nguồn cho ghép tủy

2.1.1. Nguồn cung cấp tế bào nguồn sinh máu (Source of Hemopoietic Progenitor Cells)

Tế bào có khả năng sinh máu (progenitors) đồng loài từ các người cho có cùng HLA (A, B, DR) hoặc từ chính bản thân bệnh nhân. Ở người source tế bào nguồn có thể phân lập từ các cơ quan sau đây (bảng 1.10).

- Tủy xương
- Tế bào gan phổi
- Máu ngoại vi
- Máu cuống rốn
- Tủy xương bệnh nhân lỵxêmi ở thời kỳ ổn định sau điều trị hoá chất, hoặc sau khi điều trị hoá chất có dùng chất kích thích GM, G - CSF.
- Huy động tế bào nguồn từ tủy vào máu.
- Nuôi cấy in-Situ (nuôi cấy dài ngày = longterm culture)

Bảng 1.10. Các Source của tế bào nguồn và khả năng cung cấp

Source	Khối lượng máu (ml)	Tế bào có nhân ($\times 10^9$)	GM-CFU ($\times 10^5$)	CD ₃₄₊ ($\times 10^5$)
Tủy xương	1380 ml	22,0	28,0	130,0
Máu ngoại vi	10 lít	10,0	2,5	
Máu + Hoá chất	10 lít	7,3	15,0	4,0
Máu + Hoá chất + CSF	10 lít	20,8	213,0	38,8
Máu cuống rốn	121 ml	1,3	1,9	1,3

2.1.2. Thu hoạch tế bào nguồn

a. Phân lập tế bào nguồn từ tủy:

- Tuyển chọn người cho
- Chọc hút dịch tủy, thu khoảng 100 hoặc > 1000ml dịch tủy-chống đông.
- Phân lập tế bào có nhân, tách tế bào nguồn

- Loại bỏ T lympho
- Bảo quản và sử dụng

b. Phân lập tế bào nguồn từ máu ngoại vi

- *Tuyển chọn người cho*
- *Phân lập từ máu bằng phương pháp gạn tế bào nguồn sử dụng máy tự động*
- *Phân lập từ túi máu bằng ly tâm phân lớp*
 - Loại huyết tương.
 - Loại hồng cầu, loại T lympho, bảo quản ở -196°C và sử dụng.

c. Phân lập tế bào nguồn từ máu dây rốn trẻ sơ sinh: vô khuẩn trong quy trình thu gom, loại bớt HC, bảo quản ở -196°C và sử dụng.

d. Huy động tế bào nguồn

• *Huy động tế bào nguồn bằng hoá chất kết hợp với chất kích thích G-CSF (Mobilization of HSC by chemotherapy and G-CSF).* Kỹ thuật này cho hiệu quả gấp 40 - 50 lần.

- Hoá chất và chất kích thích thường dùng:

+ Cyclophosphamid, sau đó dùng G-CSF trên ngày thứ 4 - 6.

+ Thu hoạch tế bào progenitors: sau khi đã dùng G-CSF vào ngày 4 hoặc 5 thu hoạch tế bào nguồn bằng máy tự động.

Dùng chất kích thích đơn phương:

- G - CSF, GM - CSF

- GF, IL - 3.

- Thrombopoietin

• *Nuôi cấy in-situ:* nuôi cấy clone bằng kỹ thuật insitu có chất kích thích.

2.1.3. Làm sạch tế bào nguồn

a. Loại T lympho

- Phương pháp miễn dịch:

+ Kỹ thuật sử dụng kháng thể đơn dòng chống T lympho (ATG).

+ E Rosette

+ Miễn dịch hấp phụ (IM - adsorption)

- Phương pháp dược lý: sử dụng các hoá chất

+ Cyclophosphamid

+ Vincristin

+ Cyclosporin A

- Phương pháp sinh học:

+ Nuôi cấy dài ngày có chất kích thích T-Lympho

+ Hoạt hoá T lympho bằng IL-2, rồi loại bỏ tế bào T.

b. Loại tế bào loxêmi sử dụng cho tự ghép tuỷ

- Nuôi cấy dài ngày: tế bào loxêmi chết trước.
- Đông tan: tế bào loxêmi dễ bị ly giải hơn tế bào bình thường.
- Loại bằng cảm ứng từ: làm sạch bằng phương pháp này có kết quả tốt, xong đắt tiền.

2.1.4. Bảo quản tế bào nguồn

- Bảo quản bằng dung dịch DMSO (Dimethyl Sulfoside) 10% dùng dung dịch có 20% huyết tương của bản thân.
- Làm lạnh: 1 - 5°C/1 phút cho tới -30°C
- Làm lạnh sâu: - 80°C
- Ấm 186°C trong nitơ lỏng (Liquid nitrogen)

2.1.5. Sử dụng tế bào nguồn bảo quản

- Phá đông: nhanh, trong chậu nước ấm 37°C đến 40°C
- Dung dịch tế bào được truyền bằng catheter qua tĩnh mạch thượng đòn.
- Có thể thêm một bước trước khi truyền loại bỏ DMSO, giảm độc, nhưng thực chất không cần vì làm tổn thương tế bào nguồn.

Liều lượng (Dose) tế bào nguồn cần thiết cho ghép tuỷ:

Liều lượng dùng cho ghép đồng loại (Allograft) và ghép tự thân (autograft) như sau:

Source	Allograft	Autograft
- Tế bào có nhân	1 - 3 x 10 ⁸ /kg	2 x 10 ⁸ /kg
- CD ₃₄₊	2 - 3 x 10 ⁶ /kg	2 x 10 ⁶ /kg
- GM - CFU	5 x 10 ⁴ /kg	10 - 20 x 10 ⁴ /kg

2.2. Máu cuống rốn và ngân hàng máu rốn

Một nguồn cung cấp tế bào nguồn có giá trị

2.2.1. Đặc điểm sinh học máu cuống rốn

- Chỉ có dấu ấn CD₃₄₊, các dấu ấn khác đều chưa xuất hiện .
- Phản ứng nhanh, nhạy với chất kích thích như GM-CSF, G-CSF, IL-3
- Số lượng CD₃₄₊ nhiều, cao hơn số lượng ở tuỷ.
- Khả năng sinh sản lớn gấp 4 - 5 có khi tới 10 so với tế bào tuỷ
- Tế bào có thẩm quyền miễn dịch (T lympho) ít, hoạt tính của T-CD₈ rất thấp do đó GVHD yếu.
- Nhiều progenitor: BFU-E, CFU-E, CFU-Meg, CFU-GEMM, CFU-GM.

2.2.2. Thu hoạch

- Máu cuống rốn chống đông ACD - hỗn hợp với heparin theo tỷ lệ 10U heparin/ml ACD.
- Tách bằng máy tự động, hoặc
- Tách bằng ly tâm phân lớp.
- Đánh giá số lượng CD₃₄ bằng phương pháp huỳnh quang và số lượng GM / CFU bằng phương pháp nuôi cấy clon.
- Bảo quản lạnh sâu (như trên).

2.2.3. Xây dựng ngân hàng tế bào nguồn máu rốn

- Tách CD₃₄
- Loại T
- Định HLA
- Bảo quản lạnh: bảo quản trong nitơ lỏng (liquid nitrogen) đạt được âm 196°C, có thể giữ được 4 - 5 năm trong điều kiện này.

2.3. Phương pháp ghép tủy tế bào nguồn

Ghép tủy tế bào nguồn, nghĩa là truyền tế bào nguồn vào máu như truyền máu, nhưng không dùng màng lọc máu, truyền chậm và dùng kim luồn vào tĩnh mạch trung tâm.

2.3.1. Bệnh có thể ghép tủy

- Bệnh ung thư lỏng: All, AML, CLL CML, Hodgkin, nonHodgkin, myeloma.
- Ung thư cứng: ung thư vú, tử cung, phổi
- Suy tủy, rối loạn sinh tủy (MDS)
- Di truyền: Thalassemia, Glanzmann...
- Suy giảm miễn dịch: AIDS, lupus

2.3.2. Ghép tủy đồng loài: Để ghép tủy đồng loài có kết quả, cần có hai điều kiện tối quan trọng đó là:

- Tương đồng: ABO, HLA phải có ít nhất ba gen giống nhau, ít hơn thì khả năng ghép rất khó khăn do bệnh ghép chống chủ gây nên.
- Phòng bệnh ghép chống chủ, phòng thải ghép.

Tiến hành ghép tủy theo ba bước sau đây:

a. **Chuẩn bị bệnh nhân:** Dùng hóa chất liều cao để tiêu diệt tế bào miễn dịch của cơ thể nhân. Thông thường có thể dùng một trong hai phương pháp:

- **Hóa chất đơn:**
 - Cyclophosphamid : 120 mg/kg
 - Etoposid : 60 mg/kg
 - Melphalan : 110 mg/kg

- *Đa hoá chất*

- Cytosa + cyclophosphamid : 3g/kg + 50 - 120mg/kg
- Busulphan + cyclophosphamid : 7mg/kg + 50 mg/kg
- Etoposid + cyclophosphamid : 30 -60kg + 1500 mg/kg

- *Hoá chất phối hợp với ATG*

- Cyclophosphamid 200mg/kg
- ATG = 90 mg/kg

- *Hóa chất phối hợp với tia xạ toàn thân (TBI) để tiêu diệt tối đa tế bào miễn dịch.*

b. *Ghép tủy*: Truyền tế bào nguồn vào tĩnh mạch trung tâm qua kim luồn catheter.

c. *Chăm sóc sau ghép tủy*

- *Phòng bệnh ghép chống chủ (GVHD)*: Đây là phản ứng nguy hiểm nhất của ghép tủy đồng loài; Phòng GVHD bằng các thuốc sau đây:

- Cyclosporin A
- Methotrexat
- Prednisolon
- ATG

- *Điều trị hỗ trợ*:

- Chống nhiễm trùng, nấm: kháng sinh dự phòng, có phòng chăm sóc vô trùng.
- Sử dụng hợp lý máu và các sản phẩm máu.
- Chỉ định hợp lý máu và các sản phẩm máu.
- Chế độ dinh dưỡng tốt, an toàn.
- Sử dụng các factor phát triển: GM-CSF, G-CSF.

d. *Đánh giá kết quả*

- *Theo dõi giám sát*

- Theo dõi bệnh ghép chống chủ
- Nuôi cấy GM-CFU theo dõi tế bào ghép phát triển
- Xét nghiệm máu: hồng cầu, tiểu cầu.
- Xét nghiệm sớm các nguy cơ dẫn đến không kết quả.
- Tái phát (Relapse)

- Nhiễm trùng: thường gặp nhiễm virus (CMV, Herpes EBV) nhiễm nấm, nhiễm trùng Gram (+), Gram (-).

- *Phát hiện các yếu tố dẫn đến kết quả xấu:*

- Bệnh không đông máu
- HLA không quan hệ huyết thống...
- Úc chế miễn dịch không đầy đủ
- Tế bào T còn cao.

- *Sống tự do 3-5 năm cần dùng hoá chất ức chế phản ứng MD từng đợt*

Busulphan 16 mg/kg/ngày x 4 ngày

Dùng tiếp cyclophosphamid 120 mg/kg/ngày x 2 ngày

e. Phát hiện bệnh ghép chống chủ (GVHD)

- *Biểu hiện của bệnh ghép chống chủ cấp*

Bệnh thường xuất hiện sau khi ghép từ ngày 10 - 12, triệu chứng nổi bật là da, bệnh gút, bệnh gan, phổi và bệnh hệ miễn dịch.

- Các biểu hiện ở da: rát đỏ, nốt phỏng đỏ ở gan bàn tay, bàn chân, nách, cơ vai, mặt trong các cơ gấp...

- Biểu hiện ở đường chuyển hoá: thường tổn thương gan làm bilirubin tăng, men gan tăng, tổn thương tế bào biểu mô đường tiêu hoá. Do đó dẫn đến rối loạn chuyển hóa các chất.

- Bệnh gút: đau, buốt các đầu ngón chân...

- Xét nghiệm tế bào T-CD₄₊ và T-CD₈₊, các cytokin IL-2, INF... các cytokin này sẽ làm tăng quá trình tổn thương tổ chức.

- *Biểu hiện của GVHD mạn:* Ghép đồng loài chọn lọc HLA có tới 20-30%, có tác giả thông báo 60% có GVHD mạn... Nguyên nhân chính vẫn là do tế bào T lympho của tế bào ghép chưa được làm sạch. Thường 40 ngày sau, có khi sau 1 năm mới xuất hiện. Các biểu hiện lâm sàng vẫn chủ yếu ở da và bệnh gan. Gan có thể bị xơ gan, viêm gan mạn tiến triển, tổn thương mắt, niêm mạc.

Ngoài ra bệnh ghép chống chủ còn biểu hiện ở thận như hội chứng tan máu sau ghép, đái máu,... Bệnh ở phổi với các biểu hiện viêm phổi,... bệnh nội tiết, thường có hội chứng tăng nội tiết tố, biểu hiện lâm sàng rất ít, khám nội tiết có thể gặp 50 - 60% các trường hợp, đục nhân mắt (cataracts) gặp 10 - 20%, bệnh xương thường gặp là loãng xương, bệnh ung thư thứ phát thường do hậu quả của các virus tấn công vào cơ thể nhất là EBV gây u lympho.

- *Phòng và điều trị bệnh ghép chống chủ*

Dự phòng:

- Loại T lympho khỏi tế bào nguồn ghép
- Úc chế phân bào T lympho:
 - + Prednisolon
 - + Cyclosporin A
 - + ATG

Điều trị: Dùng các thuốc chống phân bào T lympho, kèm theo chăm sóc sốt, nhiễm trùng, chăm sóc chức phận gan thận.

- *Tiền lượng GVHD*: nhìn chung nếu GVHD xuất hiện thì tiền lượng rất xấu.

2.3.3. Ghép tủy tự thân: Dùng tế bào nguồn của bệnh thép lại cho bệnh nhân. Trường hợp này không cần lựa chọn HLA. Nhưng vấn đề loại bỏ tế bào ung thư lại trở nên cần thiết. Công việc được tiến hành theo các bước sau đây:

a. Chuẩn bị tế bào nguồn

- *Thu hoạch tế bào CD₃₄ từ máu*:

- Huy động tế bào nguồn: sau điều trị hóa chất tế bào leukemia bị tiêu diệt, tiến hành tiêm G-CSF, sau đó thu hoạch tế bào nguồn.

- *Làm sạch tế bào ung thư (tế bào loxêmi) bằng hai cách*:

- Sử dụng kháng thể đơn dòng đặc hiệu loxêmi, diệt tế bào ung thư trước khi truyền.

- Tạo kháng thể chống loxêmi ngay trong bản thân bệnh nhân tự ghép. Tế bào ung thư còn lẫn trong huyền dịch tế bào gốc nhưng đã bị bất hoạt bởi kháng thể đặc hiệu khi truyền vào cơ thể nhận, chúng trở thành kháng nguyên lạ với cơ thể, cơ thể có khả năng đáp ứng miễn dịch, tạo kháng thể chống tế bào leukemia. Đó là hình thức loại bỏ tế bào ung thư.

- Đông lạnh tế bào nguồn cũng có tác dụng loại bỏ tế bào leukemia (tế bào leukemia dễ chết).

- Bảo quản: đông lạnh ở nhiệt độ - 180°C, hoặc truyền ngay sau bảo quản ở 4°C trong 3 ngày.

b. Chuẩn bị bệnh nhân và ghép tủy

- Hóa trị liệu liều cao: Tiêu diệt triệt để tế bào ung thư sử dụng các thuốc: cyclophosphamid; caromustin; melfalan; etoposid; cytosin-arabinosid; thioguanin.

- Tia xạ liều toàn thân (TBI)

c. Ghép tủy: Truyền tế bào tủy (tế bào CD₃₄⁺) vào tĩnh mạch trung tâm đã đặt trước catheter.

- Làm tan đông rất nhanh

- Truyền tủy

- Tai biến có thể có khi truyền tủy: buồn nôn, nôn, đau bụng, khó thở, tăng HA, rối loạn chức phận thận do các thành phần tế bào đông tan giải phóng ra.

d. Chăm sóc sau ghép tủy

- Hỗ trợ: các sản phẩm máu, kháng sinh chống nhiễm trùng, dinh dưỡng, các factor phát triển.

- Theo dõi sự phát triển của tế bào tủy ghép.

CẤU TRÚC, CHỨC NĂNG VÀ TỔNG HỢP HUYẾT SẮC TỐ

Huyết sắc tố (HST) còn gọi là hemoglobin (Hb) là một protein phức có chứa Fe^{++} , làm nhiệm vụ vận chuyển O_2 từ phổi đến tổ chức và vận chuyển CO_2 từ tổ chức về phổi, Hb ở trong hồng cầu và chiếm 33% trọng lượng hồng cầu.

1. CẤU TRÚC Hb

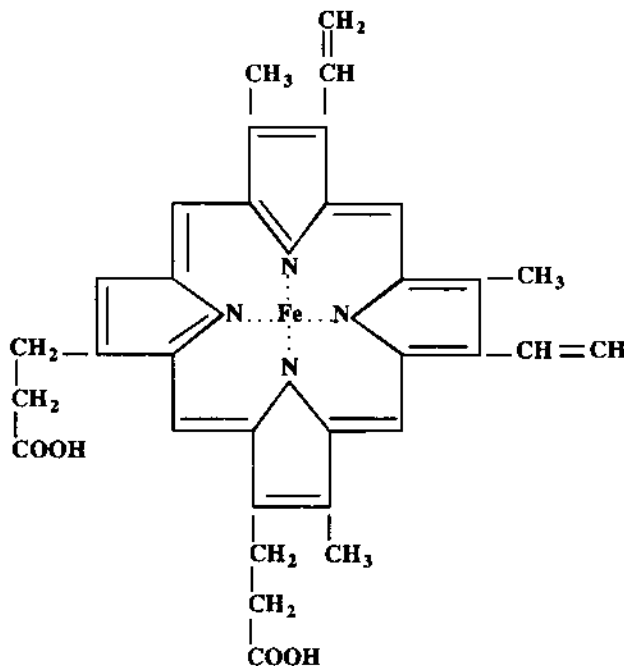
Hb là đại phân tử có 4 dưới đơn vị (tetramère) mà mỗi dưới đơn vị (monomère) có hai phần là hem và globin.

1.1. Cấu tạo một dưới đơn vị (monomère)

Một dưới đơn vị của Hb gồm hai phần là: hem và globin.

1.1.1. Hem: là một sắc tố chứa sắt hoá trị (+2), chiếm 4% trọng lượng của huyết sắc tố.

Hem có cấu trúc là một vòng porphyrin có 4 nhân pyrol liên kết với ion Fe^{++} (hình 1.13).



Hình 1.13. Cấu trúc hem

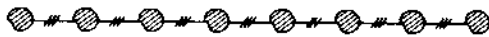
1.1.2. Globin

Là một chuỗi polypeptid (một chuỗi nhiều acid amin liên kết với nhau giữa các nhóm COOH và NH₂), đó là một protein, được tổng hợp dựa trên khuôn mẫu gen globin. Có nhiều loại globin thuộc hai họ (họ α và họ không α). Mỗi loại có số lượng và trình tự acid amin đặc trưng, các chuỗi thuộc họ α là: α và ξ (zeta), mỗi chuỗi có 141 acid amin, có cấu trúc gần giống nhau.

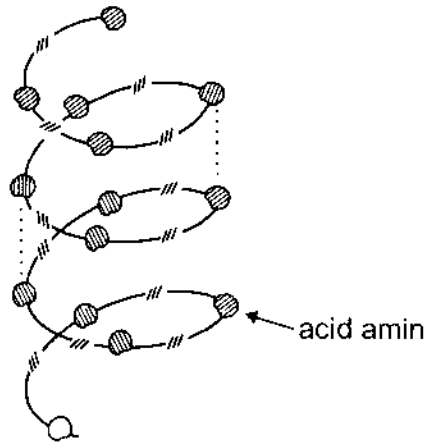
Các chuỗi thuộc họ không α là: β , δ , γ , ϵ , mỗi chuỗi có 146 acid amin. Các chuỗi α và không α này không phải có hình dạng bất kỳ mà cấu tạo đặc trưng để tạo nên hình khối, trong đó chứa hem, phân tích chi tiết có các mức độ cấu trúc của từng chuỗi.

a. *Cấu trúc bậc 1*: là trình tự các acid amin trong chuỗi như trên đã nói, trình tự này là đặc trưng cho từng loại chuỗi, các acid amin liên kết với nhau bằng liên kết peptid (hình 1.14).

b. *Cấu trúc bậc 2*: sự xoắn vòng của chuỗi bậc 1 do các liên kết bằng cầu nối hydro giữa các acid amin đặc trưng, nằm không cạnh nhau (hình 1.15).



● : acid amin
: Liên kết peptid



Hình 1.14. Cấu trúc bậc 1 chuỗi globin

Hình 1.15. Cấu trúc bậc 2 chuỗi globin

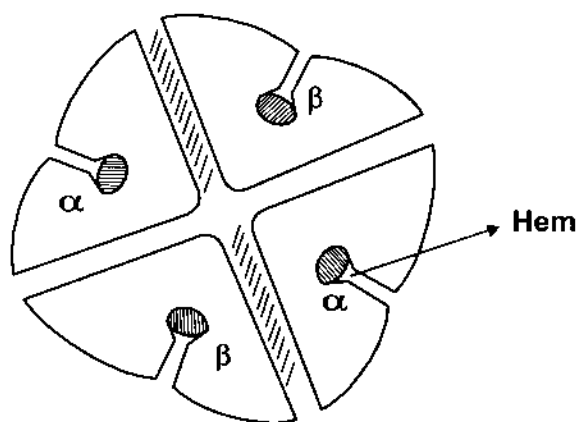
Một sự thay đổi cấu trúc bậc 1 cũng có thể thay đổi các acid amin liên kết với nhau ở cấu trúc bậc 2 do đó có thể làm thay đổi cấu trúc bậc 2.

c. *Cấu trúc bậc 3*: sự gấp khúc chuỗi globin đã xoắn. Bình thường sau khi xoắn, các acid amin trong chuỗi ở các vị trí đặc trưng lại có các liên kết tạo nên sự gấp khúc thành 8 đoạn, không ở trên cùng một mặt phẳng, và tạo ra hốc không phân cực để chứa hem.

1.2. Cấu trúc bậc 4, tạo phân tử huyết sắc tố

4 dưới đơn vị (monomère) kết hợp với nhau tạo thành một đại phân tử (tetramère) huyết sắc tố. Mỗi dưới đơn vị là một chuỗi globin + nhân hem, các chuỗi

kết hợp với nhau theo nguyên tắc giống nhau từng đôi một, trong đó một đôi thuộc họ α và một đôi thuộc họ không α . Về cấu trúc không gian thì hai chuỗi giống nhau được xếp đối xứng nhau, 4 chuỗi tạo nên phân tử tựa hình cầu (hình 1.16).



Hình 1.16. Sơ đồ 1 phân tử Hb

1.3.Các loại huyết sắc tố: Tuỳ theo sự kết hợp các loại chuỗi globin, có các loại huyết sắc tố (HST) khác nhau.

– Ở người lớn bình thường chủ yếu là HST A (HbA) được tạo thành từ 2 chuỗi α và 2 chuỗi β ký hiệu là $\alpha_2\beta_2$.

+ HST A₂ (HbA₂) chiếm tỷ lệ 2-3,5% gồm 2 chuỗi α và 2 chuỗi δ . Ký hiệu là $\alpha_2\delta_2$ hay $\alpha\delta/\alpha\delta$.

+ HST F (còn gọi HST bào thai vì chiếm tỷ lệ rất cao ở giai đoạn cuối của thai nhi và sơ sinh), có cấu tạo gồm 2 chuỗi α và 2 chuỗi γ , ký hiệu là $\alpha_2\gamma_2$ hoặc $\alpha\gamma/\alpha\gamma$.

– Một số huyết sắc tố ở thời kỳ phôi và thời kỳ đầu của bào thai.

+ Huyết sắc tố Gower I gồm 2 chuỗi ξ và 2 chuỗi ϵ , ký hiệu là $\xi_2\epsilon_2$ hoặc $\xi\epsilon/\xi\epsilon$

+ Huyết sắc tố Gower II gồm 2 chuỗi α và 2 chuỗi ϵ , ký hiệu là $\alpha_2\epsilon_2$ hoặc $\alpha\epsilon/\alpha\epsilon$.

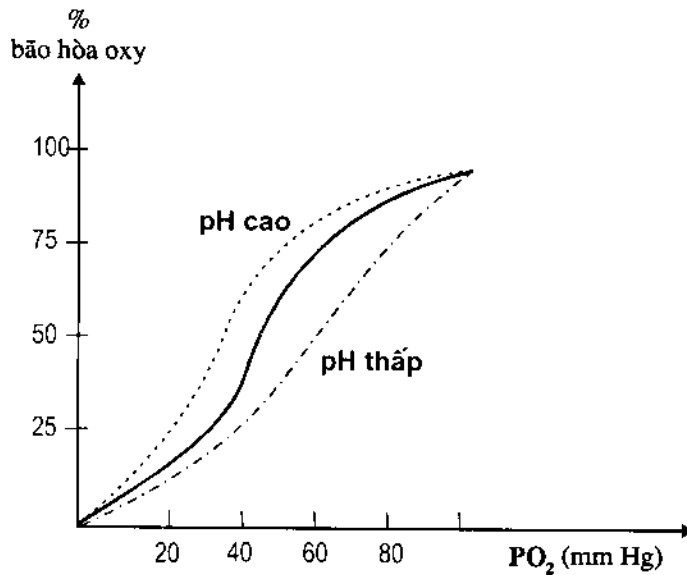
+ Huyết sắc tố Portland gồm 2 chuỗi ξ và 2 chuỗi γ , ký hiệu là $\xi_2\gamma_2$ hoặc $\xi\gamma / \xi\gamma$.

2. CHỨC NĂNG

Huyết sắc tố ở trong hồng cầu, nhờ chứa Fe^{++} có thể oxy hoá do vậy có vai trò vận chuyển oxy từ phổi đến tổ chức và vận chuyển CO_2 từ tổ chức đến phổi, ngoài ra HST còn có vai trò làm đệm để trung hoà các H^+ do tổ chức giải phóng ra.

Qua nghiên cứu người ta thấy ái tính với oxy của huyết sắc tố diễn tiến theo đồ thị hình xích ma, điều đó giúp HST được oxy hoá hoàn toàn ở mao mạch phổi, nơi đó phân áp riêng phần oxy cao (100mm Hg) và giúp HST giải phóng phần lớn oxy ở tổ chức (phân áp oxy \approx 40mm Hg).

Ngoài ra người ta còn thấy độ bão hoà oxy của HST phụ thuộc vào pH của môi trường (hiệu ứng Bohr). Khi pH thấp, đường bão hoà oxy chuyển phải, giúp giải phóng oxy. Khi pH cao, đường thể hiện bão hoà oxy chuyển trái (hình 1.17). Như vậy ở tổ chức chuyển hoá nhiều, pH thấp làm cho HST dễ giải phóng oxy.



Hình 1.17. Đồ thị biểu diễn độ bão hoà oxy của HST

3. TỔNG HỢP HUYẾT SẮC TỐ

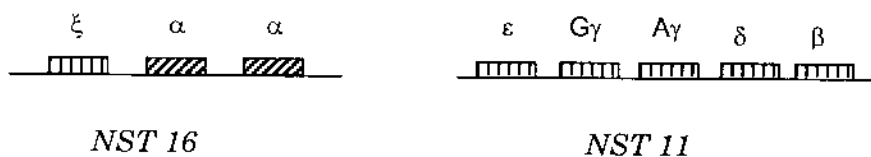
3.1. Tổng hợp globin: Như trên đã nói globin là chuỗi polypeptid tức là một protein đơn, là sản phẩm của một gen.

3.1.1. Gen globin

Mỗi loại globin là sản phẩm của một gen, nên cũng có 2 họ gen globin (hình 1.18) đó là họ gen α và họ gen không α .

Họ gen α : gồm gen α và gen ξ (zeta) nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể (NST) 16. Trên 1 NST có 2 gen α và 1 gen ξ ngoài ra có rất nhiều gen giả α (có cấu trúc giống gen α mà nay chưa biết chức năng) như vậy một người bình thường có 4 gen α và 2 gen ξ .

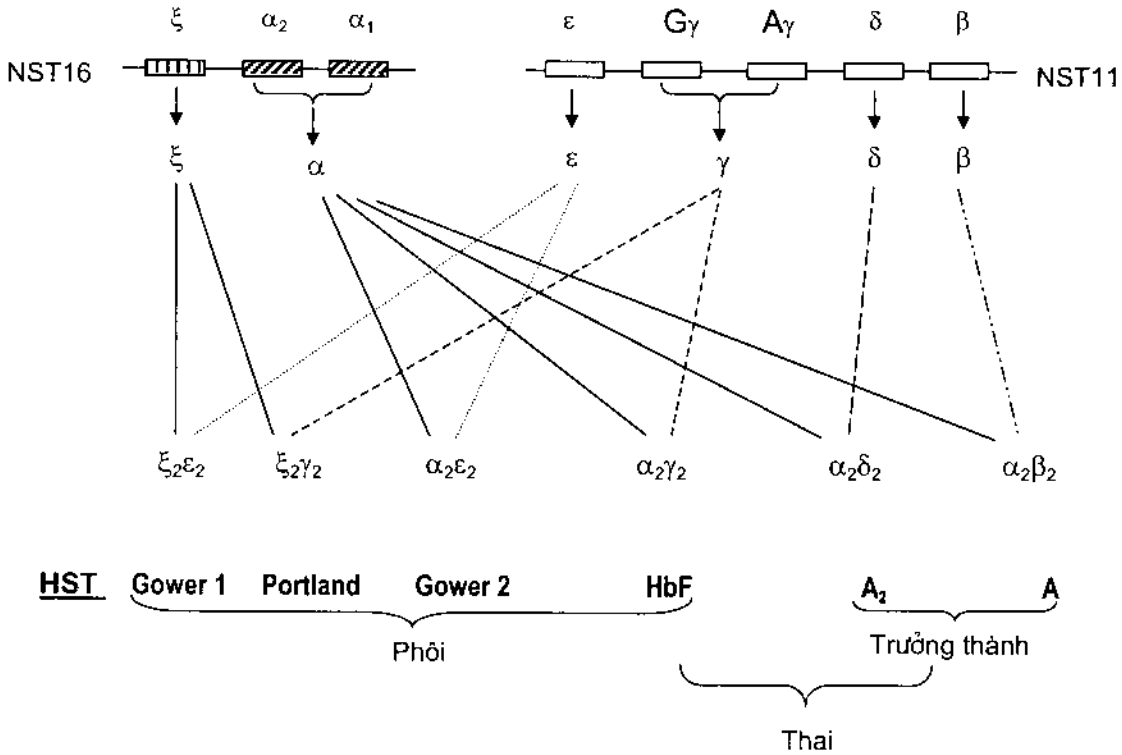
Họ gen không α gồm các gen β , gen δ , gen $A\gamma$, gen $G\gamma$ và gen ϵ , các gen này nằm trên cánh ngắn NST 11. Gen $A\gamma$ và $G\gamma$ giống nhau gần hoàn toàn, chỉ trừ codon thứ 136 ở $A\gamma$ là mã hoá acid amin alanin, thứ 136 ở $G\gamma$ là mã hoá acid amin glyxin.



Hình 1.18. Sự phân bố các gen globin trên NST

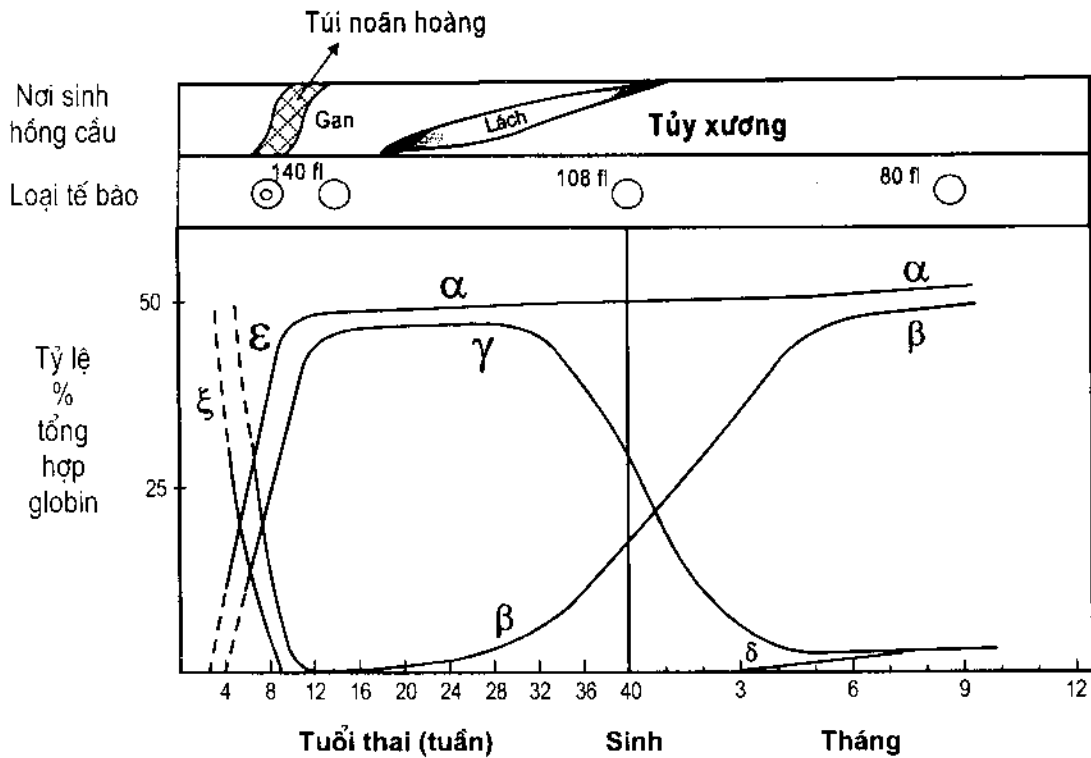
3.1.2. Hoạt động của các gen globulin trong thời kỳ phát triển cá thể

Bình thường mọi cơ thể đều có đủ các gen globin trên nhưng tùy từng giai đoạn phát triển từ khi hình thành phôi mà có các gen khác nhau hoạt động để tạo nên các loại huyết sắc tố (hình 1.19).



Hình 1.19. Sự phân bố gen globulin và tạo thành các loại huyết sắc tố

Đồng thời với các giai đoạn sinh máu trong thời kỳ phát triển phôi thai có các loại tế bào và HST tương ứng. Từ tuần lễ thứ ba, để cung cấp oxy cho phôi, quá trình sinh máu xuất hiện với các hồng cầu khổng lồ, còn nhân, nơi sinh máu ban đầu là túi noãn hoàng thì các gen ξ và ϵ hoạt động tạo HST Gower 1 (hình 1.20). Ngay sau đó các gen α , γ cùng hoạt động nên có các HST Gower 1, Gower 2 ($\alpha_2\epsilon_2$), portland ($\xi_2\gamma_2$), HST F ($\alpha_2\gamma_2$) cùng tồn tại trong hồng cầu. Tiếp đó cho đến tuần thứ 32 do 2 gen α và γ hoạt động mạnh nên HST F ($\alpha_2\gamma_2$) là chủ yếu. HST A đã có nhưng chỉ dưới 10%. Sinh máu chủ yếu ở gan và một phần ở lách, hồng cầu có kích thước lớn (trên 120 femtolit). Sau đó HST F giảm dần nhường chỗ cho HST A.



Hình 1.20. Sự hoạt động của các gen và sinh hồng cầu qua các giai đoạn phát triển cá thể

3.1.3. Quá trình sao chép, tổng hợp globin

Cũng giống như các gen chỉ đạo tổng hợp protein khác, toàn bộ gen chỉ đạo tổng hợp globin gồm phần điều hoà (có thể ở rất xa) phần khởi động và phần gen cấu trúc. Phần gen cấu trúc chứa những đoạn ADN mang thông tin để tổng hợp protein (exon) và đoạn không mang thông tin (intron).

Với gen β - phần gen cấu trúc có 3 exon được ngăn cách bằng 2 intron, intron 1 dài từ 122 - 130 đôi base, nằm ở sau bộ ba mã hoá thứ 30 của exon 1, intron 2 dài hơn nhiều (850-900 đôi base) nằm ở sau bộ ba mã hoá thứ 104 của phần exon.

Trong các nguyên hồng cầu, tổng hợp globin cũng qua các giai đoạn mã hoá, chín ARN, thông tin và phiên mã.

- **Mã hoá:** (Tổng hợp ARN thông tin tiền thân) với sự có mặt - ARN polymerase - nucleotid - ATP).

- Khi gen điều hoà không bị ức chế, gen khởi động bình thường cho phép phần gen cấu trúc giãn xoắn để tổng hợp ARN thông tin, phần mã hoá là toàn bộ gen cấu trúc, (có exon và intron). Muốn quá trình mã hoá xảy ra bình thường thì gen khởi động, vị trí bắt đầu mã hoá (bộ ba bắt đầu), vị trí kết thúc mã hoá (bộ ba kết thúc) và đoạn đánh dấu ARNm tách ra khỏi ADN phải bình thường, đồng thời không xảy ra các đột biến điểm chuyển một bộ ba mã hoá bình thường thành bộ ba kết thúc. Quá trình mã hoá sẽ xảy ra trên một sợi (gọi là sợi có nghĩa) từ đầu 5' đến đầu 3'.

- **Chín ARNm:** (ARN message = ARN thông tin) còn gọi là giai đoạn cắt bớt (splicing) là gạt bỏ những phần intron, ARNm tiền thân gấp khúc, đoạn cuối của exon trước nối với điểm khởi đầu exon sau (hình 1.21). Quá trình chín ARN phụ thuộc vào:

- Trình tự các nucleotid (base nitơ) đoạn tiếp nối.
- Trình tự nucleotid ở trong intron vì có những thay đổi ở phần intron làm thay đổi hình dạng gấp của ARN và việc nối các exon không thực hiện được.

- **Phiên mã (dịch mã):** với sự có mặt của ribosom, ARNm, ARNt, men, acid amin...

ARNm trưởng thành (chín) ra bào tương, tới các ribosom và các liên kết peptid sẽ nối các acid amin theo trình tự được quy định do các bộ ba nucleotid trên ARNm.

Có 4 loại base nitơ và cứ một bộ ba tạo ra một mã nên sẽ có 60 bộ mã khác nhau.

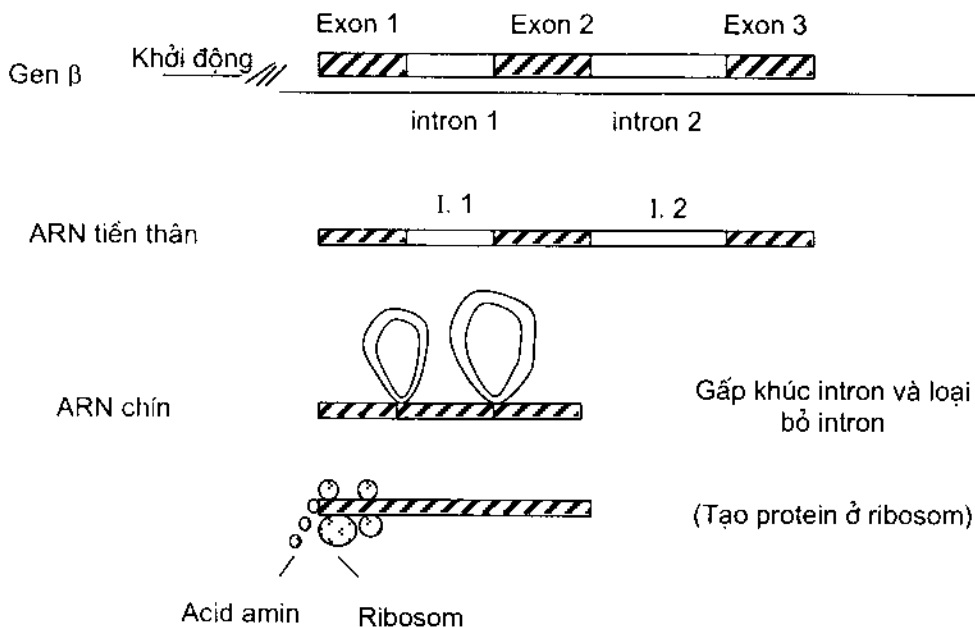
Có 20 acid amin tham gia hình thành globin.

Người ta thấy:

- Có nhiều bộ ba cùng mã hoá một acid amin.
- Có bộ ba không nghĩa (cod non sense).
- Có bộ ba kết thúc (cod terminal)

Quá trình phiên mã kết thúc có nghĩa sợi polypeptid được hình thành với số lượng, trình tự acid amin đặc hiệu, đó là cấu trúc bậc một của globin.

Bình thường một tế bào nguyên hồng cầu có hai gen β nhưng lại có tới bốn gen α . Người ta thấy lượng ARNm α được tổng hợp nhiều hơn ARNm β nhưng quá trình giải mã của ARNm β nhanh hơn nên lượng chuỗi globin α và β gần tương đương.



Hình 1.21. Sơ đồ tổng hợp globin ở nguyên hồng cầu

3.2. Tổng hợp hem: là quá trình hình thành các vòng porphyrin, quá trình gắn Fe^{++} vào vòng porphyrin ở ty lạp thể nhờ các men glutation khử.

Hem có vai trò quan trọng vì cho phép tạo nên chuỗi globin, sau đó trùng hợp 4 chuỗi và ức chế men huỷ protein.

4. THÀNH PHẦN HUYẾT SẮC TỐ BÌNH THƯỜNG Ở CÁC LỨA TUỔI

Tuổi \ HST %	A (A1) $\alpha_2\beta_2$	A2 $\alpha_2\delta_2$	F $\alpha_2\gamma_2$
Sơ sinh	20-40	0,03-0,6	60-80
2 tháng	40-70	0,9-1,6	30-60
4 tuổi	80-90	1,8-2,9	10-20
> 5 tuổi và người lớn	96-98	2-3	0,4-1

TẾ BÀO DI TRUYỀN VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG NGHIÊN CỨU BỆNH MÁU

1. BẤT THƯỜNG VẬT CHẤT DI TRUYỀN VÀ BỆNH MÁU

Sự phát triển của cơ thể con người từ khi hình thành hợp tử chịu sự chỉ đạo của cơ sở vật chất di truyền đó là bộ gen trên nhiễm sắc thể. Sự bất thường của bộ gen tùy mức độ có thể gây ra các hậu quả khác nhau: nặng là sảy thai, thai dị dạng, hoặc các dị tật, các bệnh bẩm sinh nặng nề, nhẹ là các bất thường ở một số cơ quan, bộ phận hoặc hoạt động chức năng. Các bất thường này có thể có từ khi hình thành hợp tử hay trong quá trình phát triển phôi thai gây bệnh bẩm sinh, hoặc bất thường xuất hiện trong đời sống sau sinh gây ra bệnh ở một cơ quan.

Bất thường vật chất di truyền có các mức độ khác nhau, từ bất thường về số lượng hay cấu trúc nhiễm sắc thể (NST) đến các đột biến điểm của gen.

Có thể phân chia bất thường vật chất di truyền theo nguyên nhân bẩm sinh hay mắc phải, hoặc phân chia theo mức độ tổn thương: bất thường mức độ NST và mức độ gen.

1.1. Bất thường bẩm sinh và mắc phải

1.1.1. Bất thường bẩm sinh: là bất thường xuất hiện khi hình thành hợp tử hoặc trong quá trình phát triển phôi thai.

Hợp tử được hình thành từ hai giao tử là noãn và tinh trùng, mỗi giao tử chứa bộ gen, bộ NST đơn bội để kết hợp tạo nên bộ gen lưỡng bội. Nếu cơ thể bố mẹ có bất

thường và truyền bất thường sang giao tử thì hợp tử có bộ gen bất thường. Nếu bất thường ở bố mẹ là dị hợp tử và giao tử không mang bất thường thì hợp tử sẽ bình thường. Ví dụ con trai của người bố bị hemophilia sẽ có gen yếu tố VIII bình thường (nếu người mẹ bình thường).

Cũng có thể bố mẹ hoàn toàn bình thường nhưng khi hình thành giao tử sẽ xuất hiện bất thường (nhất là do trao đổi chéo hay mất, thêm NST) và như vậy tạo nên hợp tử bất thường.

Có trường hợp khi hình thành, hợp tử có bộ gen, bộ NST bình thường nhưng trong quá trình phát triển phôi ở những lần phân chia đầu có hiện tượng mất NST hay phân chia NST không đều tạo nên dạng khảm NST (một cơ thể có hai quần thể tế bào khác nhau, trong đó có quần thể tế bào mang bộ gen bất thường).

Một số hội chứng bẩm sinh do bất thường NST đã được mô tả như hội chứng Down do thừa NST 21, hội chứng Turner, Klinefelter... Những bệnh máu bẩm sinh do di truyền được nói nhiều là bệnh hemophilia, thalassemia, bệnh suy tủy Fanconi...

1.1.2. Bất thường mắc phải: là bất thường vật chất di truyền xuất hiện sau khi sinh.

Một cá thể sống và phát triển đòi hỏi phải sinh sản tế bào liên tục để thay thế tế bào bị mất. Quá trình sinh tế bào là quá trình gián phân. Bất thường xảy ra ở một tế bào có thể sẽ tạo nên một dòng tế bào bất thường.

Quá trình nhân lên của tế bào là quá trình tổng hợp ADN theo cơ chế nửa bảo tồn. Mỗi một giờ, mỗi cơ thể tổng hợp hàng tỷ nucleotid nên khả năng sai sót rất lớn. Tuy nhiên cơ thể cũng có khả năng tự sửa chữa. Khi sai sót không được sửa chữa sẽ tạo ra một dòng tế bào có bất thường. Bệnh xảy ra ở cơ quan có dòng tế bào bất thường đó, thường là rối loạn phát triển tế bào có tính ác tính.

Nhiều bệnh, thể bệnh do bất thường NST, bất thường gen đã được xác định như bệnh ung thư cổ tử cung, u lympho, lơ xê mi kinh và cấp, các bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy, hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm.

1.2. Bất thường NST và bất thường gen

Phân chia theo hình thức này chỉ tương đối, theo khả năng phát hiện.

1.2.1. Bất thường NST: là bất thường làm thay đổi số lượng hay cấu trúc NST, có thể phát hiện được bằng kỹ thuật tế bào di truyền. Nhiều loại bất thường NST đã được mô tả và ký hiệu theo danh pháp quốc tế về NST.

- Thêm hoặc mất NST: bộ NST lưỡng bội 46 NST có thêm hoặc mất NST.
- Thêm hoặc mất đoạn NST: một cánh NST thêm hay bị mất vật liệu di truyền.
- Chuyển đoạn NST: một phần vật chất di truyền của NST này đến gắn vào NST khác. Trong chuyển đoạn có chuyển đoạn tương hỗ là hai NST bị gãy và trao đổi phần không tâm cho nhau.

- Đảo đoạn: một NST có hai điểm gãy, đoạn ở giữa quay một vòng 180 độ rồi nối lại.
- Xen đoạn: một đoạn NST này đến xen vào giữa một NST khác.
- Đẳng NST: một NST có hai cánh hoàn toàn giống nhau.
- Một số bất thường NST khác khó xác định cơ chế hình thành như NST bị thay đổi (derivative), NST đánh dấu (marker chromome).

1.2.2. Bất thường gen: theo định nghĩa, gen là một đoạn ADN mang thông tin để tổng hợp một protein, nhưng hoạt động cũng như cấu trúc gen rất phức tạp. Một gen hoạt động được là nhờ yếu tố điều hòa, nhiều khi yếu tố điều hòa là một phức hợp. Yếu tố điều hòa cho phép gen khởi động hoạt động để gen cấu trúc giãn xoắn tổng hợp ARN thông tin. Toàn bộ phần gen cấu trúc đều làm khuôn mẫu tổng hợp ARN thông tin nhưng chỉ một phần được giải mã thành các acid amin. Những phần thực sự chứa thông tin để quy định trình tự các acid amin trên chuỗi polypeptid gọi là phần exon. Các exon không xếp liên tục mà bị phân cách bởi phần không chứa thông tin mã hóa acid amin đó là phần intron.

Sau khi tổng hợp được sợi ARN thông tin ban đầu (còn gọi là sợi tiền thân) các phần intron sẽ bị loại trừ bằng cách gấp khúc ARN để điểm cuối exon trước nối với điểm đầu exon sau, đó là quá trình chín ARN thông tin.

Để một gen hoạt động bình thường thì các phần điều hòa, khởi động, cấu trúc (cả exon và intron) đều phải bình thường.

Các bất thường gen có thể làm gen không hoạt động được, làm giảm tốc độ tổng hợp protein của gen, hay thay đổi hẳn trình tự acid amin của protein, có thể nêu một số bất thường chính:

- *Mất đoạn gen:* tùy từng trường hợp có thể mất toàn bộ hay một phần gen (ví dụ phần khởi động) của một gen.
- *Nhân đoạn gen:* một đoạn gen được lặp lại hai đến ba lần.
- *Các đột biến:* các đột biến của gen có thể do mất hay thêm một, một vài base nitơ hoặc thay thế base nitơ này bằng base nitơ khác.

Bình thường gen mã hoá thông tin cho các acid amin ở protein thông qua các bộ ba nucleotid gọi là bộ ba mã hóa, các bộ ba này xếp liên tiếp. Có bộ ba mã hóa cho một acid amin, có bộ ba có nghĩa kết thúc: khi gặp bộ ba này quá trình tổng hợp chuỗi ARN thông tin sẽ dừng lại. Khi thêm hoặc mất một base nitơ thì tất cả các bộ ba từ chỗ đó cho đến cuối gen bị thay đổi, dẫn đến thay đổi các acid amin trên protein. Cũng có thể khi thêm hoặc mất base nitơ sẽ tạo ra các bộ ba vô nghĩa, hay bộ ba kết thúc, hoặc chuyển nghĩa bộ ba kết thúc thành bộ ba tiếp tục phiên mã. Điều này có thể làm ngừng hẳn tổng hợp chuỗi, hay tổng hợp ra chuỗi polypeptid vừa có trình tự acid amin khác vừa dài hay ngắn hơn so với bình thường.

Trường hợp đột biến do thay thế base nitơ này bằng base nitơ khác thì chỉ một bộ ba mã hóa bị thay đổi cho nên chuỗi polypeptid cũng có một acid amin bị thay đổi bằng acid amin khác. Có thể do thay đổi một base nitơ mà bộ ba lại có nghĩa hoàn toàn khác hẳn ví dụ tạo nên bộ ba có nghĩa "kết thúc" hay bộ ba vô nghĩa thì

quá trình phiên mã tạo ARN thông tin bị dừng lại ở chỗ đột biến do đó không tổng hợp được protein. Cũng có trường hợp thay thế base nitơ xảy ra ở bộ ba kết thúc làm mất nghĩa “kết thúc” và ARN cứ tiếp tục được tổng hợp kéo dài cuối cùng protein được hình thành có tính chất khác hẳn hoặc kém bền vững, bị phân hủy.

Nói tóm lại các đột biến gen dù mức độ rất nhỏ, nhiều khi lại có ảnh hưởng rất lớn tới cuộc sống.

- *Gen lai*: gen lai là một gen được hình thành do hai gen khác nhau kết hợp lại, thường là hậu quả của chuyển đoạn NST. Gen lai gồm phần đầu của gen này kết hợp với phần cuối của gen khác nên có thông tin di truyền hoàn toàn khác. Các gen tham gia hình thành gen lai vốn ban đầu có thể mang thông tin để tổng hợp protein quan trọng cho hoạt động sống, nay bị mất có thể sinh bệnh. Thường gặp là gen lai sẽ mang thông tin cho một protein mới có hoạt động sinh học quá mạnh, hay ức chế protein của gen cũ gây ra hậu quả bệnh tật.

1.3. Một số bất thường vật chất di truyền và bệnh máu

Nhiều bệnh máu liên quan tới vật chất di truyền. Các bất thường có thể bẩm sinh có ở tất cả các tế bào của các mô khác nhau, cũng có thể bất thường xảy ra ở tế bào sinh máu tạo nên bệnh lý tế bào máu.

1.3.1. Bất thường bẩm sinh

Nhiều bệnh máu bẩm sinh đã được mô tả gọi là bệnh di truyền như hemophilia, thalassemia, bệnh Minkowski Chauffard. Phát hiện những bệnh này dựa vào tiền sử và đặc điểm của bệnh. Tuy nhiên đến nay cơ chế di truyền của nhiều bệnh đã rõ.

a. Bệnh máu bẩm sinh liên quan tới bất thường NST

Bệnh xuất hiện là do rối loạn hoạt động các yếu tố sinh học đó là sản phẩm của gen. Gen bất thường có thể là hậu quả, cũng có thể là nguyên nhân của bất thường NST.

Bệnh suy tủy Fanconi là một ví dụ. Người bị bệnh Fanconi có NST rất dễ gãy, tỷ lệ đứt gãy NST tế bào sau nuôi cấy ở những người này rất cao. Nguyên nhân là do bất thường trong hệ thống sửa chữa ADN.

b. Bệnh máu bẩm sinh do bất thường mức độ gen

Rất nhiều bệnh máu bẩm sinh do bất thường gen đã được mô tả. Hai nhóm bệnh gặp với tỷ lệ cao, có hậu quả nặng nề là nhóm bệnh do tổng hợp huyết sắc tố (HST) (thalassemia và HST bất thường) và nhóm bệnh hemophilia: (hemophilia A và hemophilia B)

Trong nhóm thứ nhất thì bất thường dạng mất gen thường gặp ở các trường hợp α -thalassemia, tổn thương dạng đột biến mất base nitơ thường gặp trong β thalassemia còn thay thế base nitơ lại gây ra bệnh HST bất thường, ví dụ bệnh HST E là do bộ ba mã hoá thứ 26 của gen β globin bị thay thế một base nitơ kết quả là acid amin ở vị trí thứ 26 trong chuỗi β globin là glutamic bị thay bằng lysin, tạo ra chuỗi β E globin.

Ở nhóm bệnh thứ hai, rối loạn đông máu do thiếu hụt yếu tố VIII là do các cơ chế mất đoạn, đảo đoạn hoặc đột biến gen chỉ đạo tổng hợp yếu tố VIII trên NST X. Người ta thấy các đột biến điểm thay thế base nitơ cytosin ở bộ mã hoá CGA (thông tin mã hoá quy định acid amin arginin) thành thymidin tại các exon 18,22,24 hoặc 26 (gen yếu tố VIII có 26 exon ở Xq28) tạo thành TGA là bộ ba có ý nghĩa "stop" (kết thúc) nên yếu tố VIII được tổng hợp không hoàn chỉnh do đó bị bệnh.

1.3.2. Bất thường mắc phải

Các tế bào máu được sinh ra từ một tế bào gốc toàn năng. Tế bào gốc sẽ biệt hoá thành các tế bào đầu dòng. Các tế bào đầu dòng tiếp tục sinh sản và trưởng thành để tạo nên các tế bào có hoạt động chức năng. Trong quá trình biệt hoá và sinh sản đó có thể có các sai sót vật chất di truyền. Tùy theo là sai sót gì và ở giai đoạn nào của quá trình sinh sản, biệt hóa tế bào mà có các bệnh của một hay nhiều dòng tế bào máu.

a. Bất thường mắc phải mức độ gen

Bệnh đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm, còn gọi là bệnh Marchiafava- Micheli là do đột biến mắc phải ở tế bào đầu dòng hồng cầu. Đột biến xảy ra ở gen mang thông tin tổng hợp protein màng hồng cầu. Người bệnh có màng hồng cầu dễ vỡ khi có bổ thể hoạt hoá, nhất là trong điều kiện acid. Cơ tan máu thường xảy ra vào ban đêm.

b. Bất thường ở mức độ NST

Rất nhiều bất thường NST trong tế bào máu đã được mô tả. Chúng được coi là nguyên nhân sinh bệnh của nhiều bệnh máu ác tính.

- Các bất thường số lượng (mất hay thêm NST) trong bệnh lơ xê mi hạt cấp, rối loạn sinh tuỷ và lơ xê mi lympho cấp.

- Bất thường dạng mất đoạn NST cũng rất thường gặp như mất đoạn NST số 5 trong hội chứng rối loạn sinh tuỷ, mất đoạn NST số 6 trong bệnh lơ xê mi lympho cấp.

- Bất thường do chuyển đoạn NST là thường gặp nhất trong bệnh máu ác tính. Chuyển đoạn NST làm một phần NST này đến với một phần NST khác tạo ra gen lai.

Bệnh lơ xê mi hạt kinh là bệnh gặp khá phổ biến. Người ta thấy NST Ph1 (bất thường do chuyển đoạn NST 9 và 22) ở hơn 95% các trường hợp. Các nghiên cứu đã cho thấy t (9; 22) làm gen ABL trên NST số 9 đến nối với một đoạn gen BCR trên NST 22 tạo ra gen lai ABL/BCR. Gen lai này mã hoá một protein có trọng lượng phân tử 210 KD (kilodalton) và có hoạt tính kích thích phân chia tế bào rất mạnh. Người ta cũng thấy đột biến xảy ra ở giai đoạn tế bào đã định hướng dòng tuỷ, do vậy bệnh có đặc điểm tăng sinh các dòng tế bào tuỷ (cả hồng cầu, bạch cầu hạt và tiểu cầu).

Các chuyển đoạn NST thường thấy trong các thể bệnh lơ xê mi cấp như t(8; 21) ở M2, t (15; 17) ở M3. Mỗi loại chuyển đoạn đều tạo nên một gen lai đặc hiệu

đồng thời làm mất gen bình thường. Trường hợp t (8;21) là tạo gen lai AML1/ETO. Protein sản phẩm của gen AML1 có tác động làm tế bào bạch cầu hạt trưởng thành, còn sản phẩm của gen lai AML1/ETO không những không có tác dụng làm tế bào trưởng thành mà còn ức chế protein sản phẩm gen AML1 bình thường.

Sau đây là một số bất thường NST thường gặp ở một số bệnh máu (bảng 1.11)

Bảng 1.11. Bất thường NST trong một số bệnh máu

Bất thường NST	Bệnh	Tỷ lệ gặp
t(9;22) (q34;q11)	Lơ xê mi hạt kinh	95%
	Lơ xê mi lympho cấp	30%
t(15;17)	Lơ xê mi tiền tuỷ bào cấp (M3)	Trên 70%
t(8;21)	Lơ xê mi hạt cấp thể M2	
	Lơ xê mi hạt mono cấp (M4)	
inv(16)	Thể M4	
t(4;11)	Lơ xê mi lympho cấp trẻ em (L2)	
t(11;17)	Thể M3	
+17, -17, +22, -22	MDS (Hội chứng rối loạn sinh tuỷ)	
del(20q), del(13q) +8,	Đa hồng cầu	
t(8;14)	Lơ xê mi lympho T cấp Lơ xê mi lympho B thể L3	
+12	Lơ xê mi lympho kinh	
add(14q32)	Lơ xê mi tế bào tóc	
del(1), t(2;5), t(2;8)	U lympho không Hodgkin	
der(14q)	U lympho tế bào B	
+7, -7	Đa u tuỷ xương	

2. KỸ THUẬT TẾ BÀO DI TRUYỀN TRONG NGHIÊN CỨU BỆNH MÁU

Như đã trình bày trên, các bất thường mức NST có thể được phát hiện nhờ kỹ thuật tế bào di truyền. Đối với bệnh máu, kỹ thuật này chủ yếu được ứng dụng phát hiện bất thường NST trong bệnh ác tính.

Để phân tích NST người ta phải làm cho tế bào phân chia, sau đó ức chế lại ở giai đoạn có hình ảnh NST điển hình, rồi dùng dung dịch nhuộm trương phá vỡ màng tế bào và nhuộm NST theo các kỹ thuật khác nhau.

Các bất thường NST được phân tích và ký hiệu theo danh pháp Quốc tế về NST người. Danh pháp quy định đánh số NST, ký hiệu cánh, vùng và băng NST cũng như ký hiệu từng bất thường NST.

- 22 cặp NST thường được đánh số từ 1 - 22
- Một NST có hai cánh, cánh ngắn ký hiệu là p, cánh dài ký hiệu là q
- Trên mỗi cánh có các vùng, trong mỗi vùng có các băng, các vùng và các băng trong vùng được đánh số từ 1 trở đi và từ phía tâm ra ngoài. Ví dụ ký hiệu Xq27 là chỉ vị trí ở băng 7, vùng 2, cánh dài, NST X, ký hiệu 9q34 là để chỉ vị trí ở băng 4, vùng 3, cánh dài, NST số 9.
- Một số ký hiệu và tên gọi bất thường NST:

monosomy	: mất một NST (dấu - trước NST)
trisomy	: thêm một NST (dấu + trước NST)
del (deletion)	: mất đoạn NST
der (derivative)	: NST bất thường
i (isochromosome)	: đẵng NST
ins (insertion)	: xen đoạn NST
inv (inversion)	: đảo đoạn NST
t (translocation)	: chuyển đoạn NST

3. KỸ THUẬT SINH HÓA PHÂN TỬ

3.1. Cơ sở của kỹ thuật

- Cấu trúc ADN là một chuỗi xoắn kép, hai sợi đơn có trình tự các nucleotid bổ sung cho nhau theo quy luật: Adenin (A) - Thymidin (T)
Guanin (G) - Cytosin (C)
- ADN bị cắt bởi men hạn chế. Men có vị trí cắt đặc trưng cho đoạn ADN có trình tự nucleotid đặc thù.
- ADN có thể được tổng hợp theo cơ chế nửa bảo tồn trong điều kiện nhân tạo nếu có men và một đoạn mẫu.
- ADN có thể tách thành hai sợi đơn trong một số điều kiện, sau đó tổ hợp lại một cách đặc thù (nhờ trình tự các nucleotid bổ sung).

3.2. Các kỹ thuật nghiên cứu

3.2.1. Cắt bằng men hạn chế và điện di (RFLPs = Restriction Fragment Length Polymorphisms).

Sử dụng các men hạn chế cắt ADN tại các vị trí đặc hiệu, sau đó điện di và so sánh độ dài của đoạn ADN giữa hai vị trí cắt. Kỹ thuật này có thể giúp phát hiện các thêm đoạn, mất đoạn gen hay phát hiện đột biến điểm tại vị trí men bình thường chọn cắt.

3.2.2. Kỹ thuật lai

Sử dụng các mẫu dò (probe) có gắn chất phát hiện. Mẫu dò là một đoạn sợi đơn ADN nhân tạo có trình tự nucleotid tương đồng với trình tự nucleotid ở đoạn

gen cần phát hiện. Sau khi cho các điều kiện tác động để ADN ở đoạn gen tách ra hai sợi đơn rồi lại cho trở về điều kiện bình thường với sự có mặt mẫu dò. Mẫu dò sẽ gắn vào đoạn ADN tương đồng trên gen. Một trong các kỹ thuật lai được dùng phổ biến hiện nay là kỹ thuật FISH (Fluorescence in Situ Hybridization).

3.2.3. Kỹ thuật PCR (Polymerase Chain Reaction)

Trong điều kiện nhất định, sợi đôi ADN tách thành hai sợi đơn. Trong điều kiện khác mỗi sợi đơn có thể làm khuôn để tổng hợp sợi đôi đặc thù với sự có mặt của men polymerase, và một đoạn mồi (một đoạn sợi đơn ADN tức là đoạn oligonucleotid có trình tự nucleotid tương đồng với ADN trên gen), năng lượng và nucleotid.

Người ta chiết tách ADN, dùng các đoạn mồi đặc thù cho hai đầu đoạn gen cần thu nhận để tổng hợp một khối lượng lớn ADN cần phân tích, từ đó dùng các kỹ thuật phát hiện khác.

SINH LÝ - SINH HÓA MÁU

Máu gồm hai phần: Tế bào và huyết tương. Tế bào gồm hồng cầu (HC), bạch cầu (BC), tiểu cầu (TC). Huyết tương gồm các yếu tố đông máu, kháng thể, nội tiết tố, protein, muối khoáng và nước. Máu là tổ chức lỏng lẻo điều hoà toàn bộ các hoạt động cơ thể nhờ các chức năng sau:

1. Điều hòa hoạt động tuần hoàn, duy trì huyết áp.
2. Cung cấp oxy để sản xuất năng lượng cho toàn bộ cơ thể.
3. Đào thải CO₂ qua phổi, đào thải nước - cặn bã qua đường nước tiểu, chuyển các chất về gan để tổng hợp chất mới và khử độc, đào thải qua mồ hôi, tiêu hủy tế bào già qua lách và tổ chức liên võng.
4. Cung cấp nguyên liệu cho tạo dựng cơ thể.
5. Bảo vệ cơ thể, chống nhiễm trùng bằng cơ chế miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu.
6. Cầm máu bằng cơ chế đông máu.

Với 6 chức năng chủ yếu nói trên, máu giữ vai trò cực kỳ quan trọng trong sự sống của con người.

1. CÁC THÀNH PHẦN CỦA MÁU (SINH LÝ - SINH HÓA)

1.1. Thành phần tế bào

1.1.1. Hồng cầu

a. Một số đặc điểm hồng cầu

Hình đĩa, không có nhân, chứa huyết sắc tố (HST) làm nhiệm vụ gắn O₂ ở phổi, vận chuyển tới tổ chức, sau đó phối hợp với huyết tương vận chuyển CO₂ đào thải qua phổi. Hồng cầu sống 120 ngày kể từ khi trưởng thành, chúng tiêu hủy ở lách

và các tổ chức liên võng khác. Màng hồng cầu có vai trò quan trọng trong duy trì cân bằng giữa môi trường và hồng cầu, hoạt động này do bơm natri đảm nhận.

b. Màng hồng cầu

Hồng cầu không có nhân, không có ty lạp thể, không có polyribosom, hoặc acid nucleic, do vậy hồng cầu không có khả năng tổng hợp protein, hồng cầu chứa chủ yếu huyết sắc tố. Tuy nhiên hồng cầu tự tạo năng lượng để cho hoạt động của huyết sắc tố và cho sự tồn tại của hồng cầu.

- **Thành phần**

- Protein: 52%
- Lipid: 40%, chủ yếu cholesterol, phospholipid, acid béo tự do và glucolipid (rất ít).
- Carbohydrat: 8%

- **Cấu trúc màng hồng cầu (H. 1.22)**

- * Bề dày: màng hồng cầu dày 10nm

- * Các thành phần cấu trúc màng gồm có:

1. Lớp ngoài cùng: carbon hydrat kỵ nước, liên kết với lipid và protein tạo thành glycoprotein. Trên lớp màng là các kháng nguyên nhóm máu (H.1.22).
2. Lớp lipid màng: phospholipid bảo vệ tính mềm dẻo của màng hồng cầu gồm hai lớp (lớp mỡ kép). Lipid màng có cholesterol, phospholipid và glycolipid.
3. Lớp protein màng:

- Protein xuyên màng (protein mặt ngoài màng): bank 3 và glycophorin đây là thành phần chính.

- + Protein bank 3: chiếm 25% protein màng, tạo ra nhiễm sắc thể 17 với 911 acid amin, mỗi hồng cầu có khoảng 1×10^6 bank 3, có quan hệ chặt chẽ với các protein bào tương (rìa trong) như spectrin, actin, ankyrin, Hb...

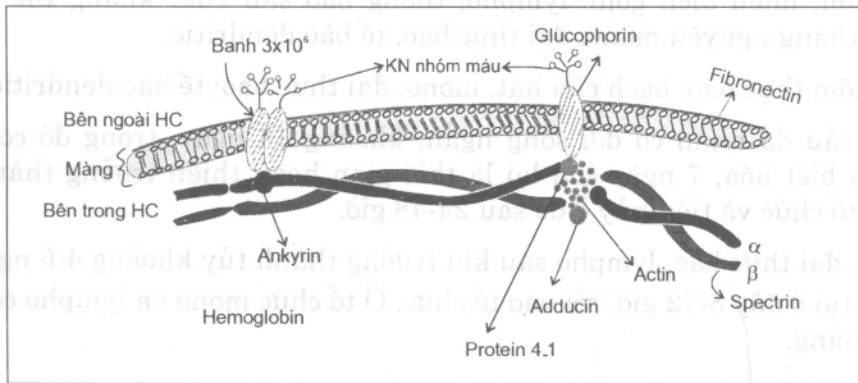
- + Glycophorin: là protein xuyên màng, có 4 typ: A, B, C, D. Chiếm khoảng 2% tổng số protein màng. Glycophorin A, B, C thuộc lãnh địa của polypeptid, chứa đựng khoảng 131 (A); 72 (B); 128 (C) acid amin. Glyco - A, B được tổng hợp bởi gen nằm trên nhiễm sắc thể số 4, còn glyco - C được tổng hợp bởi gen trên nhiễm sắc thể số 2, bản chất là syalic acid giàu glycoprotein.

- Các protein mặt trong của hồng cầu: các protein này lát bề mặt phía trong hồng cầu, gồm có:

- + Spectrin: có khoảng 200.000 copy, 260.000 dalton, gen mã hóa cho protein màng nằm trên nhiễm sắc thể số 1 (spectrin α) và số 14 (spectrin β).

- + Actin: liên kết với spectrin, protein màng được cod hóa bởi gen nằm trên nhiễm sắc thể số 1, có khoảng 200.000 copy với 622 acid amin. Phức hợp liên kết giữa spectrin, actin, adducin và protein 4 - 1 khá chặt chẽ. Trong đó adducin là protein điều hòa calci gọi là calmodulin, protein này góp phần làm cho liên kết spectrin - actin càng thêm chặt chẽ.

+ Ankyrin (bank 21) được tổng hợp bởi gen nằm trên nhiễm sắc thể số 8, dài 1879 a.anin. Ankyrin liên kết spectrin α và β với protein bank 3 xuyên màng.



Hình 1.22. Cấu trúc màng hồng cầu

* Các kháng nguyên nhóm máu trên màng hồng cầu

Các kháng nguyên nhóm máu phần lớn thuộc nhóm carbohydrat. Tuy nhiên có thể chia 3 nhóm nhỏ:

- Các kháng nguyên thuộc carbohydrat gồm có nhóm máu hệ ABO, hệ Lewis, P, I.
- Các kháng nguyên thuộc protein gồm có Rh, MNS, Kell, Kidd, Lutheran, Duffy, Gerbich, Gromr, Xg...
- Các kháng nguyên chưa rõ nguồn gốc: Dieg, Colton, Er.

• *Hoạt động của màng hồng cầu*

- Màng hồng cầu có kháng nguyên nhóm máu, các kháng nguyên này nằm trên bề mặt hồng cầu, chúng là các liên kết của carbohydrat - lipid - protein.

- Màng hồng cầu không cho protein và các chất tan trong nước đi qua như albumin, globulin, Na, K..., nhưng lại cho các chất hòa tan trong lipid đi qua như: HCO_3^- , O_2 .

- Màng hồng cầu duy trì áp lực thẩm thấu giữa trong và ngoài hồng cầu nhờ hoạt động bơm của "Natri".

- Màng hồng cầu có tính mềm dẻo cao, nhờ đó hồng cầu uốn mình qua hệ thống mao mạch.

- Hoạt động của màng hồng cầu cần năng lượng do đó có khả năng tạo ra các gốc tự do gây tác hại cho hồng cầu bảo quản.

1.1.2. Bạch cầu: Làm nhiệm vụ bảo vệ cơ thể chống nhiễm trùng, bạch cầu có nhân, màu trong suốt. Về hình thái có thể chia 3 nhóm:

- Nhóm bạch cầu hạt, hoặc bạch cầu đa nhân.
- Nhóm không có hạt hoặc bạch cầu đơn nhân. Nhóm này chia 2 nhóm nhỏ: Bạch cầu đơn nhân lớn (monocyte, dendritic cells) và bạch cầu nhân nhỏ (lymphocyte).

Về mặt chức năng, có thể chia 2 nhóm:

+ Nhóm miễn dịch gồm: lympho, tương bào sản xuất kháng thể và tế bào trình diện kháng nguyên mono, đại thực bào, tế bào dendritic.

+ Nhóm thực bào: bạch cầu hạt, mono, đại thực bào; tế bào dendritic.

Bạch cầu đa nhân có đời sống ngắn, khoảng 14 ngày, trong đó có 6-7 ngày sinh sản và biệt hóa, 7 ngày còn lại là thời gian hoàn thiện trưởng thành, ở máu 24 giờ, vào tổ chức và tiêu hủy ở đó sau 24-48 giờ.

Mono, đại thực bào, lympho sau khi trưởng thành tủy khoảng 4-6 ngày, chúng ra máu tồn tại ở đây 8-72 giờ, rồi vào tổ chức. Ở tổ chức mono và lympho có thể sống dài nhiều tháng.

1.1.3. Tiểu cầu: Là tế bào nhỏ nhất, hình đĩa, không có nhân, có hệ thống NSC khá phong phú, được hình thành từ NSC của mẫu tiểu cầu, thời gian từ nguyên mẫu tiểu cầu tới tiểu cầu khoảng 6-7 ngày, đời sống tiểu cầu ngắn, khoảng 8-14 ngày. Sau đó bị tiêu hủy ở lách và các tổ chức liên võng khác, bảo quản được 5 ngày ở 22°C, lác liên tục.

Tiểu cầu làm nhiệm vụ cầm máu nhờ có chức năng dính (adhesion), ngưng tập (aggregation), chế tiết (secretion) nhiều chất gây hoạt mạch: ADP, serotonin, histamin, fibrinogen, enzym, hyparin, β -Thromboglobulin, yếu tố 4 tiểu cầu, đồng thời kích thích tế bào nội mạch tăng tổng hợp acid arachidonic, tạo thành thromboxan A₂ và kích thích nội mạch sản xuất prostacyclin.

1.2. Các thành phần huyết tương

Là phần dịch thể của máu gồm nhiều chất quan trọng cho sự sống. Tỷ trọng 1,051 ± 0,005, pH 7,3 - 7,4atm ở 37°C, áp thẩm thấu 7,2 - 8,1.

1.2.1. Nước: Ở người trưởng thành, nước chiếm khoảng 70% trọng lượng toàn cơ thể, nước phần lớn nằm ngoài tế bào ở dịch kẽ và máu tuần hoàn, duy trì cân bằng nước giữa, trong và ngoài tế bào.

1.2.2. Các chất khoáng: Natri, kali, clo, hydro, magie, calci, các chất kiềm khác, sắt...

1.2.3. Protein gồm có: Albumin và globulin. Trong globulin có 4 thành phần nhỏ α_1 , α_2 , β và γ . Trong γ -globulin có các globulin miễn dịch (Immunoglobulin = Ig) đó là IgA, IgG, IgM, IgD, IgE.

Về chức năng có thể phân chia ra các nhóm sau đây:

- Chức năng miễn dịch: bao gồm các Ig và bổ thể tham gia vào quá trình bảo vệ cơ thể: tăng thực bào, phản ứng đặc hiệu với kháng nguyên và vi khuẩn, virus.

- Duy trì áp lực keo - độ nhớt máu: Albumin.

- Chức năng đông máu: gồm các chất đông máu và các chất kháng đông (AT III, protein C, protein S).

- Vận chuyển các chất :
- + Vận chuyển chất dinh dưỡng đến tổ chức và vận chuyển các chất bã đào thải qua thận, phổi, mồ hôi, tiêu hóa như: transferrin vận chuyển sắt, transcobalamin vận chuyển B12, haptoglobin vận chuyển HST tự do.
- + Vận chuyển protein cần thiết tổng hợp tế bào và tổ chức.
- + Vận chuyển lipid, triglycerid, cholesterol nhờ lipoprotein.
- Các nội tiết tố và cytokin: Lượng của chúng tuy rất nhỏ nhưng chức năng rất quan trọng trong mọi hoạt động của cơ thể.

1.2.4. Lipid: Tham gia điều hòa nội môi, dinh dưỡng, tạo tổ chức.

1.2.5. Đường: Dinh dưỡng tạo năng lượng.

1.2.6. Các sinh tố tham gia tổng hợp các chất và chuyển hóa năng lượng.

2. CHUYỂN HÓA TRONG CÁC TẾ BÀO MÁU

2.1. Chuyển hóa trong hồng cầu: Chủ yếu là ly giải glucose tạo năng lượng duy trì hoạt động của hồng cầu, duy trì cân bằng Na/K trong và ngoài hồng cầu nhờ bơm natri. Trong hồng cầu K^+ chiếm ưu thế (100 - 150 mEq/l) còn Na chỉ có 20mEq/l.

2.1.1. Hoạt động của bơm natri

Mỗi chu kỳ hoạt động của bơm Na/K bơm được 3 ion Na^+ ra ngoài HC và hút vào trong HC 2 ion K^+ . Do sự chênh lệch ion Na^+ này mà Na^+ có khuynh hướng trả lại trong tế bào, kéo theo nước làm cho hồng cầu căng phồng thêm, hiện tượng này kích thích bơm natri hoạt động để đưa Na^+ và nước ngoài HC, nhờ vậy thể tích HC không thay đổi. Hoạt động này phải có năng lượng (ATP). Năng lượng này được cung cấp nhờ chuyển hóa glucose (glucolysis). Đồng thời nhờ hoạt động của bơm natri mà glucose luôn luôn được vận chuyển vào trong tế bào và CO_2 được đưa ra ngoài đào thải qua phổi. Bơm natri về bản chất đó là 1 protein xuyên màng, mặt trong của màng có 3 vị trí tiếp nhận Na^+ , mặt ngoài màng có 2 vị trí tiếp nhận K^+ , và một tiểu protein khác gần nơi tiếp nhận Na^+ là vị trí thủy phân ATP cung cấp năng lượng cho hoạt động của bơm.

Khi thiếu ATP bơm natri không hoạt động do đó Na^+ và nước chỉ có vào mà không có ra, làm cho HC trương to và vỡ.

2.1.2. Chuyển hóa glucose trong hồng cầu: Glucose trong HC được chuyển hóa theo hai đường: glucolysis và pentose phosphat. Trong đó chủ yếu là phân giải glucose tạo puruvat và lactat cung cấp ATP cho HC, xúc tác cho đường này là puruvatkinase. Còn đường pentose chỉ có khoảng 5-10% glucose HC, men xúc tác cho đường này là G_6PD . Đường pentose cung cấp NADPH (Nicotinamid Adenin Dinucleotid Phosphat), NADPH rất quan trọng, đóng vai trò chính trong hoạt động chống oxy hóa của HC. HC trong môi trường của cơ thể hoặc trong máu bảo quản luôn bị oxy hóa, đường pentose giúp cho HC chống lại hiện tượng này để tồn tại.

2.1.3. Sự hình thành các gốc tự do trong HC

– Gốc tự do là các phân tử hay nguyên tử mà lớp điện tử ngoài có điện tử không cùng đôi, chúng có thể mang điện tích (+) hoặc (-) hoặc không mang điện tích. Các gốc tự do thường gặp có thể kể:

$O_2^{\bullet -}$: Anion superoxyd

$(^1O_2)$: Oxy đơn phân tử.

(HO^{\bullet}) : Gốc hydroxyl (có hoạt tính mạnh nhất).

(H_2O_2) : Hydroxyperoxyd.

– Các nguyên nhân tạo gốc tự do:

+ Hô hấp tế bào: gốc đầu tiên được sinh ra là $(O_2^{\bullet -})$. Quá trình hô hấp tế bào tạo ra các gốc tự do khác: (H_2O_2) , (HO^{\bullet}) v.v. Đây là một hoạt động bình thường của cơ thể, nghĩa là các gốc tự do thường xuyên sinh ra và cũng thường xuyên bị trung hòa để duy trì tỷ lệ thấp. Khi có tác động mới chẳng hạn như sự giảm pH máu thì gốc tự do lại tăng lên nhiều.

+ Tia xạ: bức xạ cao tần có thể bẻ gãy các phân tử để tạo ra gốc tự do mới: -
 $H_2O_2 \rightarrow H^{\bullet} + HO_2^{\bullet}$; $H^{\bullet} + O_2 \rightarrow HO_2^{\bullet}$; $HO_2^{\bullet} \rightarrow H^{\bullet} + O_2^{\bullet -}$

+ Trong viêm nhiễm trùng: Trong viêm bạch cầu thực bào và tiêu hủy vi trùng tạo ra gốc tự do: $O_2 + NADPH \rightarrow O_2^{\bullet -}$. Khi có mặt $O_2^{\bullet -}$ lại tạo ra các gốc tự do khác như HO^{\bullet} , H_2O_2 .

+ Tia tử ngoại: cơ chế tác động như trên.

+ Các stress: làm tăng nồng độ adrenalin, nor-adrenalin làm tăng chuyển hóa tạo gốc tự do.

+ Các tổn thương dập nát cơ xương cũng tạo ra nhiều gốc tự do từ myoglobin, hemoglobin.

+ Các rối loạn đông cầm máu, rối loạn huyết động gây thiếu máu cục bộ cũng có thể tạo gốc tự do.

2.1.4. Hệ thống chống oxy hóa trong hồng cầu (Antioxydants in Reed cells)

Các chất chống oxy trong tế bào cơ thể nói chung và trong các tế bào máu bao gồm cả HC, BC, TC nói riêng có thể chia hai nhóm:

– *Nhóm 1*: Gồm các enzym: nhóm này tồn tại chủ yếu trong HC, có các men sau đây:

+ SOD (superoxyd dismutase): Tác dụng phân hủy superoxyd ($O_2^{\bullet -}$) theo phương trình sau: $2(O_2^{\bullet -}) + 2(H^+) \rightarrow H_2O_2 + O_2$.

Vì vậy nếu SOD tăng thì superoxyd giảm và ngược lại, khi SOD giảm thì O_2^{\bullet} tăng và từ đây tạo ra nhiều gốc tự do khác như H_2O_2 , 1O_2 , HO_2^{\bullet} ... Trong hồng cầu SOD là enzym chính chống oxy hóa.

- + GPx (glutathion peroxydase)
- + GR (glutathion reductase) liên quan đến NADPH.
- + Catalase: hủy peroxyd thành nước và oxy.
- *Nhóm 2*: Các chất chống oxy hóa không phải enzym gồm các chất sau đây:
 - + Nhóm các thiol: nhóm này có glutathion có tác dụng khử các chất tự do.
 - + Nhóm polyphenol: gồm các sinh tố E, C, A...

Trong đó đặc biệt là sinh tố E, có tác dụng ngăn chặn quá trình oxy hóa bằng cách làm đứt gãy lan truyền của phản ứng oxy hóa, đồng thời ngăn chặn oxy hóa acid béo không bão hòa ở màng tế bào.

2.2. Chuyển hóa trong bạch cầu

Chuyển hóa trong bạch cầu quan trọng nhất là hiện tượng thực bào. Quá trình thực bào cần năng lượng để di chuyển, hoạt hóa và thực bào. Sau khi thực bào là quá trình tiêu hủy đối tượng thực bào, khi này các men bạch cầu bao gồm proteinase, elastase, protease, lysozym, cathepsin. v.v... bao vây và tiêu diệt vi khuẩn. Có 3 con đường tiêu diệt vi khuẩn:

- Oxygenase: NADPH tạo ra các gốc tự do: O_2^{\bullet} , H_2O_2 , H^+ . Các gốc này tiêu diệt vi khuẩn.
- Nitric oxyd (NO): NO giết vi khuẩn bằng cách ức chế tổng hợp DNA và hô hấp tế bào, làm vi khuẩn không phát triển và bị tiêu hủy.
- Protein diệt khuẩn: Cơ chế này cần cho các vi khuẩn không sinh ra gốc tự do như: E.Coli, Salmonella Thyphi.

Ngoài ra vi khuẩn còn bị tiêu diệt bởi hiện tượng mất hạt BC (degranulation).

Quá trình thực bào và tiêu hủy nói trên cần năng lượng, chuyển hóa năng lượng từ gluco lại tạo ra nhiều gốc tự do, gốc tự do tăng lên lại tác động ngược lại chống tế bào cơ thể (tương tự như chuyển hóa trong hồng cầu).

2.3. Chuyển hóa trong tiểu cầu

Hoạt động của tiểu cầu đòi hỏi ít năng lượng hơn hồng cầu và bạch cầu (các thực bào) nhưng khi tiểu cầu bị hoạt hóa giải phóng nhiều chất gây hoạt mạch, gây dị ứng, gây đau, gây sốt... Đồng thời tham gia vào hoạt hóa các yếu tố đông máu gây ra rối loạn đông máu. Đông máu rải rác trong lòng mạch.

3. CÁC XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ SINH LÝ - SINH HÓA MÁU

3.1. Xét nghiệm đếm tế bào máu

- Phương pháp thủ công:
 - + Ưu điểm: Độ chính xác cao.
 - + Nhược điểm: Độ pha loãng, độ lặp lại, phân bố tế bào trên lam máu không đều.
- Phương pháp máy tự động:
 - + Nhanh, độ lặp lại tốt.
 - + Nhược điểm: Nhân HC và nhân BC khó phân biệt

3.2. Xét nghiệm HST: Bình thường 120 - 150g (nữ) 130 - 160 g/l (nam)

3.3. Các chỉ số HC: MCV, MHC, MHCH.

3.4. Đo thể tích máu

- Thể tích máu toàn bộ: Gắn Cr 51 lên HC bệnh nhân rồi truyền trả lại, sau 30 phút đo lại mẫu - Thể tích máu tính bằng công thức sau:

$$\text{Thể tích máu} = \frac{\text{Cpm HC truyền vào}}{\text{Cpm HC rút ra/ml máu rút ra}}$$

Cpm: Hoạt tính phóng xạ đo được

Có giá trị trong chẩn đoán đa HC thật.

- Khối hồng cầu: Tính theo công thức

Thể tích khối HC = thể tích máu (ml) x hematocrit x 0,92

Thể tích HT = (Thể tích máu toàn bộ) - (Thể tích khối hồng cầu).

3.5. pH máu: Ở dạng trung tính 7,3; pH < 7 : nhiễm toan; pH > 7,6: nhiễm kiềm.

3.6. Các xét nghiệm sinh hóa máu: Protein, men, gốc tự do, muối khoáng.

4. Ý NGHĨA THỰC TIỄN CỦA SINH LÝ, SINH HÓA MÁU TRONG AN TOÀN TRUYỀN MÁU

- Vai trò của enzym: Các enzym được giải phóng do chuyển hóa trong tế bào làm giảm pH máu, đồng thời làm hại màng hồng cầu, giảm hoạt động của bơm natri làm cho chất lượng trao đổi oxy của hồng cầu giảm sút - chất lượng máu giảm.

- Các gốc tự do làm tổn thương hệ thống chống oxy hóa (cả nhóm enzym và nhóm không phải enzym), do đó tế bào càng tổn thương.

- Chuỗi phản ứng men tác động lên chuyển hóa acid arachidonic tạo ra nhiều chất gây tăng thấm mạch, đồng thời tác động lên hệ thống đông máu gây rối loạn đông máu, đông máu rải rác trong lòng mạch, chảy máu.

- Trong máu bảo quản (khối hồng cầu) các men hồng cầu, các gốc tự do làm giảm chất lượng máu, giảm độ an toàn. Đồng thời sự có mặt của gốc tự do, các chất hóa học trung gian trong huyết tương và dịch bảo quản sẽ gây phản ứng sốt, dị ứng, sốc phản vệ khi truyền máu chất lượng giảm.

Phần II

CÁC BỆNH MÁU THƯỜNG GẶP

PHÂN LOẠI BỆNH LÝ TẾ BÀO NGUỒN SINH MÁU VÀ BỆNH MÁU

1. MỘT SỐ NÉT ĐẠI CƯƠNG VỀ MÁU VÀ TẠO MÁU

Máu là một tổ chức lỏng lẻo tuần hoàn khắp nơi trong cơ thể. Máu làm nhiệm vụ cung cấp oxy, các chất dinh dưỡng, đào thải CO_2 và các chất thải khác ra ngoài qua thận, đường tiêu hoá, mồ hôi; Máu còn làm nhiệm vụ bảo vệ cơ thể chống nhiễm trùng; Làm nhiệm vụ cầm máu khi có chảy máu v.v.. để duy trì chức năng của mình, máu luôn luôn được sinh ra và cũng luôn luôn bị tiêu huỷ theo tuổi của từng loại tế bào. Hai quá trình này luôn luôn cân bằng.

Vòng sống và hoạt động của các thành phần máu diễn biến như sau:

– Sinh sản và trưởng thành: Xảy ra trong cơ quan tạo máu (tủy xương, lách, hạch) bao gồm:

- + Quá trình sinh sản (proliferation)
- + Quá trình biệt hoá (differentiation)

Hai quá trình này hoạt động đồng bộ lồng ghép với nhau rất chặt chẽ để bảo đảm duy trì hai quá trình sinh sản và tiêu huỷ luôn luôn cân bằng và hằng định.

– Giai đoạn thực hiện chức năng: Xảy ra máu ngoại vi, bao gồm:

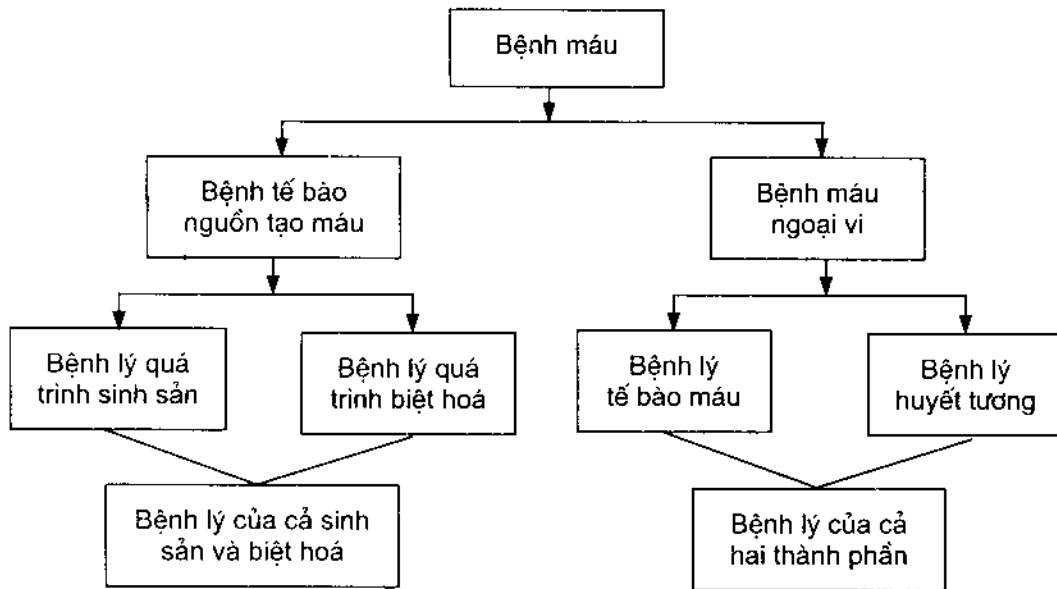
- + Hồng cầu làm nhiệm vụ vận chuyển oxy đào thải CO_2
- + Bạch cầu làm nhiệm vụ bảo vệ cơ thể: bằng cơ chế đặc hiệu nhờ chức năng sinh kháng thể, cơ chế không đặc hiệu nhờ hiện tượng thực bào
- + Tiểu cầu làm nhiệm vụ cầm máu giai đoạn đầu

– Tiêu huỷ ở tổ chức: Các tế bào máu (ngoại trừ hồng cầu) chỉ sống trong một thời gian ngắn ở máu (khoảng 24 giờ) sau đó nhanh chóng vào tổ chức (lách, gan, hệ thống liên võng) và tiêu huỷ ở đó (Apoptosis)

Dựa trên vòng sống của tế bào máu và vai trò của huyết tương, có thể phân bệnh về máu làm hai nhóm lớn sau đây:

1. Bệnh lý tế bào nguồn sinh máu (bệnh lý cơ quan sinh máu)
2. Bệnh lý máu ngoại vi

Tuy phân làm hai nhóm, nhưng cả hai liên quan và gắn bó với nhau rất chặt chẽ như bệnh lý của tủy xương lại được phản ánh ở máu ngoại vi và số lượng và hình ảnh máu ngoại vi cũng phản ánh bệnh lý của tủy xương (sơ đồ 2.1)



Sơ đồ 2.1. Phân loại đại cương về bệnh lý máu và cơ quan tạo máu

2. CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN LOẠI BỆNH LÝ TẾ BÀO NGUỒN SINH MÁU

2.1. Các tế bào nguồn

- Tế bào gốc nguyên uỷ (hemopoietic stem cells) hoặc toàn năng (pluripotential stem cells, totipotential stem cells) ký hiệu là CFU-S (colony forming unite-Spleen).

- Tế bào nguồn định hướng:

- + Định hướng tủy: CFU-GEMM bao gồm: hồng cầu, bạch cầu hạt, mono và tiểu cầu.

- + Định hướng lympho: CFU-L, bao gồm lympho T, B, NK

- Tế bào nguồn đầu dòng hoặc tế bào nguồn của một dòng (unipotential stem cells) thí dụ: CFU-E (hồng cầu); CFU-Meg (tiểu cầu); CFU-G (bạch cầu hạt trung tính); CFU-T (bạch cầu lympho T).

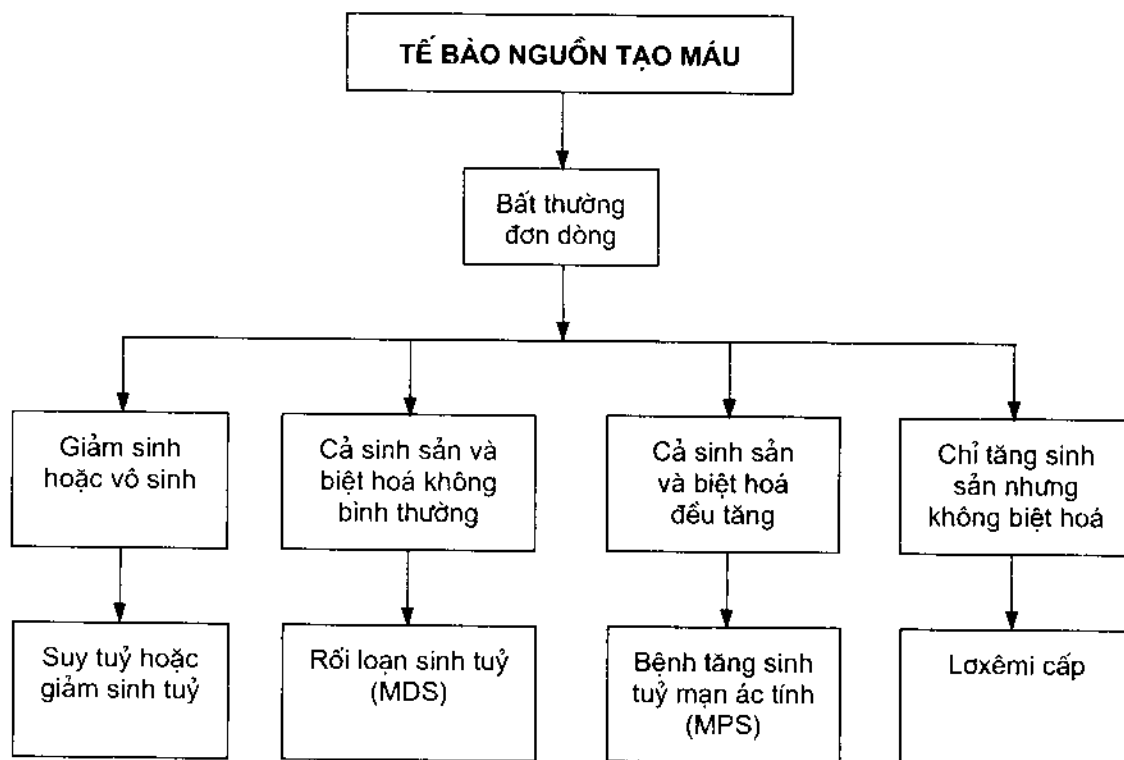
2.2. Bệnh lý đơn dòng tế bào nguồn

Bệnh lý đơn dòng là sự đột biến xảy ra ở giai đoạn bất kỳ của quá trình biệt hoá của một dòng tế bào nhất định. Ví dụ có thể xảy ra ở tế bào nguyên uỷ, tế bào định hướng, tế bào đầu dòng hoặc tế bào đã trưởng thành, thí dụ tương bào (plasmocyte) có thể trở thành u tủy (myeloma)

2.3. Phân loại bệnh lý tế bào nguồn

2.3.1. Theo đặc điểm sinh sản và biệt hoá: Cách này có thể chia làm 4 nhóm:

- Suy tuỷ, giảm sinh tuỷ:
 - + Suy tuỷ đơn dòng: dòng tiểu cầu, dòng hồng cầu, dòng bạch cầu hạt trung tính
 - + Hoặc suy tuỷ đa dòng (suy tuỷ toàn bộ). Tế bào nguồn giảm hoặc không sinh sản do đó cũng không có biệt hoá
- Rối loạn sinh tuỷ (myelodysplastic syndrome: MDS): cả sinh sản và biệt hoá không bình thường.
- Tăng sinh tuỷ mạn ác tính: cả sinh sản và biệt hoá đều tăng: Loxêmi mạn dòng hạt.
- Chỉ tăng sinh nhưng không biệt hoá (bị chặn): loxêmi cấp (sơ đồ 2.2)



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ giả thiết về các bất thường chủ yếu của quá trình tăng sinh và biệt hoá đơn dòng tế bào nguồn tạo máu ở người

(Theo đặc điểm sinh sản và biệt hoá)

Theo cách phân loại này Hodgkin, non-Hodgkin không có vị trí trong bảng phân loại này.

2.3.2. Theo vị trí tạo máu, chia 2 nhóm: tại tuỷ, ngoài tuỷ (sơ đồ 2. 3)

a. Tại tuỷ

* Suy tuỷ: có nhiều phương pháp phân loại. Theo lâm sàng: có thể cấp, mạn; theo dòng tế bào có thể giảm 1, 2 hoặc 3 dòng; theo nguyên nhân có suy tuỷ bẩm sinh và suy tuỷ mắc phải; trong suy tuỷ mắc phải, thì suy tuỷ không rõ nguyên nhân chiếm 65% (sơ đồ 2.4)

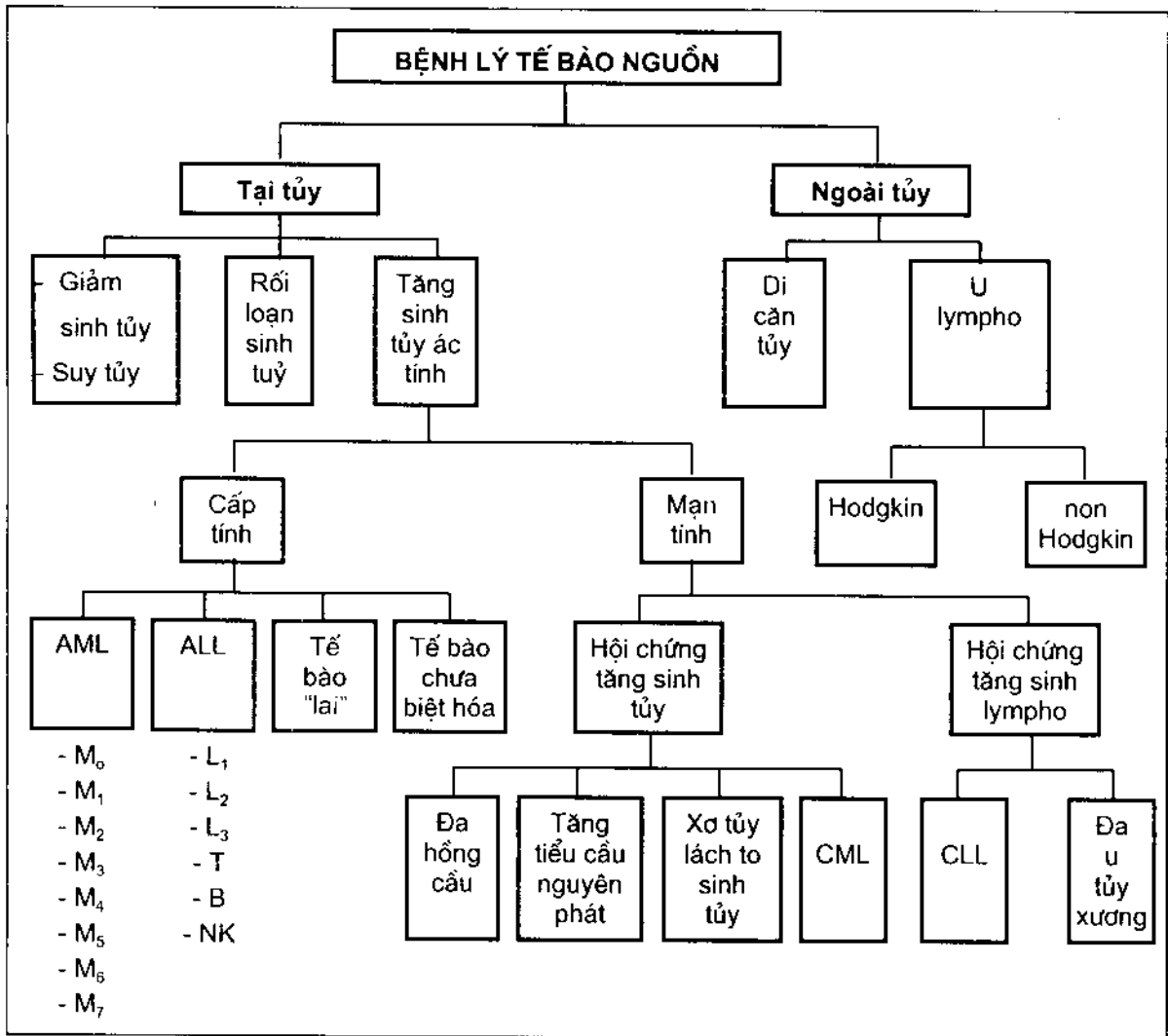
* Hội chứng rối loạn sinh tuỷ (MDS). Theo FAB có thể chia thể nhỏ: RA, RARS, RAEB, RAEBt, CMML (sơ đồ 2.5).

* Tăng sinh ác tính (Myeloproliferative syndrome: MPS) loại này có thể chia làm hai nhóm:

- **Mạn tính:** gồm các bệnh sau đây:
 - Hội tính tăng sinh tuỷ mạn
 - + Đa hồng cầu nguyên phát hay đa hồng cầu thật (polycythemia vera)
 - + Tăng tế bào xơ non (xơ tuỷ), lách to sinh tuỷ (myelofibroblastic)
 - + Tăng tiểu cầu nguyên phát (primary thrombocythemia)
 - + Loxêmi mạn dòng tuỷ (chronic myeloid leukemia CML)
 - + Loxêmi mạn dòng bạch cầu hạt (chronic granulocytic leukemia CGL)
 - Hội chứng tăng sinh lympho mạn:
 - + Loxêmi mạn dòng lympho (chronic lymphocytic leukemia CLL)
 - + Loxêmi tế bào tóc (Hairy cell-leukemia HCL)
 - + Đa u tuỷ xương (multiple myeloma)
- **Cấp tính:** Bao gồm các loxêmi cấp (Acute leukemia: AL)
 - AML: gồm có M₀, M₁, 2,3,4,5,6,7
 - ALL: gồm có L₁,2,3 (theo FAB); tế bào T,B (theo phương pháp miễn dịch, tìm hiểu về nguồn gốc tế bào của bệnh)
 - Loxêmi tế bào “lai”: lai tuỷ + NK, lai tuỷ + T hoặc B lympho
 - Loxêmi tế bào chưa biệt hoá

b. Bệnh lý ngoài tuỷ

- U lympho: Hodgkin, không Hodgkin
- Ung thư di căn tuỷ xương



Sơ đồ 2.3. Phân loại bệnh tế bào nguồn tạo máu (theo vị trí tạo máu)

2.4. Kỹ thuật chẩn đoán và phân loại bệnh lý tế bào nguồn

2.4.1. Hình thái học: nhân, nguyên sinh chất, hạt đặc hiệu, thể Auer hoặc các hình dạng bất thường

2.4.2. Hoá tế bào: sử dụng kỹ thuật phát hiện các men bạch cầu như:

- Peroxydase (++) , Sudan đen (++) : Phát hiện tế bào tủy dòng hạt
- PAS (++) : Tế bào dòng lympho
- Esterase không đặc hiệu (++) : Tế bào dòng mono

2.4.3. Miễn dịch: sử dụng các dấu ấn màng (CD)

- Tế bào gốc: CD34, HLA-DR
- Tế bào nguồn lai tủy – lympho, tủy – NK

- Tế bào nguồn dòng tuỷ CD33, CD13, CD34
- + Dòng hạt: CD13+, CD11+
- + Dòng mono: CD14+
- + Dòng HC: CD36+, glycoporin (+)
- + Dòng TC: CD61+, CD41+
- Tế bào nguồn dòng lympho
- + Tiên thân lympho: tdt, CD34
- + T: CD7, cCD3, CD2, CD4, CD8
- + B: CD10, cCD22, CD19
- + NK cells: CD16/56

2.4.4. Di truyền phân tử

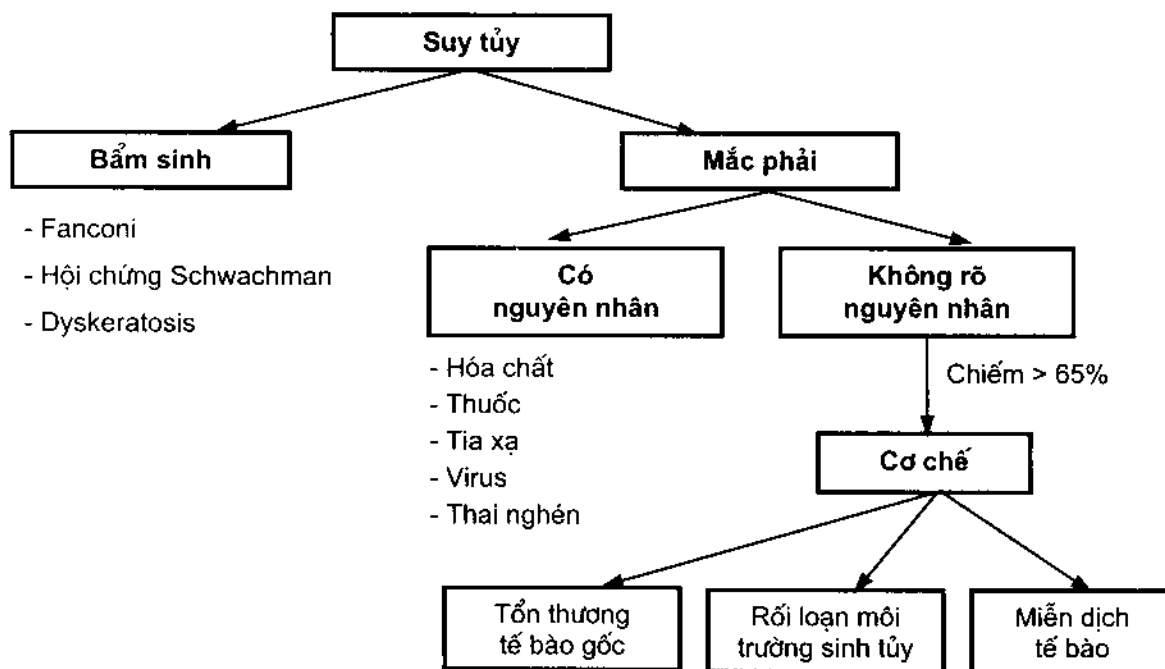
- Xét nghiệm nhiễm sắc thể: Chuyển đoạn NST (CML: 9,22;M3:15,17), đứt gãy NST, đa bội, thiếu bội,...
- Xét nghiệm phát hiện kháng nguyên ung thư: BCR, ABL...

2.4.5. Siêu cấu trúc tế bào: Màng, tế bào, nhân, nguyên sinh chất

2.4.6. Nuôi cấy đơn dòng tế bào tuỷ (Clonal culture)

PHÂN LOẠI VÀ CHẨN ĐOÁN SUY TỬ

1. Phân loại



Sơ đồ 2.4. Phân loại bệnh suy tử

2. Chẩn đoán suy tuỷ

a. Xét nghiệm máu ngoại vi

- Giảm cả 3 dòng tế bào (pancytopenia)
- Giảm 1, 2 dòng
- Tỷ lệ bạch cầu hạt trung tính/lympho đảo ngược

a. Xét nghiệm tuỷ

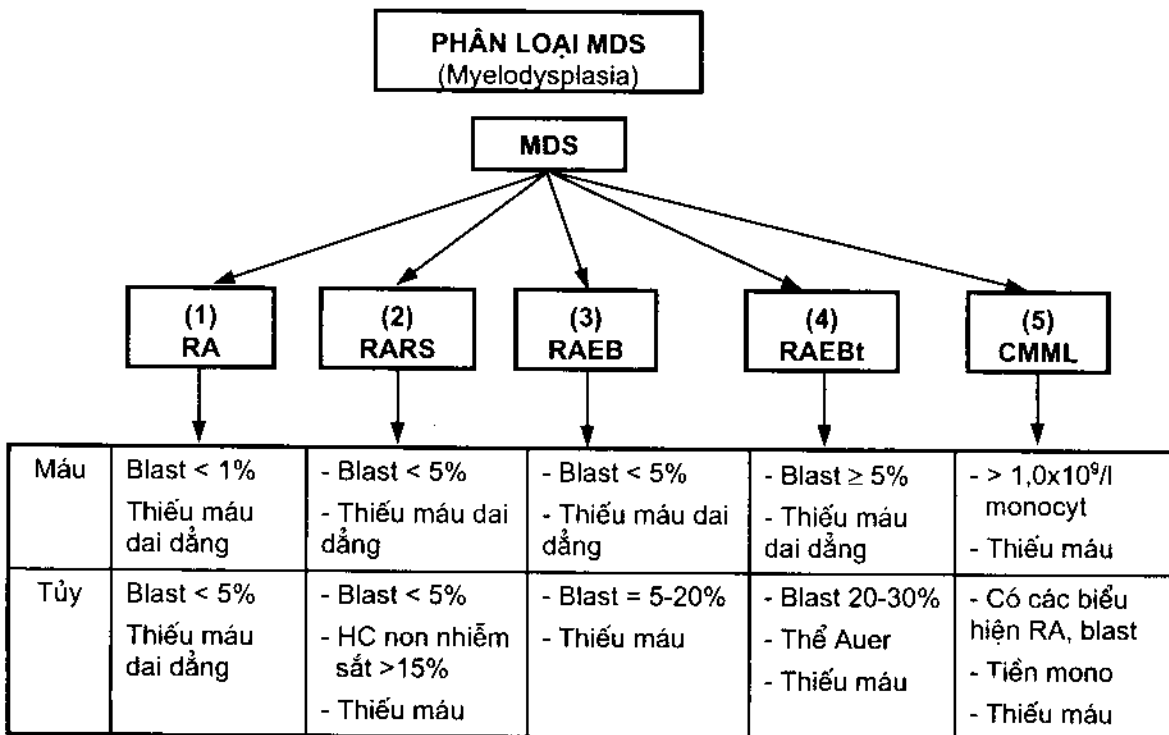
- Dịch hút tuỷ xương: tuỷ đỏ, tương tự như máu ngoại vi, số lượng tế bào tuỷ giảm.
- Sinh thiết tuỷ (quyết định): nghèo tế bào, tổ chức mỡ lấn át (mỡ hoá tuỷ), xơ hoá, thâm nhiễm lympho.

c. Miễn dịch

- Xét nghiệm CD3, CD4, CD8 (tìm cơ chế miễn dịch)
- Xét nghiệm các cytokin: IL-1, TL-6, IL-3, TNF, INF

PHÂN LOẠI VÀ CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG RỐI LOẠN SINH TUỖY (Myelodysplasia)

1. Phân loại



Sơ đồ 2.5. Phân loại MDS theo WHO (2000)

2. Các xét nghiệm có giá trị chẩn đoán MDS

a. Máu ngoại vi

- Số lượng HC, BC, TC, HST
- Hình thái các loại tế bào

b. Tuỷ

- Tuỷ đồ: tế bào học
- Sinh thiết tuỷ: tổ chức tuỷ

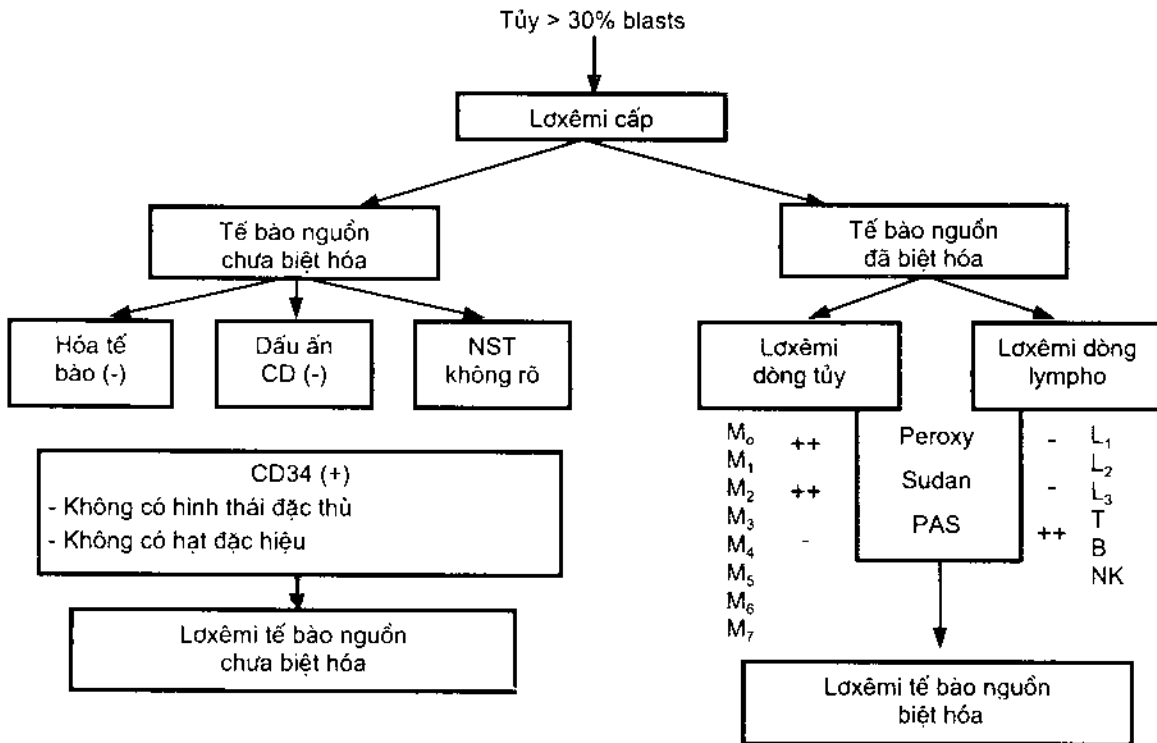
c. Xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân

- Xét nghiệm dấu ấn màng (CD)
- Xét nghiệm B12, acid folic

d. Chẩn đoán phân biệt MDS với các bệnh tạo máu khác

PHÂN LOẠI VÀ CHẨN ĐOÁN LOXÊMI CẤP

1. Phân loại



Sơ đồ 2.6. Phân loại lơxêmi cấp

2. Các xét nghiệm chẩn đoán và phân loại leukemia cấp

a. Xét nghiệm hình thái tế bào và tổ chức tủy

- Xét nghiệm máu

- Số lượng các dòng tế bào (HC, BC, TC)
- Tế bào blast bất thường

- Xét nghiệm tủy

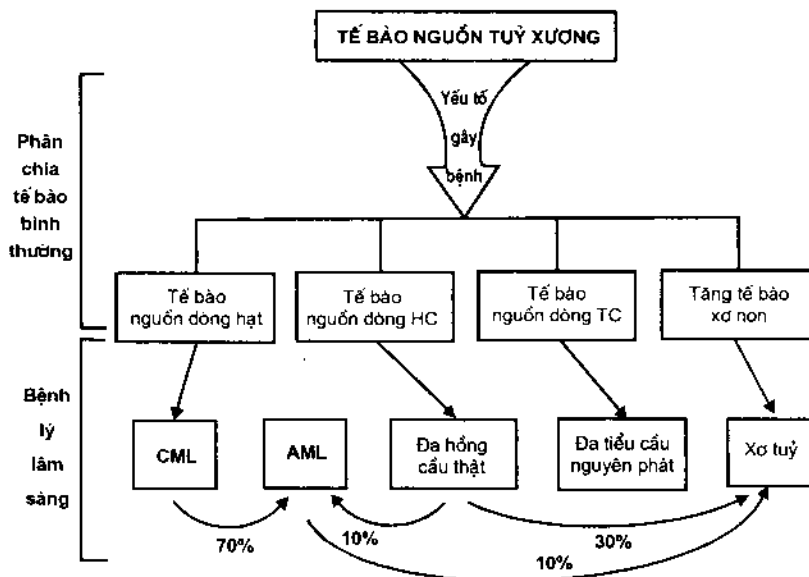
- Tủy đồ
- + Tế bào tăng sinh bất thường
- + Tế bào blast > 30% trong số tế bào có nhân
- Sinh thiết: tủy tràn ngập tế bào blast, các dòng khác bị chèn ép - tổ chức tủy bị lấn át.

b. Xét nghiệm miễn dịch: các CD

c. Xét nghiệm nhiễm sắc thể

PHÂN LOẠI VÀ CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG TĂNG SINH Tủy MẠN ÁC TÍNH

1. Phân loại



Sơ đồ 2.7. Mối liên quan giữa các bệnh tăng sinh tủy mạn khác nhau. Chúng đều do tổn thương tế bào gốc hoặc tế bào đầu dòng. Trong quá trình bệnh lý chúng có thể thay đổi biến thành các thể mới, đặc biệt là AML hoặc ALL.

2. Các xét nghiệm có giá trị chẩn đoán

a. Xét nghiệm máu

Số lượng và hình thái các dòng tế bào

b. Xét nghiệm tủy

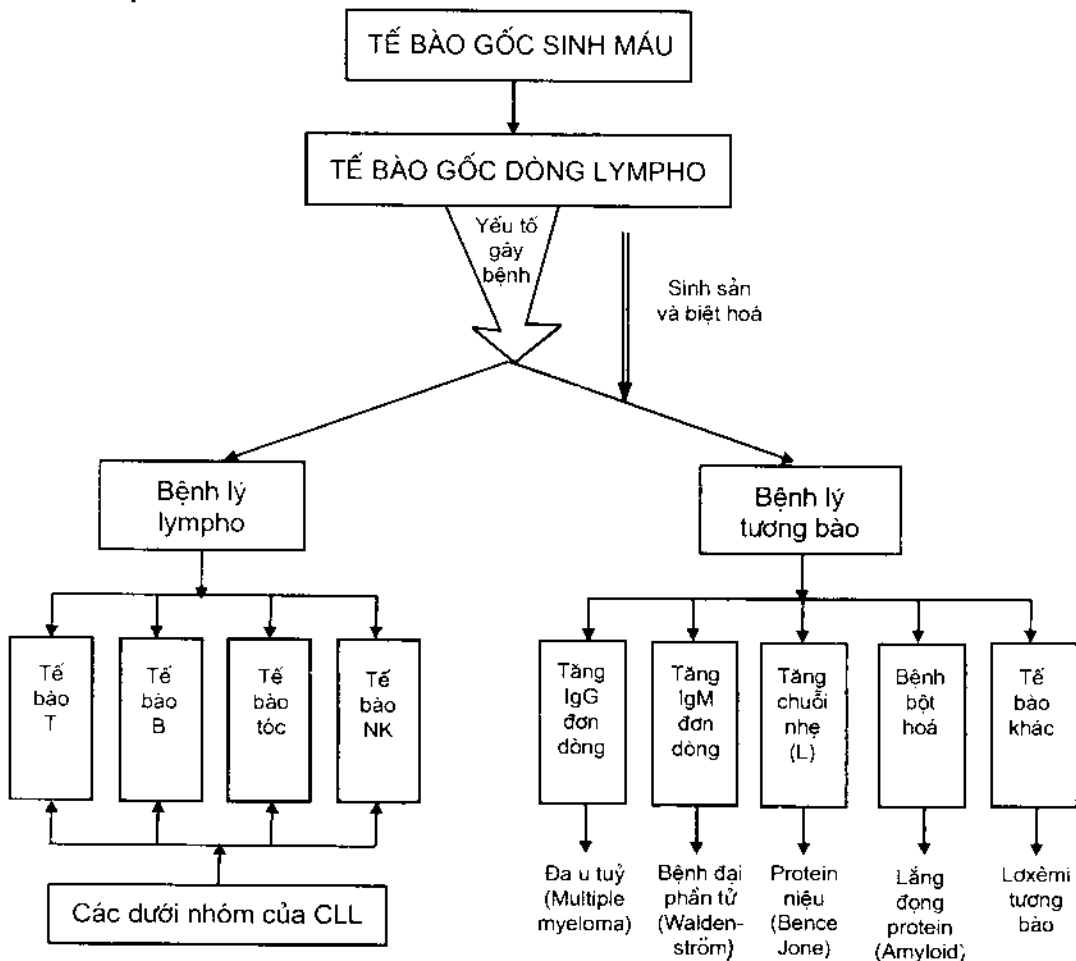
- Tủy đồ: chẩn đoán tế bào học
- Sinh thiết: chẩn đoán tổ chức tủy

c. Các xét nghiệm đặc trưng riêng cho từng bệnh

d. Các xét nghiệm di truyền tế bào: tổn thương NST

PHÂN LOẠI VÀ CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG TĂNG SINH LYMPHO MẠN ÁC TÍNH

1. Phân loại



Sơ đồ 2.8. Phân loại bệnh lý dòng lympho mạn
(Tefferi A., 2001)

2. Xét nghiệm có giá trị chẩn đoán bệnh lý dòng lympho

a. Bệnh lý dòng lympho

- Xét nghiệm tế bào máu: Số lượng, hình thái tế bào
- Xét nghiệm tuỷ
- + Tuỷ đồ: chẩn đoán tế bào
- + Sinh thiết tuỷ: chẩn đoán tổ chức học
- Xét nghiệm miễn dịch: CD₃, CD₄, CD₃₄, CD₁₉, CD₂₀
- Xét nghiệm tế bào di truyền: biến đổi NST
- Xét nghiệm kháng nguyên gây ung thư

b. Bệnh tương bào

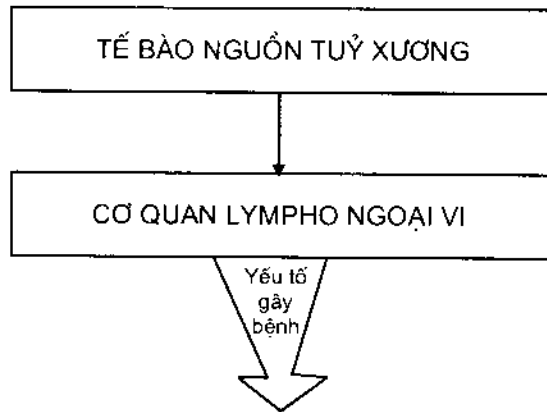
- Xét nghiệm máu: Số lượng và hình thái tế bào
- Xét nghiệm tuỷ
- + Tuỷ đồ: chẩn đoán tế bào plasmocyt
- + Sinh thiết tuỷ: chẩn đoán mô bệnh học
- Xét nghiệm hoá sinh
- + Điện di protein: A/G đảo ngược
- + Protein huyết tăng cao (>100g/l)
- + Calci, acid uric, urê, creatinin tăng
- Xét nghiệm hình ảnh các xương dẹt: Hình ảnh khuyết xương, loãng xương
- Xét nghiệm miễn dịch:
- + CD₃₈₊
- + Định lượng các Ig: tăng đơn dòng IgA hoặc IgG, hoặc chuỗi L,H
- + Xét nghiệm nước tiểu: protein Bence Jone

3. Chẩn đoán xác định tiêu chuẩn tối thiểu (Robert và Kyle, 2001)

- Tương bào tuỷ > 10%
- Tương bào tuỷ > 5 < 10% + 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:
- + Protein đơn dòng huyết thanh > 3g/lít
- + Protein đơn dòng nước tiểu (+)
- + X quang xương: có khuyết xương, hoặc loãng xương

PHÂN LOẠI VÀ CHẨN ĐOÁN BỆNH LÝ TẾ BÀO NGUỒN NGOÀI TUỖ

1. Phân loại



Sơ đồ 2.9. Bệnh lý tế bào nguồn ngoài tuỷ

Bệnh lý tế bào lympho tại các cơ quan tạo máu ngoài tuỷ:

- Hodgkin
- Non Hodgkin

Đều là dòng lympho

2. Xét nghiệm chẩn đoán

a. *Chọc hút hạch*: chẩn đoán tế bào: quá sản, loạn sản, dị sản

b. *Sinh thiết hạch*: có tính quyết định

- Có tế bào Sternberg: U lympho Hodgkin
- Không có tế bào Sternberg: U lympho không Hodgkin (non Hodgkin)
- Đảo lộn cấu trúc

c. *Miễn dịch*: các CD, hoá miễn dịch tổ chức: chẩn đoán bệnh lý tế bào: T, B lympho; NK

3. Chẩn đoán và phân loại bệnh máu ngoại vi

Máu ngoại vi gồm 2 phần:

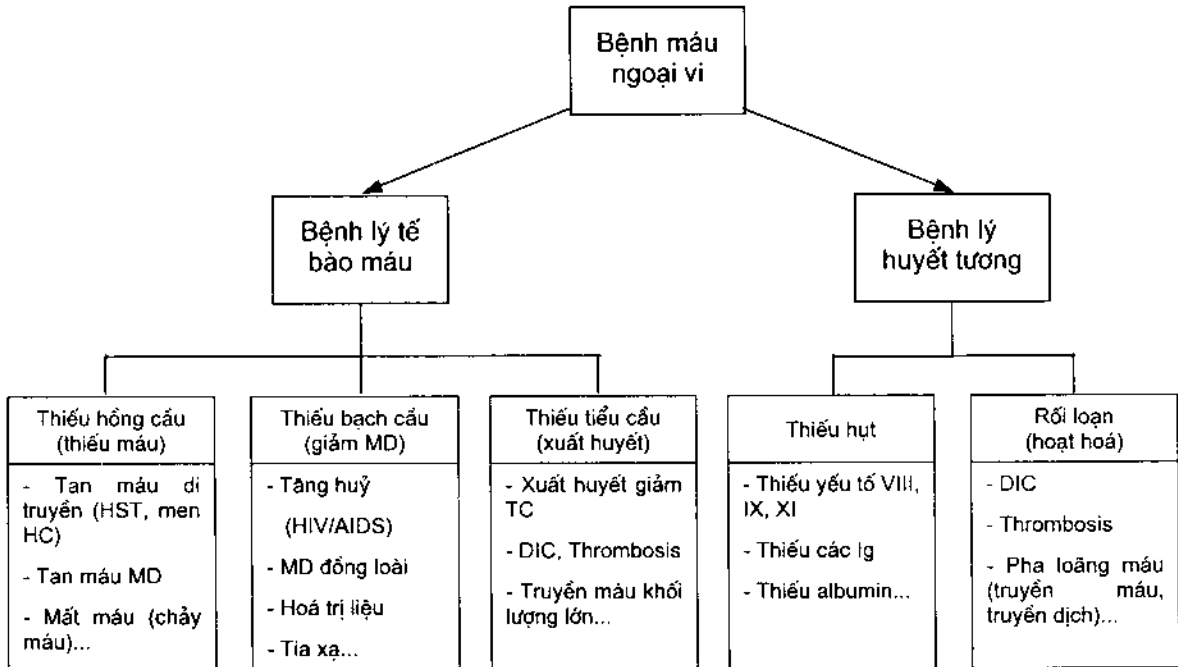
- Tế bào: hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu
- Huyết tương:
 - + Các yếu tố đông máu
 - + Albumin

- + Globulin
- + Globulin miễn dịch
- + Nội tiết tố, chất kích thích phát triển, muối khoáng v.v..

Do đó bệnh lý máu ngoại vi có thể chia 2 nhóm như sau:

Nhóm bệnh lý tế bào, nhóm bệnh lý huyết tương (sơ đồ 2.10)

a. Phân loại



Sơ đồ 2.10. Phân loại bệnh máu ngoại vi

b. Các xét nghiệm có giá trị chẩn đoán

- **Thiếu hồng cầu**
 - Xét nghiệm số lượng HC, hồng cầu mạng
 - Hình thái HC
 - Lượng HST
 - Các xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân
 - + Tụ kháng thể (Coombs test)
 - + Điện di HST, men HC (G6 PD)
 - + Đời sống hồng cầu.

- *Giảm bạch cầu ngoại vi*
 - Kháng thể chống bạch cầu
 - Kiểm tra chức năng bạch cầu và bất thường về hình thái
 - + BC hạt: thực bào
 - + Lympho: chuyển dạng với PHA
 - Kiểm tra các hạt độc trong bạch cầu và các bất thường về hình thái
- *Giảm tiểu cầu ngoại vi (tăng phân huỷ)*
 - Số lượng tiểu cầu máu: đếm số lượng tiểu cầu
 - Kiểm tra mẫu tiểu cầu trong tuỷ (sinh thiết tuỷ xương)
 - Kiểm tra chức năng tiểu cầu: ngưng tập TC với ADP, collagen
- *Thiếu hụt các yếu tố huyết tương*
 - Thiếu yếu tố đông máu di truyền
Định lượng yếu tố VIII, IX, XI
 - Thiếu các globulin miễn dịch (Ig)
 - + Điện di miễn dịch
 - + Định lượng IgG, IgA, IgM
 - + Tìm nguyên nhân: bệnh gan, dinh dưỡng...
- *Chẩn đoán rối loạn đông máu*
 - Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC): làm các xét nghiệm a PTT, PT, định lượng fibrinogen, tiểu cầu...
 - Huyết khối: số lượng TC, độ ngưng tập TC, các xét nghiệm đông cầm máu
 - Truyền máu tự thân bằng cách pha loãng: kiểm tra các yếu tố đông máu

GIẢM SINH TỦY - SUY TỦY XƯƠNG (Aplastic anemia)

1. ĐỊNH NGHĨA

Suy tuỷ xương là một tình trạng bệnh lý được đặc trưng bởi sự giảm sản hoặc bất sản tế bào tuỷ, dẫn đến giảm một, hai hoặc ba dòng máu ngoại vi.

2. LỊCH SỬ BỆNH

Bệnh suy tuỷ xương được Paul Ehrlich mô tả đầu tiên vào năm 1888. Ông miêu tả một bệnh nhân là phụ nữ trẻ: sốt, thiếu máu đã chết vì thiếu máu, xét nghiệm máu cho thấy giảm hồng cầu và bạch cầu hạt trầm trọng.

Việc khám nghiệm tử thi cho thấy tuỷ xương rất nhiều mỡ và rất nghèo tế bào, sau đó cái tên Alastic anemia đã được đặt cho căn bệnh này vào năm 1904. Trong suốt 30 năm tiếp theo đã có nhiều công trình nghiên cứu về bệnh này. Từ 1930 khi lấy được mẫu tuỷ lúc bệnh nhân còn sống vấn đề chẩn đoán không còn khó khăn. Tuy nhiên, cơ chế bệnh sinh còn chưa rõ ràng.

3. TỶ LỆ MẮC BỆNH

Tỷ lệ mắc giữa nam và nữ là 1, bệnh gặp ở tất cả các lứa tuổi nhưng chủ yếu ở tuổi từ 16 - 45, chiếm 76 %. Một số nghiên cứu ở các nước phát triển đã cho thấy ở Thụy Điển 13/1 triệu dân trong 1 năm. Pháp 1,5/1 triệu dân/năm. Israel 8/1 triệu dân/năm. Mỹ 5 - 2/1 triệu dân/năm. Tỷ lệ chung cho thấy tỷ lệ mắc bệnh suy tuỷ xương ở các nước công nghiệp phát triển là 5 - 10/1 triệu dân/năm.

Ở Việt Nam bệnh suy tuỷ xương đứng hàng thứ 3 trong các bệnh về máu và cơ quan tạo máu. Sau lơ xê mi cấp và xuất huyết giảm tiểu cầu.

4. NGUYÊN NHÂN SINH BỆNH

4.1. Suy tuỷ xương bẩm sinh. Bệnh ít gặp, đại diện cho nhóm này là:

- Bệnh Fanconi, do Fanconi miêu tả năm 1927 từ 3 anh em trong 1 gia đình. Đây là bệnh di truyền lặn liên quan đến bất thường sắc tố da, người thấp, ngón cái bất thường, suy thận. Gần đây các tác giả đã phát hiện đột biến gen đặc hiệu trong thiếu máu Fanconi nằm trên NST số 9.

Tế bào tuỷ và số lượng hồng cầu bình thường cho đến 5 - 10 tuổi, sau đó tuỷ trở nên suy giảm.

Phần lớn bệnh nhân Fanconi không đáp ứng với ATG hay cyclosporin A, nhưng có đáp ứng tốt với androgen. Bệnh nhân tử vong ở tuổi 10 - 20 tuổi khi suy tuỷ ngày càng nặng hoặc 10 % chuyển thành lơ xê mi.

- Hội chứng Black Fan Diamond thường gặp ở trẻ có rối loạn dinh dưỡng.

4.2. Suy tuỷ xương thứ phát

4.2.1. Do thuốc: Nhiều loại thuốc gây suy tuỷ xương nhưng nguyên nhân do dùng chloramphenicol là hay gặp nhất.

- Chloramphenicol là một nitrobenzen nó được giới thiệu vào năm 1948 và được sử dụng rộng rãi trong những năm 50 và 60.

Nguy cơ bệnh suy tuỷ xương ở người được điều trị bằng chloramphenicol là 1/200000 dân cao hơn 10 - 50 lần ở người dân bình thường.

- Thuốc phòng sốt rét: quinacrin (Atbrine) đã được dùng cho binh lính Mỹ ở chiến trường Nam Thái Bình Dương và châu Á từ năm 1943 - 1994 cho thấy tỷ lệ mắc bệnh của binh lính Mỹ ở vùng này là rất cao 7 - 28 người/1 triệu dân/năm.

- Thuốc chống ung thư như cyclophosphamid, vincristin, 6MP, methotrexat v.v... đều gây giảm bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu, gây suy tuỷ.

- Thuốc chống viêm non steroid cũng gây suy tuỷ xương đặc biệt là muối vàng.
- Một số thuốc chống lao.
- Thuốc đái tháo đường.
- Thuốc chống động kinh, co giật.

4.2.2. Do hoá chất

- Benzen là chất đầu tiên có liên quan đến bệnh suy tuỷ xương, mặc dù biết đây là chất độc nhưng benzen vẫn được sử dụng rộng rãi như là một dung môi. Đây là hoá chất không thể thiếu được trong sản xuất hàng da, cao su và được sử dụng rộng rãi trong ngành đóng giấy, dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh suy tuỷ xương của công nhân ngành công nghiệp này là rất cao ở Trung Quốc nơi mà benzen vẫn được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp. Tỷ lệ nhiễm độc benzen ở các công nhân là 0,5 %, tỷ lệ công nhân bị suy tuỷ xương cao hơn 6 lần so với dân số toàn quốc.

- Thuốc trừ sâu DDT cũng có liên quan tới bệnh suy tuỷ xương.

- TNT một loại chất nổ được sử dụng trong chiến tranh. Một số công nhân tải đạn trong chiến tranh thế giới thứ I và II cũng bị nhiễm qua da và đường hô hấp, đã chết vì bệnh suy tuỷ xương.

- Thuốc bảo vệ gỗ (Lindame) được hoà với PCP (pentachlorophenol) một chất hydrocarbon bị oxy hoá được sản xuất để bảo vệ gỗ: thuốc này cũng gây ra bệnh suy tuỷ xương.

- Thạch tín vô cơ.
- Chì.

4.2.3. Phóng xạ

Nhiễm xạ liên tục với liều lượng lớn sẽ dẫn đến bệnh nhân bị suy tuỷ xương hoặc lơ xê mi.

Tổng số nhiễm vào cơ thể từ 100 - 250 rad (1 - 2,56 GY) sẽ dẫn đến hội chứng dạ dày ruột non nhưng phần lớn đều hồi phục. Với liều lượng 4,5 GY sẽ gây nên suy tuỷ xương.

4.2.4. Do nhiễm trùng

- Một số nhiễm trùng nặng hoặc nhiễm trùng huyết cũng có thể gây suy tuỷ xương cấp, bệnh nhân thường rất nặng có thể tử vong trong vài tuần đầu.

- Lao, suy thận cũng gây nên suy tuỷ thứ phát.

4.2.5. Do nhiễm virus

Một mối quan hệ nổi bật giữa bệnh viêm gan và sự phát triển tiếp theo của bệnh suy tuỷ xương đang là chủ đề của một số nghiên cứu. Trong nhiều trường hợp bệnh nhân bị viêm gan đã ổn định thì sau 4 - 12 tuần người ta phát hiện ra bệnh suy tuỷ xương. Khoảng 10% các ca suy tuỷ xương xảy ra sau 1 năm bị viêm gan. Trên thực nghiệm virus viêm gan có thể gây hoạt hoá các tế bào T độc để giải phóng các cytokin có tác dụng ức chế quá trình tạo máu ở tuỷ xương.

Virus Epstein - Barr đã bị coi là nguyên nhân gây bệnh suy tuỷ xương. Bệnh thường xuất hiện ngay sau 4 - 6 tuần bị nhiễm virus. Virus E-B được phát hiện trong tế bào tuỷ nhưng chưa biết chắc chắn có phải suy tuỷ là do ảnh hưởng trực tiếp hay chỉ là phản ứng miễn dịch của chủ. Một số bệnh nhân đã phục hồi sau khi điều trị với ATG (Anti thymocyte globulin).

B 19 parvovirus gây suy dòng hồng cầu, giảm hồng cầu lưới. Bệnh sinh của parvovirus B 19: Trong nhiễm virus các biểu hiện của bệnh phụ thuộc vào cân bằng giữa virus và tế bào đích ở tuỷ xương. Parvovirus B 19 xâm nhập vào tế bào hồng cầu và nhân lên trong tế bào gây phá vỡ hồng cầu. Điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch bệnh ổn định.

Bệnh nhân nhiễm HIV một số cũng thấy bị suy tuỷ xương. Ở những bệnh nhân này tế bào tuỷ nghèo có thể là do sự ngăn chặn tạo máu của virus và do sử dụng nhiều loại thuốc để kiểm soát sự nhân đôi của virus.

4.2.6. Các nguyên nhân khác

- Do viêm khớp: bình thường bệnh nhân viêm khớp không liên quan đến suy tuỷ xương, một nghiên cứu gần đây ở Pháp cho thấy tỷ lệ mắc bệnh suy tuỷ xương ở bệnh nhân viêm khớp cao gấp 7 lần bình thường. Điều không chắc chắn là bệnh suy tuỷ xương có liên quan trực tiếp đến viêm khớp hay liên quan đến những thuốc sử dụng điều trị viêm khớp.

- Suy tuỷ ở người có thai: Thường gặp ở phụ nữ đang mang thai tháng thứ 4 hoặc tháng sắp đẻ, cơ chế chưa rõ ràng, thường bệnh nhân lặp lại trong những lần mang thai sau.

Phá thai có thể cải thiện được chức năng sinh máu của tuỷ. Phương pháp điều trị bao gồm lựa chọn phá thai sớm, chăm sóc hỗ trợ, điều trị ức chế miễn dịch hoặc ghép tuỷ sau sinh.

- Suy tuỷ ở người có tuyến ức to.

- Suy tuỷ ở người có tuyến giáp to, sau khi cắt bỏ tuyến giáp thì hết suy tuỷ. Bệnh thường gặp ở nữ giới tuổi trung niên.

- Đái huyết sắc tố niệu ban đêm: do màng hồng cầu rất nhạy với bổ thể dễ gây nên tan huyết, bệnh xếp vào tan máu nhưng hiện nay người ta cũng tìm thấy tổn thương tế bào gốc và có biến chứng suy tuỷ xương

5. CƠ CHẾ BỆNH SINH

Cho đến nay, cơ chế bệnh sinh còn chưa rõ ràng, khó có thể xác định cơ chế sinh thiếu máu bất sản cho từng bệnh nhân. Tuy nhiên, bằng thực nghiệm người ta đã đưa ra một số giả thuyết như sau:

5.1. Bất thường về số lượng hoặc chất lượng tế bào gốc vạn năng. Số lượng tế bào gốc rất hạn chế ($9,8 \times 10^6$ - $2,6 \times 10^7$ trên 1 người nặng 70kg).

Tổn thương tế bào gốc do virus độc tố, hoá chất hoặc các rối loạn di truyền có thể dẫn tới giảm số lượng tế bào gốc hoặc đột biến tạo các clon tế bào gốc kém phát triển.

5.2. Bất thường vi môi trường tạo máu và các yếu tố tăng trưởng

Các thực nghiệm trên động vật cho thấy vi môi trường tạo máu có vai trò quan trọng trong sinh máu. Các yếu tố tạo nên vi môi trường tạo máu ở tuỷ xương thường do các tế bào đệm giúp phát triển điều hoà sinh máu.

Tia phóng xạ có thể gây tổn thương các tế bào đệm, hậu quả sẽ dẫn đến giảm hoặc mất các yếu tố tăng trưởng..

Thiếu các chất kích thích sinh máu như IL3, GM - CFS, erythropoietin sẽ dẫn đến giảm số lượng tế bào máu.

5.3. Ức chế tạo máu do cơ chế miễn dịch. Hiện nay nhiều tác giả quan tâm đến vấn đề này.

Năm 1970 Mathé.G là người đầu tiên đưa ra giả thuyết về miễn dịch trong suy tuỷ xương.

Trên môi trường nuôi cấy tế bào, các tác giả thấy quá trình tạo máu chỉ diễn ra khi tách các tế bào lympho ra khỏi môi trường nuôi cấy, nếu thêm huyết thanh kháng lympho vào thì quá trình tạo máu được cải thiện rõ ràng. Bằng thực nghiệm các tác giả đã chứng minh được tế bào lympho T độc có vai trò ức chế quá trình tạo máu ở bệnh nhân suy tuỷ xương. IFN γ và TCD8 hoạt hoá tăng ở bệnh nhân suy tuỷ xương. IFN γ do TCD8 hoạt hoá tiết ra cũng được coi là chất ức chế tế bào tạo cụm. IFN γ có thể tác động trực tiếp đến tế bào tạo máu hoặc thông qua hệ thống miễn dịch.

6. CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

6.1. Triệu chứng lâm sàng

6.1.1. Giai đoạn khởi phát: bệnh nhân thường có biểu hiện mệt, hoa mắt chóng mặt. Da xanh, niêm mạc nhợt. Các biểu hiện thiếu máu diễn ra từ từ, bệnh nhân thường thích nghi với tình trạng thiếu máu.

6.1.2. Giai đoạn toàn phát

- 100% bệnh nhân có hội chứng thiếu máu:
- + Da xanh.
- + Niêm mạc nhợt.
- + Lòng bàn tay trắng bệch.
- + Móng tay nhợt có khía, dễ gãy.
- + Hôi hộp, đánh trống ngực, hoa mắt chóng mặt.
- + Nhịp tim nhanh, có tiếng thổi tâm thu cơ năng.
- + Nếu tình trạng thiếu máu nặng bệnh nhân có thể ngã ngất xỉu khi gắng sức.

- Hội chứng xuất huyết: 34,74% bệnh nhân đến viện có hội chứng xuất huyết. Đặc điểm xuất huyết giống như trong xuất huyết do giảm tiểu cầu nhưng không râm rộ như trong xuất huyết giảm tiểu cầu. Tùy theo mức độ tiểu cầu giảm mà bệnh nhân có biểu hiện xuất huyết dưới da, niêm mạc, có thể xuất huyết đường tiêu hoá, xuất huyết não, màng não v.v... Đôi khi tiểu cầu giảm dưới $10 \times 10^9/\text{lít}$, bệnh nhân vẫn không có xuất huyết.

- Hội chứng nhiễm khuẩn: 17,7% bệnh nhân đến viện có hội chứng nhiễm trùng: bệnh nhân thường sốt cao $39^\circ - 40^\circ\text{C}$, thường gặp nhất là viêm lợi, viêm mũi họng, viêm phế quản, viêm da. Trong một số trường hợp có nhiễm trùng máu

- Trong suy tuỷ xương gan không to, lách không to, hạch không to.

6. 2. Xét nghiệm

6.2.1. Công thức máu

- Số lượng hồng cầu giảm, thường giảm nặng.

Dưới: $1 \times 10^{12}/\text{lít}$ có 40% bệnh nhân.

1 \rightarrow 2 $\times 10^{12}/\text{lít}$ có 48,8% bệnh nhân.

2 \rightarrow 3 $\times 10^{12} / \text{lít}$ có 11% bệnh nhân.

- Số lượng bạch cầu giảm, đặc biệt công thức bạch cầu đảo ngược, bạch cầu đoạn trung tính giảm, tỷ lệ lymphocyt tăng.

Dưới $4 \times 10^9/\text{lít}$ có 78,89% bệnh nhân.

4 \rightarrow 5 $\times 10^9/\text{lít}$ có 26,67% bệnh nhân.

Trên $5 \times 10^9/\text{lít}$ có 4,44% bệnh nhân.

- Số lượng tiểu cầu giảm nặng.

Dưới $80 \times 10^9/\text{lít}$ có 75,55%.

80 \rightarrow 150 $\times 10^9/\text{lít}$ có 22,22%.

Trên $150 \times 10^9/\text{lít}$ có 4,44%.

Hồng cầu lưới ở máu ngoại vi giảm dưới 1 % có 91,15 % bệnh nhân.

Trên 1% có 8,85% bệnh nhân.

Nhận định công thức máu ngoại vi chúng ta thấy số lượng hồng cầu giảm nặng, số lượng bạch cầu giảm, đặc biệt là số lượng bạch cầu hạt trung tính giảm rất nặng. Số lượng tiểu cầu giảm nặng, có trường hợp tiểu cầu giảm dưới $10 \times 10^9/\text{lít}$. Tuy nhiên có một số bệnh nhân đến viện trong tình trạng chỉ giảm một dòng hồng cầu, dòng bạch cầu và tiểu cầu bình thường. Điều đó nói lên suy tuỷ một dòng, hay suy tuỷ xương toàn bộ.

6.2.2. Xét nghiệm tuỷ đố

Tuỷ nghèo tế bào, còn lại rất thưa thớt tế bào và chủ yếu là lymphocyt, rất ít các tế bào trung gian.

Số lượng tế bào tuỷ giảm, nhiều trường hợp giảm dưới $10 \times 10^9/\text{lít}$.

Dưới $30 \times 10^9/\text{lít}$ có 96,55% bệnh nhân.

Hồng cầu lưới trong tuỷ giảm

6.2.3. Xét nghiệm sinh thiết tuỷ xương

Đây là xét nghiệm quyết định cho chẩn đoán.

- Tuỷ mỡ hoá 85 - 90% số bệnh nhân.
 - Tuỷ xơ hoá 5% số bệnh nhân.
 - Tuỷ xơ phối hợp mỡ hoá 5 %
- Chủ yếu là suy tuỷ xương mỡ hoá.

6.2.4. Định lượng sắt huyết thanh

- Trong suy tuỷ xương tốc độ sắt 59 ($\text{Fe}^{**} 59$) rời huyết tương chậm và hệ số sử dụng sắt của hồng cầu thấp.
- Sắt huyết thanh tăng trong máu, có hai lý do:
 - + Do không sử dụng sắt để tạo hồng cầu.
 - + Do truyền máu nhiều lần

6.2.5. Tỷ lệ TCD4 / TCD8 < 1

6.2.6. Làm các chức năng gan, thận v.v... để tìm nguyên nhân có liên quan.

7. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

7.1. Thiếu máu do giun móc

Thường gặp ở phụ nữ làm ruộng hoặc trồng cây có sử dụng phân tươi.

Bệnh nhân có hội chứng thiếu máu, không có hội chứng chảy máu, không nhiễm trùng.

- Xét nghiệm giảm một dòng hồng cầu, thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ.
- Bạch cầu và tiểu cầu bình thường.
Công thức bạch cầu bình thường.
- Xét nghiệm phân có trứng giun móc trong phân.
- Sắt huyết thanh giảm.

7.2. Cường lách trong hội chứng Banti

- Bệnh nhân có hội chứng thiếu máu.
- Có lách to.
- Có thể có cổ chướng, có tuần hoàn bàng hệ.
- Xét nghiệm: giảm nhẹ 3 dòng máu ngoại vi.
- Tuỷ đồ bình thường hoặc giảm sinh nhẹ.

7.3. Loxêmi cấp thể giảm bạch cầu

Bệnh thường diễn biến cấp tính trong một đến vài tuần. Có hội chứng thiếu máu, sốt, gầy sút nhanh, đau xương. Có thể có hạch to, gan lách to.

Xét nghiệm máu ngoại vi giảm cả 3 dòng, nhưng khi làm xét nghiệm tuỷ đồ tuỷ giàu tế bào, có tế bào non ác tính tăng ở trong tuỷ xương.

7.4. Xuất huyết giảm tiểu cầu

Thường trên lâm sàng dễ nhầm với suy tuỷ xương khi bệnh nhân bị chảy máu nhiều nơi, mất nhiều máu.

Xét nghiệm máu ngoại vi giảm dòng hồng cầu và tiểu cầu.

Bạch cầu bình thường hoặc tăng, công thức bạch cầu bình thường.

Xét nghiệm tuỷ đồ: tuỷ tế bào, giàu mẫu tiểu cầu.

8. CHẨN ĐOÁN THỂ BỆNH

8.1. Thể bệnh theo lâm sàng

8.1.1. Thể cấp tính: Bệnh diễn biến nhanh tiến triển nặng và có thể tử vong trong 1 vài tuần đến 2 tháng kể từ khi phát hiện bệnh.

Nguyên nhân tử vong do chảy máu não, màng não hoặc nhiễm trùng.

8.1.2. Thể mạn tính: Bệnh diễn biến từ từ kéo dài nhiều năm. Điều trị liên tục bệnh có thể kéo dài 5 → 7 năm và có nhiều bệnh nhân phục hồi hoàn toàn.

8.2. Thể bệnh theo tế bào học

8.2.1. Suy tuỷ xương toàn bộ: giảm cả 3 dòng máu ngoại vi.

Thể này chiếm 93,35%.

8.2.2. Suy tuỷ xương một dòng: có tỷ lệ 2,22%.

8.2.3. Suy tuỷ xương hai dòng: có tỷ lệ 4,44%.

8.3. Thể bệnh theo tổ chức học

Theo tổ chức học trong tuỷ xương chủ yếu là mỡ hoá.

Thực tế ở Viện Huyết học - Truyền máu gặp:

Tuỷ mỡ hoá chiếm 85 - 90%.

Tuỷ xơ hoá chiếm 5%.

Tuỷ xơ + mỡ hoá chiếm 5 %.

8.4. Theo nguyên nhân

8.4.1. Do bẩm sinh

8.4.2. Do mắc phải

- Có nguyên nhân chiếm 5 - 10 %
- Không rõ nguyên nhân chiếm 90%

9. TIỀN LƯỢNG BỆNH

Trước năm 80 bệnh có tỷ lệ tử vong cao, tiên lượng nặng. Trong nhiều năm gần đây việc điều trị suy tuỷ xương có nhiều tiến bộ và nhiều bệnh nhân đã được kéo dài cuộc sống trên 5 năm và có một số bệnh nhân phục hồi hoàn toàn.

Bệnh nhân thường diễn biến nặng, có nguy cơ tử vong vì chảy máu não, màng não hoặc nhiễm trùng khi:

Hồng cầu dưới 1×10^{12} / lít.

Bạch cầu dưới 1×10^9 / lít.

Tiểu cầu dưới 10×10^9 / lít.

Tế bào tuỷ dưới 10×10^9 / lít.

10. ĐIỀU TRỊ

Suy tuỷ xương là một bệnh cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng, do vậy còn có nhiều phương pháp điều trị khác nhau. Ngày nay, bằng nhiều hiểu biết mới về suy tuỷ xương người ta điều trị đạt kết quả tốt ở một số bệnh nhân.

10.1. Điều trị bằng ức chế miễn dịch

10.1.1. Cố điển dùng corticoid

Liều dùng 1 mg → 1,5mg / kg trọng lượng cơ thể.

Prednisolon 5mg x 8 → 12 viên / ngày. Điều trị tấn công liên tục 3→4 tuần sau đó giảm liều. Liều duy trì 0,5 → 1 mg / kg, duy trì từ 3 → 6 tháng.

Tác dụng phụ của prednisolon: gây xuất huyết đường tiêu hoá, giữ nước, hạ K^+ huyết, đái tháo đường, loãng xương.

Nếu bệnh nhân không uống được phải dùng bằng đường tiêm.

Depersolon, 30mg x 2 → 4 ống / ngày. Tiêm tĩnh mạch.

Hoặc methylprednisolon (Solumedrol) 40mg x 2 → 4 ống/ngày. Tiêm hoặc truyền tĩnh mạch.

10.1.2. ATG (*Anti thymocyte globulin*), hoặc ALG (*Anti lymphocyte globulin*)

ATG và ALG có tác dụng ức chế tế bào lympho T độc.

Liều lượng: 15 - 40 mg/kg/ngày, truyền tĩnh mạch, điều trị từ 4 → 10 ngày. Tỷ lệ đáp ứng là 50%, khi dùng ATG hoặc ALG cần điều trị phối hợp với prednisolon với liều 40 - 60 mg/ngày, kéo dài 2 tuần để tránh sốc.

Tác dụng phụ của ATG hoặc ALG: hay gây phản ứng như sốt, mẩn mỳ da, ngứa, ban đỏ, đau khớp, sốc phản vệ. Hồng cầu bị phá huỷ tăng nhanh trong điều trị với ATG vì vậy phải tăng cường truyền máu trong 10 ngày.

10.1.3 Cyclosporin A (Neoral) 100mg

Bản chất là: Lipophilic cyclic polypeptid, lấy từ một loại nấm và được phát hiện từ năm 1972.

Tác dụng: Cyclosporin A có tác dụng chọn lọc lên tế bào T bằng cách ngăn chặn sự trưởng thành và làm giảm các cytokin trong tuyến ức và trong máu.

Liều lượng: 3 → 7 mg/kg/ngày. Liều trung bình 4mg/kg/ngày điều trị kéo dài 6 → 8 tháng.

Tác dụng phụ ít hơn so với ATG: làm men gan tăng, bilirubin tăng do đó cần có sự kiểm tra và theo dõi chức năng gan.

Theo một số nghiên cứu cho thấy, điều trị cyclosporin A + prednisolon liều thấp có hiệu quả giống như điều trị ATG + prednisolon liều cao, tỷ lệ đạt hiệu quả tốt là 50 → 65%, có hiệu quả hơn (70-80% lui bệnh) nếu dùng ATG + Cyclosporin + Prednisolon.

10.1.4. Cyclophosphamid thuộc nhóm alkyl hoá

Chủ yếu tác dụng lên lympho B hơn lympho T. Có tác dụng ức chế miễn dịch, chống thải ghép do đó chỉ dùng trong chuẩn bị ghép tủy.

Tác dụng phụ: gây rụng tóc, buồn nôn giảm bạch cầu, độc cho tủy. Vì vậy ít được dùng cho điều trị suy tủy xương.

10.2. Ghép tủy xương

– Điều kiện để ghép tủy xương: phải có người cho phù hợp với người nhận về hệ thống HLA.

– Trước tiên, cần phải điều trị cyclophosphamid 50mg/kg/ngày x 4 ngày, kèm theo tia xạ toàn thân. Sau đó tiến hành ghép tủy.

- Ngày nay bằng kỹ thuật gạn tách tế bào (cytophesis), người ta loại trừ được tế bào lympho trong dịch ghép, hạn chế được biến chứng ghép chống chủ.

- Phương pháp ghép tế bào gốc máu cuống rốn. Thuận lợi cơ bản là tỷ lệ tế bào gốc máu cuống rốn cao (0,5 → 1% tế bào có nhân), tế bào lympho máu cuống rốn là loại non chưa thành thực về miễn dịch nên hạn chế được nguy cơ thải ghép. Tuy nhiên số lượng ít chỉ đủ ghép cho bệnh nhi.

10.3. Cắt lách

Lách là cơ quan lympho lớn, nặng khoảng 75 - 150 mg.

Ở người trưởng thành, lách có chức năng sinh kháng thể tham gia đáp ứng miễn dịch. Ngoài ra, lách còn là nơi tiêu huỷ những tế bào hồng cầu, tiểu cầu già cỗi, mất chức năng.

Ở bệnh nhân suy tuỷ, lách có khả năng sinh kháng thể hoạt hoá T độc, ức chế khả năng sinh máu ở tuỷ xương. Cắt lách cho bệnh nhân suy tuỷ xương chưa rõ nguyên nhân sẽ có tác dụng kéo dài đời sống hồng cầu, làm tăng số lượng tiểu cầu vì không còn nơi tiêu huỷ. Ngoài ra, còn có tác dụng làm giảm lượng kháng thể hoạt hoá T độc, do vậy tuỷ được giải phóng, khả năng sinh máu ở tuỷ được phục hồi.

Tiêu chuẩn cắt lách cho bệnh nhân suy tuỷ xương:

1. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định suy tuỷ xương chưa rõ nguyên nhân.
2. Tỷ lệ TCD4/TCD8 < 1.
3. Điều trị > 6 tháng không có hiệu quả.
4. Không mắc các bệnh mạn tính cản trở cho phẫu thuật.
5. Tuổi < 40.

Kết quả ổn định được khoảng 50% các trường hợp.

10.4. Điều trị kích thích sinh máu

10.4.1. Androgen với các biệt dược

Androgen có tác dụng kích thích sinh erythropoietin.

Testosteron 25mg x 2 ống / ngày. Tiêm bắp sâu. Dùng kéo dài 3→6 tháng.

Andrion viên: 40mg x 2 viên / ngày. Tác dụng phụ như mọc râu ở nữ, mọc trứng cá, giữ nước v.v...

10.4.2. Erythropoietin

Có tác dụng tăng sinh hồng cầu. Liều lượng: 50UI / kg. Tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch.

10.4.3. GM - CSF (yếu tố tăng trưởng dòng bạch cầu)

Neupogen hoặc Leucomax.

Truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Có tác dụng tăng bạch cầu hạt. Liều lượng: 250 → 300 µg / ngày.

10.5. Điều trị hỗ trợ

10.5.1. Truyền khối hồng cầu khi huyết sắc tố dưới 80 g/l.

10.5.2. Truyền khối tiểu cầu khi có chảy máu hoặc khi tiểu cầu dưới 10G/l

Cần hạn chế truyền tiểu cầu vì dễ gây ra kháng thể kháng tiểu cầu.

10.5.3. Truyền khối bạch cầu khi có nhiễm trùng và số lượng bạch cầu hạt trung tính dưới 0,5 G/l. Không truyền dự phòng khi chưa có nhiễm trùng.

HỘI CHỨNG RỐI LOẠN SINH TUÝ (Myelodysplastic syndrome)

1. ĐỊNH NGHĨA

Hội chứng rối loạn sinh tuỷ tiền lơ xê mi là một nhóm bệnh lý mắc phải của tế bào gốc sinh máu đặc trưng bằng sự giảm 1, 2 hoặc cả 3 dòng ngoại vi kết hợp với những rối loạn hình thái và chức năng của 3 dòng hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu trong tuỷ xương. Bệnh thường có xu hướng chuyển thành LXM cấp.

2. LỊCH SỬ NGHIÊN CỨU VÀ CÁC TÊN GỌI

Việc nhắc lại lịch sử cho chúng ta hiểu rõ lý do của việc hình thành khái niệm “hội chứng rối loạn sinh tuỷ”. Thực ra khái niệm này được hình thành dần dần từ những nghiên cứu về các nhóm bệnh lý với những tên gọi ban đầu rất khác nhau.

Vào những năm 1920 - 1930 nhờ những tiến bộ trong nghiên cứu các yếu tố cần thiết cho quá trình tạo hồng cầu, một số lớn các trường hợp thiếu máu đã được điều trị khỏi bằng tinh chất gan, sắt, vitamin B12 và acid folic. Người ta gọi đó là những trường hợp “thiếu máu dinh dưỡng”. Tuy nhiên, bên cạnh vẫn có một số trường hợp thiếu máu không đáp ứng với điều trị trên. Nhóm bệnh nhân này về lâm sàng và hình ảnh huyết học thường thiếu một hoặc nhiều tính chất đặc hiệu của thiếu máu dinh dưỡng, đồng thời khi định lượng các yếu tố tạo máu lại thấy kết quả bình thường. Do đó, người ta đã dùng khái niệm “thiếu máu dai dẳng” (refractory anemia) để chỉ nhóm bệnh nhân kháng với điều trị đặc hiệu này, tuy nhiên bản chất của bệnh còn chưa biết rõ.

Năm 1950, Bjorkman, Heimyer và Dacie đã phân lập từ nhóm thiếu máu dai dẳng một nhóm “thiếu máu tăng nguyên hồng cầu sắt vòng mắc phải chưa rõ nguyên nhân” (acquired idiopathic sideroblastic anemia = AISA).

Năm 1949 Hamilton và Peterson khi nghiên cứu LXM cấp đã phát hiện một số trường hợp trước đó có giai đoạn thiếu máu. Năm 1953, Block và cộng sự lại phát hiện một số trường hợp giảm tế bào sau đó chuyển thành LXM cấp. Các tác giả gọi đó là trạng thái “tiền lơ xê mi” (Preleukemia). Từ năm 1950, khi theo dõi các trường hợp LXM cấp người ta có nhận xét rằng, bên cạnh những trường hợp tiến triển rất cấp tính lại có những trường hợp tiến triển chậm âm ỉ. Sự tiến triển này liên quan đến tỷ lệ blast thấp trong tuỷ xương, nên các tác giả gọi các trường hợp này là LXM có tỷ lệ blast thấp (lowpercentage leukemia) hay LXM âm ỉ (smouldering leukemia).

Khoảng những năm 1960 – 1970, Dreyfus đã mô tả những trường hợp LXM có tỷ lệ blast thấp, LXM âm ỉ hay tiền LXM này dưới thuật ngữ “thiếu máu dai dẳng tăng quá mức nguyên tuỷ bào” (refractory anemia with excess of myeloblasts). Sau này một số trạng thái huyết học với đặc điểm thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu đơn độc hoặc phối hợp với nhau, kèm theo tuỷ xương giàu tế bào, có rối loạn hình thái, chức năng của các dòng tế bào máu cũng đã được Linman và cộng sự mô tả dưới tên gọi “haemopoietic dysplasia”.

Năm 1975 trong những báo cáo đầu tiên về phân loại hình thái LXM cấp, nhóm các nhà huyết học Anh, Pháp, Mỹ (nhóm FAB) đã phân biệt hai thể loại: một nhóm LXM tiến triển cấp tính phải điều trị tích cực ngay và một nhóm có triệu chứng gần giống LXM tiến triển mạn tính, thường gặp ở người trên 50 tuổi, chưa cần điều trị tấn công ngay. Nhóm bệnh lý này được các tác giả đặt tên là “hội chứng rối loạn sinh tuỷ” (myelodysplastic syndromes = MDS). Thoạt đầu các tác giả chia hội chứng rối loạn sinh tuỷ (HCRLST) thành hai nhóm bao gồm “thiếu máu dai dẳng tăng quá mức tế bào non” (RAEB) và lơ xê mi kinh dòng tuỷ-mono (chronic myelomonocytic leukemia = CMML). Nhưng sau nhiều năm theo dõi, các tác giả nhận thấy hình ảnh lâm sàng, tế bào học của nhóm bệnh lý này là rất đa dạng, phong phú và có liên quan chặt chẽ đến khả năng chuyển thành LXM cấp. Do đó một yêu cầu cấp bách được đặt ra là phải mở rộng phân loại HCRLST.

Cho tới tháng 4 năm 1980, sau khi cùng nhau nghiên cứu 50 trường hợp và sau đó là 30 trường hợp khó còn lại vào tháng 5/1981 tại Luân Đôn, nhóm FAB đã đi đến thống nhất một cách xếp loại cho HCRLST là gồm 5 dưới nhóm với những tiêu chuẩn cụ thể dựa trên tỷ lệ blast và số lượng tuyệt đối monocyt trong máu, tỷ lệ blast và tỷ lệ nguyên hồng cầu sắt vòng trong tuỷ xương. Bảng xếp loại này đã được công bố trên tạp chí “British Journal of Heamatology” số 51/1982.

3. BỆNH NGUYÊN VÀ CƠ CHẾ SINH BỆNH

3.1. Bệnh nguyên

Nguyên nhân gây HCRLST còn chưa biết rõ. Tuy nhiên có một số yếu tố được coi là yếu tố thuận lợi tham gia vào quá trình sinh bệnh như tia xạ, hóa chất nhóm benzen, thuốc nhóm alkylan, virus, một số bệnh di truyền và quá trình lão hóa của tuổi già.

3.2. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế này vô cùng phức tạp và khác nhau trong từng trường hợp. Có một số giả thuyết chính như sau:

3.2.1. Tổn thương tế bào gốc tạo máu

Đột biến xảy ra đầu tiên tại một tế bào gốc sinh máu. Các tế bào sinh ra từ clon tế bào bất thường sẽ giảm chức phận vì đời sống rút ngắn. Khuyết tật đó gây mất dần khả năng biệt hóa, trưởng thành của tế bào sinh máu, dẫn đến giảm tế bào ngoại vi và/ hoặc tiến triển thành LXM cấp.

3.2.2. Tổn thương vi môi trường tạo máu và các yếu tố điều hòa tạo máu

Những rối loạn của vi môi trường làm ảnh hưởng tới tác động tại chỗ của yếu tố tăng trưởng và ảnh hưởng tới sự liên kết của tế bào gốc vào chất gian bào, kết quả là làm rối loạn quá trình tăng sinh và biệt hóa của các tế bào này.

3.2.3. Tổn thương hệ thống miễn dịch

Do biến dị xảy ra tại tế bào gốc nguyên thủy nên dòng lympho có thể bị biến dị, gây tổn thương hệ miễn dịch tế bào và dịch thể. Mặt khác, khi hệ miễn dịch bị suy giảm sẽ tạo điều kiện cho sự phát triển và chuyển biến ác tính của dòng tế bào bệnh lý.

4. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM

4.1. Triệu chứng lâm sàng

- Thường gặp ở người trên 50 tuổi, nam chiếm ưu thế hơn.
- Thiếu máu là biểu hiện hàng đầu (chiếm 93%), hội chứng nhiễm trùng và xuất huyết gặp với tỷ lệ thấp hơn. Các biểu hiện này có thể đơn độc hoặc phối hợp với nhau.
- Một số trường hợp biểu hiện bằng sốt kéo dài đơn độc và thường liên quan với nhiễm Mycobacterie không điển hình hoặc lao.
- Có thể gặp lách to hoặc gan to (chiếm từ 10 - 15%).
- Thâm nhiễm ngoài da thường gặp ở bệnh nhân có tăng bạch cầu monocyt.

4.2. Triệu chứng xét nghiệm

4.2.1. Đặc điểm về tế bào học

a. Về số lượng

- Giảm 1,2 hoặc cả 3 dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu ở máu ngoại vi. Đặc biệt rất hay gặp giảm dòng hồng cầu. Đôi khi chỉ có một biểu hiện là "hồng cầu to" (macrocytose) mà không có thiếu máu.
- Có thể tăng monocyt.

b. Về hình thái: Có thể gặp các bất thường sau:

• *Dòng hồng cầu*

– Máu ngoại vi:

+ Hồng cầu to (macrocytose) là bất thường hay gặp với $MCV > 100f.l$.

+ Hồng cầu to nhỏ (anisocytose), đa hình thái (poikilocytose), đa sắc (polychromasie), hồng cầu có chấm ưa base (ponction basophile) hoặc thể Howelle Jolly.

– Tuỷ xương:

+ Tăng sinh hoặc giảm sinh nguyên hồng cầu (erythroblast).

+ Có nguyên hồng cầu khổng lồ (megaloblast)

+ Nguyên hồng cầu nhiều nhân, nhân có vệ tinh thấy rõ ở giai đoạn đa sắc và ưa acid.

+ Bào tương có hốc hoặc ít tạo huyết sắc tố.

+ Có Sideroblast vòng (trên tiêu bản nhuộm Perls các hạt xếp thành vòng chiếm từ 1/3 chu vi của nhân trở lên).

• *Dòng bạch cầu*

– Máu ngoại vi:

+ Bạch cầu đoạn trung tính bị giảm hoặc mất hạt đặc hiệu, giảm đoạn, thường chỉ có hai đoạn hoặc một nhân tròn với chất nhiễm sắc đậm đặc (bất thường kiểu Pelger-Huet).

+ Bạch cầu đoạn trung tính nhân dạng vòng (ring-shaped nuclei), nhân hình gậy (nuclei-stick) hoặc chromatin (chất nhiễm sắc) kết thành khối gậy nên hình ảnh nhân bị đứt đoạn.

+ Bạch cầu đoạn trung tính tăng hạt đặc hiệu hoặc nhân tăng đoạn gặp với tỷ lệ hiếm hơn.

– Tuỷ xương

+ Tăng quá mức tế bào chưa trưởng thành (blast).

+ Mất hạt đặc hiệu từ tuổi tuỷ bào trở xuống.

• *Dòng tiểu cầu:*

– Máu ngoại vi: có nhiều tiểu cầu khổng lồ, tiểu cầu to

– Tuỷ xương: mẫu tiểu cầu có hình thái bất thường

+ Mẫu tiểu cầu còi cọc (micro-megacariocyte) có một nhân tròn hoặc hai nhân tròn.

+ Mẫu tiểu cầu có một nhân lớn.

+ Mẫu tiểu cầu có nhiều nhân nhỏ.

• *Tế bào blast*: Năm 1982 Bennett và cộng sự đã chia ra hai typ blast khác nhau về đặc điểm bào tương và nhân.

- Typ I:

- + Nguyên sinh chất không có hạt.
- + Nhân có hạt nhân to, chromatin mỏng mịn.
- + Tỷ lệ nhân/nguyên sinh chất > 0,8.

- Typ II:

- + Kích thước tế bào to hơn.
- + Nguyên sinh chất có một số hạt azua.
- + Nhân nằm giữa
- + Tỷ lệ nhân/nguyên sinh chất thấp hơn.

- Khi có đặc điểm sau đây thì tế bào không được xếp vào blast typ II mà phải được coi là promyelocyt

- + Nhân nằm lệch sang một phía, chromatin đậm đặc và/ hoặc tạo thành cục.
- + Có vòng sáng xung quanh nhân (do có bộ máy Golgi phát triển).
- + Nguyên sinh chất có nhiều hạt (có thể có những promyelocyt bị giảm hoặc mất hạt).

Năm 1991 Goasguen và Bennett đã đề xuất blast typ III với > 20 hạt ưa azua. Trên nguyên sinh chất không có vòng sáng quanh nhân giống như blast trong LXM M3. Thể này có tiên lượng xấu.

4.2.2. Đặc điểm tổ chức học tuỷ xương

Nghiên cứu tổ chức học tuỷ xương cho phép hoàn chỉnh những thông tin mà hút tuỷ đơn thuần không cho phép kết luận.

- Mật độ tế bào tuỷ: thường là tăng, có thể bình thường hoặc giảm.

- Thường gặp xơ hoá dạng liên võng với mức độ nhẹ hoặc vừa phải (xơ hoá mạnh thường gặp trong HCRLST thứ phát).

- Có thể xác định rõ mật độ mẫu tiểu cầu và các hình ảnh rối loạn của nó trên sinh thiết tuỷ hơn trong hút tuỷ xương.

- Có thể phát hiện thấy sự khu trú bất thường của các tế bào đầu dòng (abnormal localization of immature precursors).

- Có thể có hình ảnh tăng plasmocyt và các nang lymphocyt.

4.2.3. Đặc điểm tế bào di truyền

- Tần suất của những biến loạn tế bào di truyền là 40-50% và được phát hiện bằng phương pháp huỳnh quang. Tỷ lệ này cao hơn kể từ khi đưa vào các kỹ thuật hiện đại, theo Yunis và cộng sự là 79%.

- Dạng biến loạn thường gặp:

+ Thường gặp nhất là mất nhiễm sắc thể (NST) số 5, 7, 20, thêm NST số 8, 21 mất đoạn nhánh dài NST 5, 7, 20. Có thể có các tổn thương phối hợp và các tổn thương thường nặng lên trong quá trình tiến triển của bệnh.

+ Tổn thương kiểu chuyển đoạn $t(1,3)$ (p36, q21), $t(1,7)$ (p11,q11), $t(2,11)$ (p21,q23) ít gặp hơn.

+ Có một số hình ảnh tổn thương đặc hiệu trong LXM dòng tuỷ như $t(8, 21)$., $t(15, 17)$ thì lại không gặp trong HCRLST, có lẽ những tổn thương này chỉ gặp trong biến dị của tế bào gốc đã chịu sự biệt hoá về dòng tuỷ.

+ Tỷ lệ tổn thương NST thường cao hơn trong RAEB và RAEB-t. Không có một biến loạn đặc hiệu nào cho một trong những dưới nhóm của FAB.

4.2.4. Đặc điểm trong nuôi cấy tế bào tuỷ xương

- Nuôi cấy tuỷ cho thấy sự bất thường trong tăng trưởng các tế bào đầu dòng dòng hạt, dòng hồng cầu và tiểu cầu. Trong đa số các trường hợp thấy có sự giảm hoặc biến mất khả năng tạo cụm (colonie) của toàn bộ các tế bào gốc sinh máu (percursor hematopoietic) (CFU-GEMME, BFU-E, CFU-E, CFU-GM, CFU-meg)

- Nuôi cấy CFU-GM là được nghiên cứu nhiều nhất. Những bất thường được quan sát thấy là:

+ Tăng trưởng typ lơ xê mi: giống như trong LXM, có đặc điểm là tăng sự tạo thành các đám (agregats) lớn và nhỏ với có hoặc không có mặt của một số cụm (colonic). Những đám này bao gồm những blast biệt hoá ở các mức độ khác nhau.

+ Tăng trưởng typ không loxêmi: có đặc điểm là giảm song song cả colonic và agregats đôi khi biến mất colonic.

- Sự tăng số lượng colonic và agregat lại thấy tăng trong CMML, phản ánh bản chất tăng sinh.

- Không thấy có mối liên quan giữa typ phát triển tế bào trên invitro và phân loại FAB. Tuy nhiên một số tác giả lại thấy rằng nuôi cấy bình thường nhất gặp trong bệnh nhân RARS và hội chứng 5q-.

4.2.5. Đặc điểm về chức năng các dòng tế bào máu

Rối loạn về chức năng xảy ra trên tế bào dòng hạt và tiểu cầu

- Bạch cầu trung tính có biểu hiện giảm di động (mobilité), giảm dính (adherance), giảm khả năng thực bào (phagocytose) và diệt khuẩn (bactericité). Trên lâm sàng bệnh nhân dễ bị nhiễm khuẩn kể cả khi số lượng bạch cầu trung tính giảm vừa phải hoặc không giảm.

- Bệnh tiểu cầu trước tiên là do giảm kết dính với collagen và adrenalin thể hiện bằng thời gian máu chảy kéo dài kể cả khi số lượng tiểu cầu bình thường.

5. PHÂN LOẠI MDS

Phân loại MDS được nhóm nghiên cứu Pháp - Mỹ - Anh đưa ra từ 1986 và gần đây (2001) Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đưa ra cách phân loại theo mã số bệnh tật nói chung.

5.1. Phân loại theo FAB: Cách phân loại này gồm 5 nhóm nhỏ:

Bảng 2.1. Phân loại HCRLST của FAB (1982)

Nhóm	Blast máu	Blast tủy	Nguyên HC sắt vòng	Monocyt máu ngoại vi	Rối loạn HC	Rối loạn dòng BC	Rối loạn dòng TC
TMDD (Refractory anemia = R.A)	< 1%	< 5%	< 15%	< 1G/l	++	+	+
TMDD có Sideroblast vòng (R.A. With ring sideroblast = RARS)	< 1%	< 5%	> 15%	< 1G/l	++	+ / -	+ / -
TMDD có tăng quá mức tế bào blast (R.A. With excess of blast = RAEB)	< 5%	5-20%	Thay đổi	< 1G/l	++	++	++
TMDD có tăng quá mức tế bào blast đang chuyển cấp (RAEB in transformation = RAEB-t)	> 5%	21- <30%	Thay đổi	Thay đổi	++	++	++
LXM Myelo - Mono kinh (Chronic Myelo - Monoleukemia = CMML)	< 5%	5-20%	Thay đổi	≥ 1G/l	+/-	+/-	+/-

Phân loại trên đây của FAB đã giúp xếp các thể rối loạn sinh tủy vào 5 nhóm phục vụ cho công tác nghiên cứu các thể bệnh này. Tuy nhiên, phân loại này chưa gắn kết quả xét nghiệm với kết quả trên lâm sàng.

5.2. Phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO)

Gần đây (2001) WHO đưa ra cách phân loại bệnh quản lý theo mã số cho mỗi bệnh. Theo cách phân loại MDS được chia 8 thể (bảng 2.2); trong đó không có thể CMML như cách phân loại của FAB. Cách phân loại này giúp cho thầy thuốc tiên lượng và điều trị thuận lợi hơn.

Bảng 2.2. Phân loại MDS theo WHO (2001)

	Bệnh (Disease)	Đặc điểm tế bào máu	Đặc điểm tế bào tuỷ
1	Thiếu máu dai dẳng (Refractory Anemia = RA)	- Thiếu máu - Blast (-)	- Chỉ rối loạn hồng cầu - Tế bào blast < 5% - Nguyên HC sắt vòng < 15%
2	Thiếu máu + hồng cầu sắt vòng (Ringed Sideroblast) (RARS)	- Thiếu máu - Blast (-)	- Nguyên HC sắt vòng < 15% - Tế bào blast < 5% - Biến đổi dòng hồng cầu
3	Giảm tế bào + rối loạn đa dòng tế bào (Cytopenia + Multi - myelodysplastic Anemia = RCMD)	- Giảm tế bào (Pancytopenia) - Tế bào blast (±) - Thể Auer (-) - Monocyt < 1x10 ⁹ /l	- Rối loạn ≥ 10% tế bào dòng tuỷ - Tế bào blast < 10% - Tế bào sắt vòng < 15%
4	Giảm tế bào dai dẳng + rối loạn đa dòng + tế bào sắt vòng (RCMD-RS)	- Giảm tế bào (bi, tri, hoặc Pancytopenia) - Tế bào blast (±) - Thể Auer (-) - Monocyt < 1x10 ⁹ /l	- Rối loạn ≥ 10% tế bào dòng tuỷ - Tế bào sắt vòng ≥ 15% - Thể Auer (-) - Tế bào blast < 5%
5	Thiếu máu dai dẳng + có blast - 1 (RAEB-1)	- Giảm tế bào máu - Tế bào blast (±) - Thể Auer (-) - Monocyt < 1x10 ⁹ /l	- Rối loạn đơn hoặc đa dòng - Blast 5-9% - Thể Auer (±)
6	Thiếu máu dai dẳng + có blast - 2 (RAEB-2)	- Giảm tế bào - Blast ≤ 5% - Thể Auer (-) - Monocyt < 1x10 ⁹ /l	- Rối loạn đơn hoặc đa dòng - Blast 10 - 19% - Thể Auer (-)
7	Rối loạn sinh tuỷ không phân loại được. MDS-Unclassified (MDS-4)	- Giảm tế bào - Thể Auer (-) - Monocyt < 1x10 ⁹ /l	- Rối loạn 1 dòng tế bào tuỷ - Blast < 5% - Thể Auer (-)
8	MDS mất NST 5q (MDS-associated with isolated del (5q)).	- Thiếu máu - Tiểu cầu tăng - Blast < 5% - Thể Auer (-)	- Mẫu tiểu cầu nhân nhỏ - Blast < 5% - Thể Auer (-) - Del (5q)

6. CHẨN ĐOÁN

6.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định HCRLST chỉ có được sau khi nghiên cứu cẩn thận và đầy đủ tiêu bản máu ngoại vi, tủy xương và sinh thiết tủy, có hai tiêu chuẩn để chẩn đoán như sau:

– Giảm một hoặc hai hoặc ba dòng tế bào ở máu ngoại vi, kết hợp với một tủy xương giàu tế bào hoặc tế bào tủy bình thường.

– Rối loạn về hình thái xảy ra ở ít nhất một dòng tế bào, trong khi đó tăng tế bào non là bất thường có ý nghĩa lớn nhất.

Cần phải đánh giá mức độ của những rối loạn về hình thái: phải có ít nhất 10% tế bào của dòng đó có rối loạn về hình thái.

Chẩn đoán HCRLST nguyên phát là một chẩn đoán loại trừ.

– Loại trừ các bệnh máu có kèm theo tình trạng loạn sản tủy (dysplasia)

+ Lơ xê mi cấp nguyên phát có kèm theo rối loạn nặng về hình thái. Trước tiên phải loại trừ mọi dữ kiện hướng đến sự chuyển từ HCRLST thành LXM cấp. Tỷ lệ blast trong tủy là luôn luôn trên 30%. Những trường hợp này thường kháng với điều trị tấn công, tỷ lệ lui bệnh thấp.

+ Lơ xê mi cấp thể M6: vấn đề đặt ra là khi tỷ lệ erythroblast là rất cao trong tủy (từ 50% trở lên) thì cần phân biệt thể RAEB - t hay LXM cấp thể M6. Trong trường hợp này cần xác định chính xác tỷ lệ blast. Ví dụ tỷ lệ erythroblast là 80%, myeloblast là 12% trong tủy thì tỷ lệ blast so với 20% tế bào không thuộc dòng hồng cầu là 12/20 bằng 60%, vậy trường hợp này phải xếp là LXM cấp M6.

+ Hội chứng tăng sinh tủy: Đặc điểm chủ yếu của HCRLST là tình trạng loạn sản (dysplasia) và sinh máu không hiệu lực (ineffective hematopoiesis) với mật độ tế bào tủy bình thường (normocellulair) hoặc tăng (hypercellulair). Ngược lại hội chứng tăng sinh tủy (HCTST) hình ảnh tạo máu có hiệu lực với hình thái bình thường hoặc gần bình thường tủy rất giàu tế bào.

– Loại trừ các bệnh lý khác có kèm theo tình trạng rối loạn sinh tủy:

+ Nhiễm tia xạ, hoá chất.

+ Ngộ độc kim loại nặng.

+ Ngộ độc rượu

+ Bệnh ung thư, nhiễm HIV.

+ Thiếu vitamin B12, acid folic.

6.2. Một số thể đặc biệt của HCRLST

6.2.1. HCRLST thứ phát sau điều trị hoá chất, tia xạ

Bệnh nhân ở mọi lứa tuổi sau một thời gian điều trị bằng hoá chất tia xạ (thường sau 3-6 năm) sẽ có nguy cơ chuyển thành HCRLST hoặc LXM cấp. Nhóm alkylan là tác nhân gây HCRLST và LXM cấp cao hơn các nhóm khác.

- HCRLST thường dễ phát hiện do bệnh nhân đã được theo dõi từ trước.
- Về huyết học thường có giảm cả ba dòng tế bào ở máu ngoại vi, tủy xương nghèo tế bào, xơ hoá mạnh kết hợp với rối loạn nặng về hình thái cấu trúc của cả ba dòng.
- Về di truyền tế bào tỷ lệ tổn thương NST cũng cao hơn (> 80%) nhóm HCRLST nguyên phát. Hay gặp tổn thương trên NST số 5, 7.

6.2.2. Hội chứng rối loạn sinh tủy thể giảm tế bào tủy

- Thể này chiếm 10 - 15% trường hợp HCRLST nguyên phát.
- Thường gặp ở người cao tuổi.
- Về tế bào học cũng như thể điển hình, có giảm ba dòng máu ngoại vi nhưng tủy nghèo tế bào và một tiêu chuẩn rất quan trọng là có tình trạng rối loạn sinh máu thường là trên cả ba dòng tế bào.
- Sinh thiết tủy xương là bắt buộc để khẳng định tình trạng giảm sinh tủy: khi mật độ tế bào tủy là < 30% ở người < 60 tuổi, và < 20% ở người > 60 tuổi.
- Chẩn đoán phân biệt với suy tủy: dựa vào tình trạng rối loạn hình thái tế bào, đặc biệt là sự có mặt của mẫu tiểu cầu với hình thái bị rối loạn, ALIP, các đảo hồng cầu và xơ trên tiêu bản sinh thiết. Nếu có tổn thương về nhiễm sắc thể thì rất có giá trị.

6.2.3. Hội chứng rối loạn sinh tủy thể xơ tủy

Hầu hết các trường hợp HCRLST nguyên phát đều có hiện tượng xơ hoá tủy ở mức độ vừa và nhẹ. Tuy nhiên, có khoảng 11-15% trường hợp có xơ hoá mạnh. Thể này thường có đặc điểm: giảm ba dòng tế bào ở máu ngoại vi (pancytopenia) hiếm khi có gan lách to, loạn sản 3 dòng, tăng tế bào tủy xương kèm theo có xơ phát triển mạnh có tăng sinh mẫu tiểu cầu đặc biệt là hình thái mẫu tiểu cầu nhỏ nhân thiếu thùy.

Chẩn đoán phân biệt với những bệnh lý khác có kèm theo xơ hoá tủy: hội chứng tăng sinh tủy, LXM cấp thể M7... những bệnh lý này thường có đặc điểm: lách rất to, có hồng cầu non và bạch cầu non ra máu (leukoerythroblastosis), sinh máu ngoài tủy (extramedullary hematopoiesis), tăng sinh ba dòng tế bào mà không kèm theo loạn sản.

6.2.4. Hội chứng rối loạn sinh tuỷ sớm

Đó là các trường hợp: hồng cầu to (macrocytose) dai dẳng không kèm theo thiếu máu, tăng monocyt hoặc hiện tượng loạn sản, chỉ thấy ở một dòng tế bào ở mức độ nhẹ... Trường hợp này phải áp dụng các nghiên cứu về di truyền, di truyền phân tử để phát hiện bất thường có tính chất clon. Trong nhiều trường hợp cần phải có thời gian theo dõi để có thêm triệu chứng, giúp cho chẩn đoán.

7. TIẾN TRIỂN VÀ TIÊN LƯỢNG

7.1. Tiến triển

- Tiến triển là mạn tính tất yếu dẫn đến tử vong do chuyển thành LXM cấp hoặc do nhiễm khuẩn, chảy máu, biến chứng của giảm tế bào máu hoặc ứ sắt là các biến chứng do truyền máu nhiều lần.

- Theo phân loại FAB nhóm RA và RARS có đời sống trung bình là 3 năm với tỷ lệ chuyển LXM cấp < 15%, nhóm RAEB và CMML là 12 tháng và nhóm RAEB-t là 6 tháng với tỷ lệ chuyển thành LXM cấp là rất cao.

7.2. Các yếu tố tiên lượng trong HCRLST

- Các thể theo phân loại FAB
- Mức độ giảm tế bào ở giai đoạn chẩn đoán.
- Tăng monocyt trong CMML.
- Tỷ lệ blast ở máu và tuỷ
- Bất thường về NST
- Sự có mặt của ALIP
- Nuôi cấy tuỷ

Dưới đây là cách tính điểm tiên lượng của Bournemouth. Mỗi một tiêu chuẩn cho 1 điểm:

- Hb < 100 g/l
- Bạch cầu trung tính < 2,5 G/l hoặc > 15 G/l.
- Tiểu cầu < 100 G/l
- Blast tuỷ < 5%

Score từ 0-4. Người ta chia 3 nhóm tiên lượng: Nhóm A = score 0-1 đời sống là 62 tháng; Nhóm B = score 2-3 có đời sống 22 tháng và nhóm C = score 3-4 có đời sống 8,5 tháng. Trong nhóm B đời sống của nhóm ALIP (-) là 34 tháng và ALIP (+) là 16 tháng.

8. ĐIỀU TRỊ

8.1. Điều trị triệu chứng

- Truyền khối hồng cầu chỉ đặt ra khi thiếu máu không thích nghi. Cần hạn chế tối đa nguy cơ lâu dài là các tai biến của truyền máu nhiều lần và ứ sắt.

– Truyền tiểu cầu chỉ có chỉ định khi có chảy máu hoặc dự phòng chảy máu khi làm thủ thuật ngoại khoa. Cũng có nhiều nguy cơ do truyền máu nhiều lần.

– Điều trị biến chứng nhiễm khuẩn: cần phải dùng kháng sinh sớm, phổ rộng cho tất cả hội chứng sốt.

8.2. Một số phương pháp điều trị đã dùng

8.2.1. Pyridoxin

- Thường dùng cho thể thiếu máu RARS.
- Liều 150 - 200mg/ngày dùng trong 3 tháng.
- Tỷ lệ đáp ứng 1-2%.

8.2.2. Hormon

- Cocticoïd: thường không có hiệu quả
- Andozen: kết quả hạn chế

8.2.3. Hoá trị liệu tăng cường

- Chỉ định cho nhóm RAEB, RAEB-t và CMML
- Thường dùng cytosin - arabinosid và anthracyclin.
- Tỷ lệ đáp ứng tùy tác giả từ 15 - 51%, thời gian lui bệnh trung bình 6-8 tháng một số đạt 36 tháng.
- Dưới 50 tuổi thường đáp ứng tốt hơn.

8.2.4. Ghép tủy đồng loài

– Chỉ định hạn chế vì thường là bệnh nhân lớn tuổi và cần có người cho HLA tương đồng.

– Chỉ định với bệnh nhân trẻ tuổi và có tiên lượng xấu.. Kết quả ban đầu là đáng khích lệ vì có khả năng loại trừ clon không bình thường. Biến chứng của ghép đồng loài.

8.2.5. Tác nhân biệt hoá

- Aracytin liều thấp: 5-10mg/m², tiêm dưới da cứ 12 giờ/1 lần trong 2-3 tuần.
- Acid retinoique: 20mg/ngày trong 3 tuần. Đáp ứng một phần trong thời gian ngắn ở 20-30% trường hợp.
- 1.2.3 dehydro VTM D3, interferon còn đang trong thử nghiệm.
- Phối hợp các tác nhân biệt hoá.

8.2.6. Các yếu tố tăng trưởng: được đưa vào với hy vọng điều chỉnh sự giảm tế bào, kích thích lại những clon bị ức chế. Đó là GM-CSF, G-CSF, erythropoietin, IL3.

8.2.7. Thuốc hoá chất đường uống: 6MP, hydrea, etoposid thường dùng trong thể CMML.

8.3. Chiến lược điều trị HCRLST: còn rất khó.

Cần có sự cân nhắc kỹ trước khi quyết định một phương pháp điều trị.

– Tuổi cao, lâm sàng và xét nghiệm ổn định, tiến triển mạn tính chỉ cần theo dõi đơn thuần, điều trị triệu chứng khi cần thiết.

– Tuổi trẻ, có nhiều yếu tố tiên lượng xấu, lâm sàng tiến triển, phải truyền máu nhiều lần, hay bị nhiễm khuẩn bắt buộc phải điều trị mạnh hơn.

Bảng 2.3. Liệt kê những rối loạn hình thái tế bào ở máu ngoại vi và tủy xương của bệnh nhân bị hội chứng rối loạn sinh tủy (Checklist of morphological features of MDS)

<p>Rối loạn sinh dòng hồng cầu (Dyserythropoiesis)</p>	<p>* Tủy xương (bone Marrow):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nhiều nhân nhỏ (multinuclearly) - Nhân vụn (nuclear fragments) - Nguyên hồng cầu khổng lồ (megaloblastoid changes) - Bất thường về bào tương (cytoplasmic abnormalities) - Nguyên hồng cầu sắt vòng (ringed sideroblasts) - Tăng sinh hồng cầu (increased erythroblasts) <p>* Máu ngoại vi (peripheral blood):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hồng cầu nhiều hình thái (poikilocytosis) - Hồng cầu to nhỏ (anisocytosis) - Hồng cầu có chấm ưa base (basophilic stippling) - Hồng cầu có nhân ra máu ngoại vi (nucleated red blood cells)
<p>Rối loạn sinh dòng bạch cầu hạt (Dysgranulopoiesis)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Bất thường về nhân (nuclear abnormalities including) + Giảm đoạn (hypolobulation) + Mấu nhân (nuclear sticks) + Nhân dạng vòng (ring - shaped nuclei) - Giảm hạt (hypogranulation)
<p>Rối loạn sinh dòng mẫu tiểu cầu (Sismegakaryopoiesis)</p>	<p>* Tủy xương (bone Marrow)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mẫu TC có kích thước nhỏ (micromegakaryocytes) - Mẫu TC có 1 nhân lớn (large mononuclear forms) - Mẫu TC có nhiều nhân nhỏ (multiple small nuclei) - Giảm sinh mẫu TC (reduced numbers) <p>* Máu ngoại vi (peripheral blood)</p> <ul style="list-style-type: none"> - TC khổng lồ (large platelets).

LƠ-XÊ-MI CẤP

Lơ-xê-mi cấp (LXMc) không phải là một bệnh đơn thuần mà là một nhóm bệnh đặc trưng bởi sự tăng sinh và tích lũy trong tủy xương và ở máu ngoại vi của những tế bào tạo máu chưa trưởng thành, ác tính (non - ác tính). Những tế bào này sẽ dần dần thay thế và ức chế quá trình trưởng thành và phát triển của các dòng tế bào bình thường trong tủy xương.

Bệnh LXMc đã được ghi nhận lần đầu tiên từ năm 1827 khi Velpeau thông báo bệnh nhân đầu tiên. Đến năm 1845, Bennett đã đặt tên cho bệnh LXMc là leucocythemia (tăng bạch cầu). Sau đó, Virchow gọi bệnh này là bệnh white blood (máu trắng). Và cuối cùng chính ông đặt cho bệnh này một cái tên mà đến bây giờ vẫn đang được sử dụng, đó là leukemia (tiếng Hy Lạp nghĩa là máu trắng). Năm 1887, phải nhờ có phát minh nhuộm tiêu bản máu của Ehrlich thì mới có thể phân biệt được những dạng khác nhau của dòng bạch cầu. Cụm từ LXMc (acute leukemia) đã được Ebstein sử dụng lần đầu tiên vào năm 1889 để mô tả tình trạng bệnh tiến triển cấp tính và không đáp ứng với những phương pháp điều trị hiện có vào thời kỳ đó. Tới năm 1900 thì các cụm từ dòng tủy và dòng lympho đã bắt đầu được sử dụng để phân loại LXMc.

1. NGUYÊN NHÂN

Tỷ lệ mắc bệnh LXMc ở Việt Nam vẫn chưa được xác định. Theo các thông kê tại Bệnh viện Bạch Mai thì bệnh LXMc chiếm 21% các bệnh máu vào thời kỳ 1979-1984. Thời kỳ 1997 – 1999, theo Trần Thị Minh Hương & cs, tại Viện Huyết học và Truyền máu, bệnh LXMc là bệnh gặp nhiều nhất trong số các bệnh về máu với tỷ lệ 38,5%, trong đó LXMc dòng lympho chiếm tỷ lệ 17,3%. Tại Mỹ, LXMc dòng tủy chiếm tỷ lệ khoảng 1,2% các bệnh ung thư. Tỷ lệ này tăng cùng với tuổi và tương đối ổn định từ những năm 1960. Theo Đỗ Trung Phấn và cs, đối với nhóm bệnh nhân LXMc dòng lympho, nam giới gặp nhiều hơn nữ giới với tỷ lệ chênh lệch khá rõ nét là 1,9/1, còn nhóm LXMc dòng tủy, tỷ lệ này là 1/1. Vẫn theo nghiên cứu này, tuổi trung bình của nhóm LXMc dòng lympho là 30,98 trong đó 60,8% là dưới 30 tuổi, tuổi trung bình của các bệnh nhân LXMc dòng tủy là 44,3.

Hiện nay, nguyên nhân gây bệnh LXMc vẫn chưa được xác định một cách chính xác. Yếu tố di truyền, thuốc, yếu tố môi trường, virus được đề cập đến như là những yếu tố nguy cơ gây bệnh.

1.1. Yếu tố di truyền

– Yếu tố gia đình: Có rất nhiều thông báo về tình trạng mắc bệnh LXMc ở các thành viên trong một gia đình. Khả năng mắc bệnh tăng gấp 3 lần ở những đứa con có bố hoặc mẹ mắc bệnh LXMc. Trong hai trẻ sinh đôi cùng trứng, nếu một trẻ mắc bệnh thì khả năng mắc bệnh của trẻ thứ hai là 25%, thường xảy ra dưới 2 tuổi, liên tiếp trong cùng một năm và thường cùng một loại LXMc. Khả năng mắc bệnh LXMc ở những trẻ do các bà mẹ lớn tuổi sinh ra cũng cao hơn so với bình thường.

- Bệnh di truyền: Tỷ lệ mắc bệnh LXMc trong nhóm các bệnh di truyền như Down, Klinefelter, Fanconi... cao hơn so với nhóm không có các bệnh di truyền. Tỷ lệ mắc bệnh LXMc của quần thể bệnh nhân Down cao gấp 10 lần so với quần thể không mắc HC Down. Trong số các trẻ em LXMc, số các trẻ có hội chứng Down cao gấp 20 lần so với nhóm khác. Theo một số tác giả, thì sự phát triển của bệnh LXMc ở những người mắc bệnh lý di truyền là cả một quá trình gồm nhiều giai đoạn. Những biến loạn gen làm cho các NST trở nên kém bền vững và dễ dẫn đến những biến loạn thứ phát.

1.2. Yếu tố môi trường

Sự tiếp xúc với tia xạ ion hóa và một số chất hoá học cũng liên quan đến sự phát triển của bệnh LXMc.

- Tia xạ: Tỷ lệ mắc bệnh LXMc trong nhóm những nạn nhân sống sót sau vụ nổ bom hạt nhân tại Hiroshima và Nagasaki cao gấp 20 lần so với nhóm chứng. Thời gian tiềm tàng từ lúc xảy ra vụ nổ bom đến khi xuất hiện bệnh là từ 5 đến 21 năm mà đỉnh điểm là khoảng năm thứ 6-7. Nguy cơ phát triển bệnh liên quan chặt chẽ với tuổi của người bệnh lúc vụ nổ xảy ra (cao nhất ở người <10 và >50) và cường độ tiếp xúc. Tiếp xúc với cường độ trung bình cũng có liên quan đến sự phát triển của bệnh. Nhóm những trẻ em sống gần những nhà máy điện nguyên tử có tỷ lệ mắc bệnh LXMc cao hơn so với các nhóm trẻ khác. Qua một số công trình nghiên cứu, các tác giả cũng nhận thấy rằng việc sử dụng tia xạ trong điều trị một số bệnh lành tính như viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, u tuyến giáp... cũng có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện bệnh LXMc.

- Các chất hoá học: Việc sử dụng thường xuyên các chất hóa học như benzen, thorotrast,.. thuốc trừ sâu, thuốc điều trị ung thư.. làm cho nguy cơ xuất hiện LXMc tăng cao. Tỷ lệ mắc bệnh LXMc của công nhân các ngành như cao su, thuốc da thường xuyên tiếp xúc với benzen cao hơn hẳn so với công nhân các ngành khác. Trong các thuốc chống ung thư thì các thuốc thuộc nhóm ankyran, nitrosourea, procarbazin là những thuốc có khả năng gây LXMc thứ phát cao. Việc kết hợp điều trị hoá chất với điều trị tia xạ làm cho nguy cơ mắc bệnh LXMc tăng cao một cách rõ rệt. Trong điều trị bệnh Hodgkin, nguy cơ tích lũy mắc bệnh LXMc tính từ lúc bắt đầu điều trị hoá chất tăng lên một cách đều đặn hàng năm và đạt đến tỷ lệ 13% vào năm thứ 7. Hiện nay, LXMc liên quan đến điều trị hoá chất chiếm 10-15% tổng số LXMc. Bệnh LXMc thứ phát liên quan đến điều trị HC thường đi sau một tình trạng rối loạn sinh tủy và có những biểu hiện lâm sàng cũng như tiên lượng khác với LXMc nguyên phát.

1.3. Virus

Cho đến nay thì các nhà huyết học trên thế giới chưa tìm ra được một bằng chứng nào xác nhận mối liên quan trực tiếp giữa bệnh LXMc và virus. Một số công trình nghiên cứu thực nghiệm đã có thể gây ra bệnh LXMc trên động vật bằng virus RNA thuộc nhóm retrovirus. Tuy nhiên hiện nay cũng đã có những bằng chứng xác nhận mối liên quan gián tiếp giữa LXMc và virus: giữa HTLV1 (human T cell leukemia virus 1) và bệnh lơ-xê-mi/u lympho tế bào T, giữa virus Epstein-Barr và LXMc thể L3 hoặc u lympho Burkitt.

Cuối cùng là những bệnh LXMc xuất hiện sau các bệnh máu ác tính khác như hội chứng tăng sinh tủy ác tính, đa u tủy xương và Waldenstrom, suy tủy xương vô căn.

2. CƠ CHẾ SINH BỆNH HỌC

Cơ chế sinh bệnh của bệnh LXMc hiện nay vẫn chưa được xác định rõ. Đa số các tác giả trên thế giới đều cho rằng sinh bệnh học của LXMc gắn liền với những biến loạn nhiễm sắc thể kiểu biến đoạn hoặc chuyển đoạn. Các biến loạn nhiễm sắc thể này dẫn đến rối loạn trong quá trình tổng hợp các prôtêin tham gia vào quá trình phát triển và trưởng thành của các tế bào tạo máu, dẫn đến ức chế các quá trình này và gây ra bệnh. Nguyên nhân xa xa của những biến loạn này chính là các yếu tố nguy cơ mà đã được đề cập đến trong phần trên.

3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

3.1. Triệu chứng cơ năng

Bệnh nhân có thể biểu hiện các triệu chứng cơ năng như: mệt mỏi, hoa mắt chóng mặt, chán ăn, đau các xương dài, ức, sườn (25%), đau xương khớp nhất là các khớp lớn, sốt, giảm cân, toàn thân suy sụp.

3.2. Triệu chứng thực thể

Các triệu chứng của bệnh LXMc thường không đặc hiệu và thể hiện mối liên quan với quá trình giảm sinh của các dòng tế bào tạo máu do sự tăng sinh của các tế bào lơ-xê-mi và sự xâm nhiễm của các tế bào lơ-xê-mi vào các cơ quan.

Các hội chứng lâm sàng: thiếu máu (dòng hồng cầu), xuất huyết (dòng tiểu cầu) và nhiễm trùng (dòng bạch cầu), hội chứng u hay thâm nhiễm: phì đại lợi, gan to, lách to, hạch to, u trung thất, những tổn thương da, những dấu hiệu thần kinh khu trú như liệt mặt, sụp mí mắt, những dấu hiệu của tăng áp lực nội sọ như đau đầu, nôn, tê đầu chi...

Trong LXMc dòng tủy, các hội chứng do sự giảm sinh các dòng tế bào tạo máu thường trầm trọng hơn và thường gặp hơn còn trong LXMc dòng lympho thì thường gặp hội chứng thâm nhiễm hơn. Các biểu hiện lâm sàng của LXMc dòng lympho thường rầm rộ hơn, điển hình hơn so với các bệnh nhân LXMc dòng tủy.

Bảng 2.4. So sánh biểu hiện lâm sàng giữa LXMc dòng tủy và LXMc dòng lympho (theo Đỗ Trung Phấn & cs)

	LXMc dòng lympho	LXMc dòng tủy
Hội chứng thiếu máu	87,2%	97,3%
Hội chứng thâm nhiễm	75,2%	15,1%
Hội chứng xuất huyết	37,6%	26%
Hội chứng nhiễm trùng	48,8%	34,2%
Có ≥ 3 hội chứng	64,7%	19,2%
Có 4 hội chứng	26,5%	1,4%

Ngoài ra, hội chứng thâm nhiễm cũng hay gặp trong thể LXMc dòng mono và các thể khác của LXMc dòng tủy với số lượng bạch cầu cao. LXMc dòng tủy thể M3 thường có hội chứng xuất huyết nặng hơn các thể khác. Trong LXMc dòng lympho, 85% các trường hợp có u trung thất, tràn dịch màng phổi, màng tim là LXMc dòng lympho T. Sốt kéo dài kèm hay không kèm hội chứng nhiễm trùng gặp ở khoảng 10% số bệnh nhân. Bệnh nhân LXMc thường thể hiện tình trạng nhiễm trùng miệng, thực quản, hậu môn và xung quanh hậu môn, đường hô hấp trên, phổi.

Theo một số các tác giả, khi một bệnh nhân đến khám với các triệu chứng thiếu máu, sốt, gan và/hoặc lách và/hoặc hạch to, chúng ta có thể định hướng chẩn đoán lâm sàng là leukemia cấp và là leukemia cấp dòng lympho. Chẩn đoán của chúng ta sẽ tăng thêm phần chắc chắn nếu đây là một bệnh nhân nam và tuổi trẻ <30, thiếu máu, sốt, gan+lách+hạch to.

4. XÉT NGHIỆM VÀ CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH

4.1. Huyết đồ: Đa số các bệnh nhân thể hiện một tình trạng giảm 3 dòng máu ngoại vi và xuất hiện bạch cầu non trong công thức bạch cầu. Các chỉ số hồng cầu máu ngoại vi thể hiện thiếu máu bình sắc hồng cầu bình thường không hồi phục. Số lượng bạch cầu có thể từ dưới 1G/l cho đến trên 200G/l. Đa số bệnh nhân có số lượng bạch cầu trong khoảng từ 5-30G/l. Theo một thống kê của các tác giả Tây Đức về bệnh LXMc dòng lympho thì số lượng bạch cầu cao trong 59%, bình thường trong 14% và giảm trong 27% các trường hợp, cá biệt có trường hợp số lượng bạch cầu lên trên 500G/l và trên 90% bệnh nhân có bạch cầu non trong công thức bạch cầu; số lượng tiểu cầu <25G/l gặp trong 30% các trường hợp.

Bảng 2.5. Một số đặc điểm cận lâm sàng LXMc dòng tủy và LXMc dòng lympho (theo Đỗ Trung Phấn & cs)

	LXMc dòng lympho	LXMc dòng tủy
Số lượng hồng cầu (T/l)	2,71	2,069
Lượng hemoglobin (g/l)	78,29	63,33
Số lượng bạch cầu (G/l)	54,06	33,19
Số lượng tiểu cầu (G/l)	67,08	45,04

4.2. Tủy đồ: Gai chậu sau trên là vị trí thích hợp nhất để lấy tủy làm xét nghiệm. Tuy nhiên trong các trường hợp ví dụ như trước đó đã điều trị tia xạ vùng xương chậu, vùng dự định chọc tủy có biểu hiện nhiễm trùng, gai chậu sau trên khó xác định, phụ nữ có thai... thì xương ức là vị trí lý tưởng được chọn để làm xét nghiệm tủy đồ. Dịch tủy lấy ra sẽ được sử dụng trong bốn phương pháp xét nghiệm khác nhau: hình thái tế bào học, hoá học tế bào, miễn dịch tế bào và di truyền tế bào và có thể nhuộm Prussian để đánh giá tình trạng dự trữ sắt.

Tủy đồ của bệnh nhân LXMc thường cho thấy một tình trạng tủy giàu tế bào. Tuy nhiên trong những trường hợp LXMc thứ phát, tủy thường nghèo tế bào hoặc có mật độ bình thường. Các dòng tế bào tạo máu bình thường trong tủy bị thay thế

bởi những tế bào lơ-xê-mi. Theo tiêu chuẩn chẩn đoán năm 1986 của FAB, các tế bào non ác tính phải chiếm tỷ lệ $\geq 30\%$ các tế bào có nhân trong tủy thì chẩn đoán xác định LXMc. Năm 2001, Tổ chức Y tế thế giới đã đưa ra tiêu chuẩn mới để chẩn đoán xác định LXMc với quy định tỷ lệ tế bào non ác tính $\geq 20\%$ các tế bào có nhân trong tủy. Khi phân tích tiêu bản tủy đồ, có thể quan sát thấy sự trưởng thành không bình thường của các tế bào dòng tủy còn lại, thể Auer trong bào tương của các tế bào LXM. Thể Auer có thể gặp trong khoảng 50% các trường hợp LXMc dòng tủy, đặc biệt các thể M1 và M2.

4.3. Sinh thiết tủy: Chỉ định trong các trường hợp không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định LXMc do tủy nghèo tế bào. Sinh thiết tủy sẽ cho biết chính xác mật độ tế bào tạo máu trong tủy, có hay không có tình trạng xâm lấn tủy của các tế bào LXM, tình trạng xơ, và tình trạng dòng mấu tiểu cầu.

4.4. Hoá học tế bào: Nhuộm hoá học tế bào các tiêu bản tủy cho phép chẩn đoán phân loại LXMc. Bốn phương pháp nhuộm hóa học tế bào hiện đang được sử dụng: periodic acid-Schiff (PAS), Sudan đen, peroxidase và esterase (đặc hiệu và không đặc hiệu). Các tế bào non của dòng bạch cầu hạt, dòng mono thường âm tính đối với PAS trong khi đó tất cả các tế bào non của dòng lympho dương tính mạnh dưới dạng hạt tạo thành những vòng tròn đồng tâm một cách đặc trưng. Tế bào tiền tủy bào P (promyelocyte) cũng dương tính với PAS nhưng lan tỏa nhạt. Các tế bào thuộc dòng hồng cầu cũng cho phản ứng dương tính với PAS ở dạng hạt nhưng lan tỏa. Như vậy PAS được sử dụng để phân biệt giữa LXMc dòng lympho và dòng không phải lympho.

Đối với peroxidase: các tế bào non của dòng bạch cầu hạt cho phản ứng dương tính trong khi đó dòng hồng cầu, mono, mấu tiểu cầu và lympho cho phản ứng âm tính. Nhuộm sudan đen cũng cho kết quả tương tự nhưng sudan thường cho phản ứng dương tính mạnh hơn so với peroxidase do vậy phương pháp này có thể giúp chúng ta chẩn đoán phân loại trong một số trường hợp mà peroxidase dương tính yếu.

Phương pháp esterase không đặc hiệu được sử dụng trong chẩn đoán LXMc dòng mono vì các tế bào thuộc dòng mono cho phản ứng dương tính mạnh và bị ức chế bởi sodium fluorid.

4.5. Miễn dịch tế bào: Đây là phương pháp sử dụng kháng thể đơn dòng để phát hiện những dấu ấn trên bề mặt tế bào. Phương pháp này rất có giá trị để chẩn đoán phân loại, đặc biệt trong những trường hợp tế bào lơ-xê-mi là những tế bào non rất kém biệt hoá đều cho phản ứng âm tính hoặc dương tính yếu đối với các phương pháp nhuộm hoá học tế bào (15%). Các tế bào lơ-xê-mi thuộc dòng tủy sẽ phản ứng dương tính với các kháng nguyên CD33 hoặc CD14. Các tế bào thuộc dòng lympho B dương tính với CD19, CD20, CD10, HLA-DR, TdT; dòng T dương tính với CD2, CD3, CD5, CD7, CD4, CD8, CD10, TdT (terminal deoxynucleotidyl transferase). CD10 được gọi là kháng nguyên chung của dòng lympho. Đôi khi chúng ta có thể gặp những tế bào lơ-xê-mi dòng tủy mang những kháng nguyên của dòng lympho như CD2 hoặc CD19.

Bảng 2.6. Phân loại LXMc bằng phương pháp miễn dịch tại VHHTMTU
(theo Đỗ Trung Phần và cs)

Thể bệnh	Tỷ lệ (%)
1. Leukemia cấp dòng tủy CD33+	54,3
2. Leukemia cấp dòng lympho CD19+, CD7+	27,8
- ALL tế bào B	72,9
+ B sớm CD10+, CD19+, CD34	14,3
+ Tiền B CD10-, CD19+, CD34-	45,1
+ B chín CD10-, CD19+, CD20+	40,3
- ALL tế bào T	27,1
+ Tiền T CD7+, CD19-, CD34	73,9
+ T chín CD7+, CD3+, CD19-	26,1
3. Leukemia cấp thể lai	6,2
- Lai tủy – lympho tế bào B	63,2
- Lai tủy – lympho tế bào T	36,8
4. Leukemia tế bào gốc tạo máu CD34+	7,8
5. Leukemia tế bào không xác định: tất cả các dấu ấn đều (-)	3,9

4.6. Di truyền tế bào: Những bất thường nhiễm sắc thể là rất hay gặp trong bệnh LXMc: chuyển đoạn 15 và 17, 8 và 21, 9 và 22, đảo ngược NST 16, mất một NST số 7.... Những bất thường NST này có một số giá trị nhất định trong tiên lượng bệnh. Tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa xác định được những bất thường đặc hiệu có thể giúp ích trong chẩn đoán phân loại LXMc. Hiện nay, phương pháp sinh học phân tử đã được sử dụng rộng rãi trên thế giới nhằm tiếp tục xác định những biến loạn di truyền ở mức độ phân tử giúp cho chẩn đoán và tiên lượng bệnh.

Bảng 2.7. Tỷ lệ của các bất thường nhiễm sắc thể gặp tại VHHTMTU
(theo Đỗ Trung Phần và cs)

Kiểu bất thường	Số BN	Tỷ lệ %
1. Bất thường số lượng	14/53	26,4
- Đa bội	11/14	78,6
- Thiếu bội	3/14	21,4
2. Bất thường cấu trúc	25/53	47,2
3. NST bất thường		
- NST giới	5/53	9,4
- + 21	2/53	2,7
- Ph1	18/53	34,0
- 14q	4/53	7,5

- Các xét nghiệm đông và cầm máu: thường có rối loạn đông máu trong LXMc thể M3: đông máu rải rác trong lòng mạch, tiêu sợi huyết hoặc chỉ đơn thuần là giảm tỷ lệ prothrombin.

- Sinh hoá: acid uric cao trong khoảng 60-70% trường hợp, LDH tăng, các rối loạn nước và điện giải...

5. PHÂN LOẠI LƠ-XÊ-MI CẤP

5.1. LXM cấp dòng lympho

Hiện nay có hai cách phân loại: theo hình thái tế bào và theo miễn dịch tế bào.

- Phân loại theo hình thái:

L1: các tế bào bạch cầu non có kích thước đồng đều

L2 : tế bào to nhỏ khôn

L3 : đa số là tế bào lớn có không bào (thể Burkitt)

- Phân loại theo miễn dịch:

Thể LXMc	%	Hình thái	Miễn dịch
Dòng lympho B:			
B sớm (early B)	11	L1, L2	HLA-DR, TdT, CD19
B chung (common B)	51	L1, L2	HLA-DR, TdT, CD19, CD10 (CALLA) HLA-DR, TdT, CD19, Ig trong bào tương
Tiền B (Pre - B)	10	L1, L2	HLA-DR, TdT, CD19, Ig trên bề mặt tế bào
B chín (Mature B)	3	L3	
Dòng lympho T:			
Tiền T (Pre - T)	7	L1, L2	TdT, CD3, CD7
T chín (Mature T)	17	L1, L2	TdT, CD3, CD7, CD1a/2

5.2. LXMc dòng tủy: Xem bảng 2.8

6. ĐIỀU TRỊ

Mục đích của điều trị LXMc là tạo ra và duy trì tình trạng lui bệnh hoàn toàn. Theo định nghĩa của Viện Ung thư Quốc gia Mỹ, lui bệnh hoàn toàn (LBHT) có các tiêu chuẩn sau: số lượng bạch cầu trung tính >1,5G/l, số lượng tiểu cầu >100G/l, tủy có mật độ tế bào gần bình thường và tỷ lệ bạch cầu non trong tủy <5% đồng thời các dòng tế bào trong tủy phát triển và trưởng thành một cách bình thường.

Quy trình điều trị LXMc thường được phân chia thành hai giai đoạn lớn: giai đoạn điều trị tấn công (để có LBHT) và giai đoạn điều trị sau LBHT (để kéo dài đến mức tối đa có thể thời gian LBHT). Giai đoạn thứ hai bao gồm điều trị duy trì, củng cố và tái tấn công.

Bảng 2.8. Phân loại LXMc dòng tủy

Thể LXMc	Tỷ lệ %	Hình thái	Hoá học tế bào			Miễn dịch	Di truyền
			Pero./ Sudan	PAS	Esterase KĐH		
M0 - LXMc tế bào non chưa biệt hoá	2-3	Tế bào non dòng tủy chưa biệt hoá không có hạt đặc hiệu, phản ứng (+) với PO <3% .	<3% (±)	(-)	(-)	CD13,33,34	
M1 - LXMc nguyên tủy bào kém biệt hoá	20	Hạt đặc hiệu, thể Auer xuất hiện trên một số tế bào non, PO (+) >10%-20% .	3-10% (+)	(-)	(-)	CD13,33, HLA-DR	
M2 - LXMc nguyên tủy bào	25-30	Hạt đặc hiệu, thể Auer có trên hầu hết các bạch cầu non, PO (+) >10% - 20% .	(+++)	(-)	(-)	CD 13,33, HLA-DR	T(8;21)
M3 - LXMc tiền tủy bào	8-15	- Tiền tủy bào tăng hạt đặc hiệu và thể Auer - Biến thể: tiền tủy bào ít hạt đặc hiệu hạt rất nhỏ, có nhân hình gương (đối xứng).	(+++)	(-)	(-)	CD 13,15,33	T(15;17)
M4 - LXMc tủy - mono	20-25	Tập hợp của dòng tủy và mono. Tỷ lệ nguyên bào mono và tiền mono chiếm >20%. Biến thể: M4Eo: tăng các tế bào bất thường thuộc dòng BC ưa acid .	(+/-)	(-)	(+) Ức chế bởi sodium fluoride	CD11b,13,14,15,33 HLA-DR	M4Eo: inv (16)
M5 - LXMc dòng mono	20-25	M5a: nguyên bào mono kém biệt hoá. M5b: nguyên bào mono biệt hoá. Các tế bào thuộc dòng mono chiếm >80% các tế bào trong tủy.	(-)	(-)	(+) Ức chế bởi sodium fluoride	CD 11b, 13, 14,15,33, HLA-DR	
M6 - LXMc dòng hồng cầu	5	Các tế bào thuộc dòng HC chiếm >50% Nguyên tủy bào >30% TB thuộc dòng hạt	(+/-)	(+)	(-)	CD 33, HLA-DR, CD35	
M7 - LXMc dòng mẫu TC	1-2	Nguyên mẫu TC >30%	(-)	(-)	(-)	CD 33,41,61	

6.1. Điều trị LXMc dòng tủy

- **Điều trị tấn công:** Điều trị tấn công dựa trên nguyên tắc phối hợp các thuốc mà có tác dụng tốt đối với LXMc khi các thuốc này được sử dụng riêng rẽ. Hai nhóm thuốc đang được sử dụng nhiều nhất hiện nay: arabinosylcytosin (ara-C) và anthracyclin. ARA-C, khi được dùng với liều $200\text{mg}/\text{m}^2$ da/ngày trong 5 ngày, có thể cho kết quả LBHT khoảng 40%, thời gian LBHT khoảng 1 năm và có khoảng 10% trong số này có thời gian LBHT là 8 - 10 năm. Daunorubicin (một thành viên của nhóm anthracyclin) với liều trung bình $60\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày trong 3 - 7 ngày cho kết quả LBHT tương tự như ara - C. Các thuốc trên thường gây các tác dụng phụ như suy tủy, rụng tóc, rối loạn tiêu hoá, nôn, chán ăn và bệnh cơ tim đối với anthracyclin. Phác đồ chuẩn phối hợp hai thuốc trên là 3+7: daunorubicin $45 - 60\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày trong 3 ngày (1→3) và ara-C $100-200\text{mg}/\text{m}^2$ /ngày trong 7 ngày (1→7). Một tuần sau khi ngừng thuốc, bệnh nhân sẽ được làm xét nghiệm tủy đồ, nếu trong tủy vẫn còn >10% bạch cầu non thì bệnh nhân sẽ được điều trị đợt thứ hai tương tự. Với phác đồ điều trị trên, tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn có thể đạt được tới 70%, thời gian LBHT khoảng 1 - 1,5 năm và có khoảng 15-20% duy trì LBHT trong khoảng 5 - 7 năm. Khoảng một nửa số bệnh nhân không đạt được LBHT chết trong giai đoạn suy tủy sau điều trị vì các biến chứng nhiễm trùng và xuất huyết. Một số phác đồ khác cũng đã được sử dụng trên thế giới: TAD (thioguanine - araC - daunorubicin), EAD (etoposide - araC - daunorubicine), ara - C liều cao $2 - 3\text{g}/\text{m}^2$ trong 2 - 3 ngày.

- **Đôi với LXMc dòng tủy thể M3:** ATRA (all trans retinoic acide), một dẫn chất của vitamin A hiện đang được sử dụng để điều trị LXMc thể M3 (APL). ATRA được sử dụng lần đầu tiên vào năm 1986 và hiện nay trở thành lựa chọn hàng đầu trong điều trị APL. Theo các nghiên cứu, thuốc này có tác dụng làm cho các tế bào tiền tủy bào tiếp tục quá trình biệt hoá và chết theo chương trình bình thường. Phác đồ điều trị phối hợp ATRA và đa hoá trị liệu là phác đồ chuẩn hiện nay trong điều trị APL. ATRA kết hợp với đa hoá trị liệu có thể mang lại kết quả khả quan với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn 90%-95% và khả năng lui bệnh kéo dài hay có thể nói cách khác là khỏi bệnh 70%-75%. Tác dụng không mong muốn nguy hiểm nhất của ATRA là hội chứng retinoic acid. Một loại dược chất thứ hai cũng rất có hiệu quả trong điều trị APL là arsenic triosid. Arsenic triosid đã được sử dụng từ trên 500 năm trước đây trong y học cổ truyền Trung Quốc. Vào những năm đầu của thập kỷ 70 của thế kỷ 20, một nhóm các nhà khoa học của Trường Đại học Y khoa Harbin (Trung Quốc) đã thông báo rằng dung dịch nguyên chất của arsenic trioxid (As_2O_3) có thể dùng để điều trị APL theo nguyên lý dùng độc trị độc của y học cổ truyền Trung Quốc. Từ thời điểm đó, rất nhiều nghiên cứu đã ứng dụng As_2O_3 trong điều trị APL, đặc biệt là APL tái phát, mang lại những kết quả rất khả quan với tỷ lệ lui bệnh hoàn toàn khoảng 85% - 90%, tỷ lệ sống không bệnh trên 5 năm có thể đạt đến 80%. Tại Viện Huyết học - Truyền máu từ 1999 GS. Đỗ Trung Phấn và đồng nghiệp đã áp dụng thuốc này điều trị cho M3. Kết quả thu được rất đáng khích lệ, tỷ lệ lui bệnh đạt > 80% với ATRA và 90% với As_2O_3 , nhất là M_3 tái phát.

- **Điều trị sau LBHT:** Quy trình điều trị tiến hành đều đặn hàng tháng bằng các thuốc hoá chất nhẹ, kéo dài 2-3 năm sau LBHT gọi là điều trị duy trì. Gọi là duy trì vì mục đích của quá trình điều trị này là duy trì LBHT. Thời gian của quá trình này kéo dài bao nhiêu lâu vẫn chưa được xác định rõ. Điều trị củng cố hoặc tái tấn

công là phương pháp điều trị sử dụng có thể là phác đồ đã dùng trong điều trị tấn công hoặc phác đồ khác mà cũng có độ mạnh tương tự hoặc hơn để củng cố LBHT, giảm đến mức tối đa nguy cơ tái phát, kéo dài thời gian LBHT. Các thuốc thường được sử dụng là 6MP, thioguanin, etoposid hoặc ara-C liều trung bình hoặc liều cao.

- *Ghép tế bào gốc tạo máu*: Thường được chỉ định cho các trường hợp: điều trị củng cố cho các bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng xấu, các bệnh nhân tái phát, và những bệnh nhân không đáp ứng với các phác đồ điều trị thông thường. Ghép tế bào gốc tạo máu được coi như một biện pháp hỗ trợ cho việc sử dụng các phác đồ hóa trị liệu liều cao. Ghép có thể là ghép đồng loài, ghép tự thân hoặc ghép tế bào gốc của máu ngoại vi. Biến chứng gây tử vong của ghép đồng loài là ghép chống chủ, nhiễm trùng, viêm tắc tĩnh mạch nhất là tĩnh mạch trên gan.

6.2. Điều trị LXMc dòng lympho

Phác đồ điều trị tấn công thường phối hợp nhiều loại thuốc. Phác đồ chuẩn được nhiều tác giả sử dụng gồm vincristin, prednison, asparaginase hoặc cyclophosphamid, và anthracyclin. Sự kết hợp đơn thuần vincristin-prednison có thể cho kết quả LBHT trong khoảng 36-67% các trường hợp LXMc dòng lympho. Sự góp mặt thêm của anthracyclin vào phác đồ trên có thể tăng tỷ lệ LBHT lên tới 72 - 92%. Một số tác giả thường sử dụng phác đồ phối hợp cyclophosphamide-ara C trong điều trị LXMc dòng lympho T. 6 mercaptopurin và methotrexat là hai thuốc thường được sử dụng trong điều trị duy trì LXMc dòng lympho trong giai đoạn LBHT. Thời gian điều trị duy trì thường kéo dài 24 - 36 tháng. Các thuốc sử dụng trong tái tấn công thường là các thuốc đã sử dụng trong điều trị tấn công và một số thuốc khác như methotrexat liều cao, ara-C liều trung bình hoặc cao, etoposid hoặc 6MP, ghép tủy. Trong điều trị LXMc dòng lympho, điều trị những bệnh nhân có biểu hiện thâm nhiễm thần kinh trung ương là một vấn đề được nhiều tác giả quan tâm. Thường trong các phác đồ điều trị hiện nay đều có chế độ điều trị dự phòng tình thâm nhiễm hệ thần kinh trung ương bằng tiêm methotrexat trực tiếp vào tủy sống hoặc tia xạ sọ não. Khi bệnh nhân có biểu hiện của thâm nhiễm thần kinh trung ương phát hiện bằng các dấu hiệu thần kinh và sự có mặt của các bạch cầu non ác tính trong dịch não tủy, bệnh nhân được điều trị bằng tiêm phối hợp methotrexat, ara-C và solumedrol vào tủy sống.

Bảng 2.9. Phác đồ và kết quả điều trị của một số nước trên thế giới

Nhóm nghiên cứu	Năm	Phác đồ điều trị	LBHT
LALA87 – Pháp	1993	Daunorubicin + Vincristin + Pred + Cyclophosphamid	78%
JCOG – Nhật Bản	1999	Doxorubicin + Vincristin + Pred + Cyclophosphamid	78%
GMALL - Đức	2000	Daunorubicin + Vincristin + Pred + Asparaginase	75%
SWOG – Mỹ	2001	Doxorubicin + Vincristin + Pred + Cyclophosphamid	62%
GIMEMA - Italia	2002	Daunorubicin + Vincristin + Pred + Asparaginase	79,3%
ECOG - Mỹ	2003	Daunorubicin + Vincristin + Pred	71%
BV HHTM TPHCM - Việt Nam	2004	Daunorubicin + Vincristin + Pred + Cyclophosphamid	87,9%
VHHTM - Việt Nam	2005	Doxorubicin + Vincristin + Pred ± Cyclophosphamid	82,5%

7. TIỀN LƯỢNG

Các yếu tố tiên lượng thường được đề cập đến là: tuổi của bệnh nhân, số lượng bạch cầu máu ngoại vi lúc chẩn đoán, các rối loạn nhiễm sắc thể, khả năng đạt được lui bệnh hoàn toàn ngay sau đợt điều trị đầu tiên, thời gian LBHT, LXMc dòng B hay T... Tuổi thường được coi là yếu tố tiên lượng quan trọng: tuổi càng cao tiên lượng càng xấu. Trong LXMc dòng lympho, tỷ lệ LBHT ở trẻ em là 95% trong khi đó tỷ lệ này của bệnh nhân >50 tuổi là 40-60%. Số lượng bạch cầu cao >30G/l cũng là yếu tố tiên lượng xấu. Bệnh nhân không có biến loạn nhiễm sắc thể tiên lượng tốt hơn bệnh nhân có biến loạn nhiễm sắc thể. Tuy nhiên, các yếu tố tiên lượng trên chỉ mang tính chất tương đối, chúng phụ thuộc rất nhiều vào phác đồ điều trị mà chúng ta sử dụng.

CÁC BỆNH TĂNG SINH TỬ MẠN ÁC TÍNH (Myeloproliferative disorders)

Tăng sinh tử mạn ác tính hay còn gọi là hội chứng tăng sinh tử ác tính là một nhóm bệnh lý đơn dòng của tế bào gốc vạn năng. Bệnh gây nên do sự tăng sinh không kiểm soát của tế bào gốc sinh máu trong tủy xương, tiến triển mạn tính do liên quan tới khả năng biệt hoá đến giai đoạn trưởng thành của tế bào này.

Nhóm bệnh lý gồm 4 bệnh:

1. Đa hồng cầu nguyên phát
2. Tăng tiểu cầu nguyên phát
3. Xơ tủy hay còn gọi là lách to sinh tử nguyên phát
4. Lơ xê mi dòng bạch cầu hạt.

1. ĐA HỒNG CẦU NGUYÊN PHÁT (polycythaemia vera)

1.1. Định nghĩa

Đa hồng cầu nguyên phát là một bệnh tăng sinh tử mạn ác tính được đặc trưng bằng sự tăng sinh quá mức của tế bào gốc sinh máu vạn năng nghiêng về dòng hồng cầu làm tăng thể tích khối hồng cầu toàn thể.

1.2. Sinh lý bệnh

Bệnh gây nên do hậu quả của sự tăng sinh ác tính có tính chất đơn dòng của tế bào gốc sinh máu. Sự tăng sinh này nghiêng về dòng hồng cầu. Đây là hiện tượng tăng sinh tự nhiên của các tế bào gốc sinh hồng cầu với nồng độ erythropoietin rất thấp trong tuần hoàn, do tính miễn cảm bất thường với vết erythropoietin. Bằng chứng trong nuôi cấy là sự mọc tự nhiên tế bào gốc BFU-E, CFU-E ở tủy xương mà không cần có mặt của erythropoietin. Sự tăng sinh dòng hồng cầu dẫn đến tăng thể tích khối hồng cầu toàn thể làm tăng độ quánh máu, tốc độ tuần hoàn chậm lại dễ gây biến chứng tắc mạch. Sự tăng sinh tế bào gốc cũng làm ảnh hưởng đến chất lượng và số lượng của các dòng bạch cầu hạt và tiểu cầu còn lại.

1.3. Chẩn đoán xác định

1.3.1. Hoàn cảnh phát hiện

Bệnh thường xảy ra ở người trên 50 tuổi, hiếm gặp ở tuổi trẻ (5 % ở tuổi dưới 40). Nam mắc bệnh nhiều hơn nữ. Bệnh khởi phát âm thầm và được phát hiện nhân một số hoàn cảnh sau: làm huyết đồ hệ thống, nhân một biến chứng tắc mạch và hiếm khi là các biểu hiện của đa hồng cầu...

1.3.2. Triệu chứng lâm sàng

a. Triệu chứng cơ năng liên quan đến tăng độ quánh máu

- Đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ, ruồi bay trước mắt, dị cảm.
- Ngứa sau khi tắm nước nóng
- Cơ thể mệt mỏi gầy sút...

b. Triệu chứng thực thể

- Đỏ da (vùng mặt và đầu chi) và niêm mạc đỏ tím (kết mạc mắt, môi, lưỡi).
- Lách to vừa phải (75% trường hợp).
- Có thể có gan to.

c. Các biểu hiện của biến chứng

- Tắc mạch
- Chảy máu
- Gút, sỏi thận do tăng acid uric
- Loét dạ dày tá tràng do tăng histamin.

1.3.3. Triệu chứng cận lâm sàng

a. Công thức máu

- Dòng hồng cầu: Hb trên 160g/l và Ht trên 47 % ở nữ, Hb trên 180g/l và Ht trên 55% ở nam. Hồng cầu bình sắc, đôi khi nhược sắc hồng cầu nhỏ, hồng cầu lưới có thể tăng trong trường hợp chảy máu.

- Dòng bạch cầu: tăng bạch cầu vừa phải chủ yếu là bạch cầu trung tính, đôi khi tăng bạch cầu ưa base.

- Dòng tiểu cầu: tăng tiểu cầu vừa phải.

b. Đo thể tích khối hồng cầu toàn thể: sử dụng Cr⁵¹ cho phép xác định được khối hồng cầu toàn thể. Kháng định đa hồng cầu khi thể tích khối hồng cầu toàn thể > 32ml/kg ở nữ, >36ml/kg ở nam trong khi thể tích huyết tương bình thường.

c. Tuỷ đồ: ít giá trị chẩn đoán. Chủ yếu là hình ảnh tuỷ giàu tế bào.

d. *Sinh thiết tuỷ xương*: tuỷ giàu tế bào, tăng sinh ba dòng tế bào đặc biệt là tăng sinh và loạn sản dòng mẫu tiểu cầu, đôi khi kèm theo xơ hoá tuỷ.

e. *Các xét nghiệm khác liên quan đến bất thường về chất lượng của các dòng*

- Dòng tiểu cầu: máu chảy kéo dài, có thể tăng hoặc giảm kết dính tiểu cầu với collagen và ATP.

- Dòng bạch cầu hạt: tăng phosphatase kiềm bạch cầu, tăng transcobalamin I, II kéo theo tăng vitamin B12, tăng histamin và acid uric.

- Dòng hồng cầu: độ quán máu tăng, Fe huyết thanh đôi khi giảm do tăng sản xuất hồng cầu

f. *Nhiễm sắc thể Ph1*: âm tính

1.3.4. Chẩn đoán xác định dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán của nhóm nghiên cứu đa hồng cầu thật của Mỹ

- A1: tăng thể tích khối hồng cầu toàn thể: nữ $\geq 32\text{ml/kg}$, nam $> 36\text{ml/kg}$.

- A2: độ bão hoà oxy bình thường: $\text{SaO}_2 \geq 92\%$.

- A3: lách to

- B1: tiểu cầu $> 400\text{G/l}$

- B2: bạch cầu $> 12\text{G/l}$

- B3: PAL > 100

- B4: vitamin B12 $\geq 900\text{pg/ml}$

- B5: mọc tự nhiên của tế bào gốc sinh dòng hồng cầu (BFU-E, CFU-E) không cần sự có mặt của erythropoietin

Chẩn đoán xác định khi:

- Có 3 tiêu chuẩn chính A1 + A2 + A3

- Hoặc A1+A2+ 2 tiêu chuẩn nhóm B.

1.3.5. Chẩn đoán phân biệt

a. *Đa hồng cầu giả*: thể tích khối hồng cầu toàn thể không tăng gấp trong các trường hợp:

- Cô đặc máu

- Thalassemie thể nhẹ

b. *Đa hồng cầu thật thứ phát*: liên quan đến sự tăng sản xuất erythropoietin gấp trong các trường hợp:

- Thiếu oxy tổ chức gây tăng tiết erythropoietin
- + Suy hô hấp: viêm phế quản mạn, xơ phổi
- + Bệnh tim: thông trái phải, thông động- tĩnh mạch phổi
- + Ngộ độc mạn khí oxyd carbon: nghiện thuốc lá
- + Đa hồng cầu ở độ cao
- + Hội chứng PICK WICK ở những người béo phì kèm theo xanh tím và ngủ gà
- + Methemoglobin
- Do khối u: tăng tiết erythropoietin còn gọi là chất erythropoietin-like:
- + U thận: ung thư thận, u thận, kén thận, thận đa nang.
- + U gan: ung thư gan, kyste ở gan.
- + U buồng trứng lành tính hoặc ác tính
- + U xơ tử cung
- + U mạch máu tiểu não
- Do bệnh nội tiết: bệnh lý về androgen, điều trị bằng corticoid dài ngày
- Đa hồng cầu gia đình chưa rõ nguyên nhân.

1.4. Tiến triển và biến chứng

1.4.1. Tiến triển: bệnh tiến triển chậm, phụ thuộc vào điều trị:

- Nếu không điều trị: sống dưới 1 năm
- Nếu điều trị có thể sống trên 10 năm

1.4.2. Biến chứng

a. Tắc mạch

Rất thường gặp, tỷ lệ tăng lên trong trường hợp có tăng số lượng tiểu cầu. Có thể tắc động mạch hoặc tĩnh mạch.

b. Chảy máu: liên quan đến rối loạn chức năng tiểu cầu

c. Loét dạ dày - tá tràng

d. Gút hoặc sỏi thận- tiết niệu

e. Xơ tuỷ: biểu hiện bằng giảm ba dòng

f. Chuyển thành lơ xê mi cấp: có nguy cơ cao khi dùng P32 trong điều trị

g. Ung thư khác: gặp ở bệnh nhân dùng thuốc ức chế sinh tuỷ dài ngày.

Có thể ung thư đường tiêu hoá hoặc da.

1.5. Điều trị

Mục đích làm giảm thể tích khối hồng cầu toàn thể và hạn chế sự tăng sinh của ba dòng.

1.5.1. Rút máu: chỉ định khi Ht > 50%

- Rút mỗi lần khoảng 300-400ml x 2 lần/1tuần
- Có thể gây giảm sắt huyết thanh

1.5.2. Thuốc ức chế sinh tuỷ

- Busulfan (myelosan, musulfan, myleran) viên 2mg
- Hydroxy viê 0,5g

Nhược điểm là theo dõi khó, khi dùng kéo dài dễ chuyển thành lờxêmi cấp.

- P32: liều tiêm 1ml Curie /10kg trọng lượng sau 4 tháng tiêm liều thứ hai

Thường chỉ định cho người già > 65 tuổi, có nhiều nguy cơ về mạch máu, khó theo dõi điều trị nếu dùng thuốc.

Ưu điểm: theo dõi đơn giản.

Nhược điểm: nguy cơ chuyển thành lờxêmi cấp.

2. TĂNG TIỂU CẦU NGUYÊN PHÁT (primary thrombocytopenia)

2.1. Định nghĩa

Tăng tiểu cầu nguyên phát là một bệnh tăng sinh tuỷ mạn ác tính được đặc trưng bởi sự tăng sinh quá mức của tế bào gốc vạn năng nghiêng về dòng mẫu tiểu cầu làm tăng số lượng tiểu cầu ở máu ngoại vi

2.2. Sinh lý bệnh

Đây là bệnh lý đơn dòng của tế bào gốc vạn năng xu hướng nghiêng về dòng mẫu tiểu cầu. Mẫu tiểu cầu tăng sinh trong tuỷ xương có rối loạn về biệt hoá dẫn đến tiểu cầu trưởng thành ở ngoại vi có rối loạn về cấu trúc và chức năng. Sự thay đổi này khiến cho tiểu cầu ngoại vi có hai xu hướng tăng kết dính tự nhiên dẫn đến tắc mạch hoặc giảm kết dính dẫn đến chảy máu trên lâm sàng.

2.3. Chẩn đoán

2.3.1. Hoàn cảnh phát hiện: bệnh thường gặp ở người trên 50 tuổi được phát hiện tình cờ khi làm xét nghiệm hệ thống hoặc khi vào viện vì các biến chứng tắc mạch hoặc chảy máu.

2.3.2. Triệu chứng lâm sàng

a. Các biểu hiện của tắc mạch

- Tắc vi mạch: cơn đau buốt hoặc dị cảm, hoại tử đầu chi, loét cẳng chân

– Tác động- tĩnh mạch: ở não, võng mạc, cơ tim, tĩnh mạch chi dưới, tĩnh mạch lách.

b. Các biểu hiện của chảy máu

Thường là chảy máu ở dưới da, niêm mạc tự nhiên hoặc sau sang chấn

c. Có thể vừa có triệu chứng chảy máu vừa có triệu chứng tắc mạch trên cùng một bệnh nhân.

d. Lách to: gặp trong 50% trường hợp.

2.3.3. Triệu chứng cận lâm sàng

a. Huyết đồ

- Không có thiếu máu chỉ có thiếu máu khi có chảy máu
- Bạch cầu tăng vừa phải khoảng 10-20G/l chủ yếu là tăng bạch cầu đoạn trung tính
- Tiểu cầu: 90% trường hợp có số lượng tiểu cầu >1000G/l. Trên lam nhuộm Giemsa tiểu cầu tập trung thành đám lớn, tiểu cầu kích thước to nhỏ, tiểu cầu khổng lồ.

b. Tuỷ đồ: tuỷ giàu tế bào, tăng sinh dòng mẫu tiểu cầu với nhiều hình thái

c. Sinh thiết tuỷ xương

Tuỷ tăng sinh toàn bộ với tăng sinh rối loạn hình thái dòng mẫu tiểu cầu, mẫu tiểu cầu thường đứng tập trung thành đám. Xơ hoá dạng reticulin mức độ vừa phải.

d. Nhiễm sắc thể

- Không có bất thường đặc hiệu về nhiễm sắc thể.
- Nhiễm sắc thể Ph1 âm tính

e. Đông máu toàn bộ

- Thời gian máu chảy bình thường (2/3 trường hợp) hoặc kéo dài (1/3 trường hợp)
- Giảm dính, giảm ngưng tập tiểu cầu (trên 1/2 trường hợp).

2.3.4. Chẩn đoán phân biệt

a. Tăng tiểu cầu phản ứng

- Sau cắt lách bất kể căn nguyên gì
- Chảy máu ồ ạt
- Tan máu cấp
- Nhiễm khuẩn cấp

- Thiếu máu thiếu sắt
- Hội chứng viêm mạn tính: nhiễm trùng mạn tính, ung thư, bệnh của tổ chức liên kết.

b. Tăng tiểu cầu trong các bệnh tăng sinh tuỷ mạn ác tính còn lại

c. Tăng tiểu cầu trong hội chứng rối loạn sinh tuỷ

2.3.5. Chẩn đoán xác định

- Tiểu cầu tăng trên 500G/l
- Loại trừ các nguyên nhân tăng tiểu cầu thứ phát.

2.4. Tiến triển và biến chứng

2.4.1. Tiến triển: chậm, đời sống trung bình từ 10-15 năm, điều trị tốt có thể có đời sống gần như bình thường

2.4.2. Biến chứng

- Tắc mạch và/ hoặc chảy máu là nguyên nhân tử vong chính
- Xơ tuỷ
- Chuyển thành lơ xê mi cấp: rất hiếm gặp

2.5. Điều trị

Thường chỉ định khi tiểu cầu tăng trên 1000G/l

- Chống dính tiểu cầu bằng aspirin
- Thuốc ức chế sinh tuỷ: hydroxy, busulfan
- P32: thường dùng cho người già

3. XƠ TUỠ NGUYÊN PHÁT (myelofibrosis)

3.1. Định nghĩa

Xơ tuỷ nguyên phát hay còn gọi là lách to sinh tuỷ (spleno megalie myeloide) hoặc xơ tuỷ xương hoá đá (osteo-myelosclerose) là một bệnh tăng sinh tuỷ mạn ác tính. Bệnh có đặc điểm là tăng sinh quá trình sinh máu kèm theo xơ tuỷ và dị sản tuỷ ở gan và lách.

3.2. Sinh lý bệnh

Bệnh lý này là hậu quả của tăng sinh đơn dòng tế bào gốc trong tuỷ xương. Trong đó xơ tuỷ là một biểu hiện phản ứng của tổ chức tuỷ với sự tăng sinh này. Dường như xơ tuỷ có liên quan đến tăng sinh mẫu tiểu cầu (hạt α của tiểu cầu chứa yếu tố tăng trưởng đối với fibroblast và yếu tố 4 có thể ức chế được collagen). Sự hình thành xơ tuỷ là từ sợi collagen. Thoạt đầu là những sợi collagen typ III

(reticulin), dần dần trở thành collagen già xơ hoá typ I. Một quá trình tạo xương được hình thành và phát triển ngay trong lòng của những sợi collagen mới tạo thành, tạo nên hiện tượng xơ cứng xương (osteo sclerose). Song song quá trình xơ hoá là quá trình sinh máu ngoài tuỷ ở lách, gan (dị sản). Tuy nhiên đó là sinh máu không hiệu lực, không thể bù lại tình trạng giảm sinh tuỷ do xơ hoá tuỷ.

3.3. Chẩn đoán xác định

3.3.1. Hoàn cảnh phát hiện

- Bệnh thường gặp ở lứa tuổi từ 50-60, nhưng hiếm gặp các trường hợp >60 tuổi.
- Bệnh có thể được phát hiện tình cờ qua việc làm xét nghiệm hệ thống.
- Bệnh còn được phát hiện khi bệnh nhân có một trong số các triệu chứng gợi ý sau: thiếu máu, tăng thể tích lách, chảy máu hoặc có các dấu hiệu toàn thân.

3.3.2. Triệu chứng lâm sàng

Lách to là triệu chứng thường gặp nhất và nổi bật nhất với kích thước của lách thường quá rốn. Gan to gặp trong 50% trường hợp. Ngoài ra có thể có các triệu chứng thiếu máu, tăng áp lực tĩnh mạch cửa, chảy máu dưới da niêm mạc, toàn thân gầy sút, ra mồ hôi....

3.3.3. Triệu chứng cận lâm sàng

Nhìn chung ban đầu bệnh có biểu hiện là tăng sinh ở tuỷ xương với tăng số lượng tế bào, sau đó là giảm sinh tuỷ với giảm ba dòng tế bào máu ngoại vi.

a. Huyết đồ

- Hồng cầu: thiếu máu bình sắc hồng cầu bình thường, hồng cầu lưới tăng nhẹ hoặc thiếu máu nhược sắc hồng cầu kích thước to nhỏ đa hình thái hồng cầu lưới giảm. Có thể gặp đa hồng cầu ở mức độ vừa phải (hiếm gặp). Có hồng cầu non ra máu ngoại vi.

- Bạch cầu: số lượng bạch cầu tăng vừa phải (khoảng 20G/l), có hiện tượng bạch cầu chưa trưởng thành ra máu (nhưng myeloblast <10%), tăng bạch cầu ưa acid và ưa base. Ở giai đoạn muộn có thể số lượng bạch cầu giảm.

- Tiểu cầu: số lượng tiểu cầu bình thường hoặc giảm nhưng có thể tăng nhẹ. Hình thái thường gặp là tiểu cầu to, khổng lồ. Có thể gặp mẫu tiểu cầu ra máu ngoại vi

b. Tuỷ đồ: ít có giá trị chẩn đoán vì xơ tuỷ nên rất khó hút được tế bào tuỷ

c. Sinh thiết tuỷ: đây là xét nghiệm bắt buộc để chẩn đoán xác định. Sinh thiết tuỷ cho phép đánh giá được mật độ tế bào tuỷ và tình trạng xơ hoá

- Giai đoạn I: tuỷ tăng sinh cả ba dòng với hình ảnh xơ tuỷ loại reticulin.
- Giai đoạn II: tuỷ còn giàu tế bào kèm theo xơ hoá tuỷ loại collagen

- Giai đoạn III: tuỷ nghèo tế bào, xơ tuỷ loại collagen với sự tạo thành tổ chức xương mới.

d. *Chụp nhấp nháy tuỷ xương (Sintigraphie medullaire)* bằng cách gắn I^{131} , Fe^{59} , Cr^{51} : xét nghiệm này cho phép khẳng định quá trình sinh máu tập ở gan, lách còn tuỷ xương thì sinh máu rất ít. Đo thể tích máu bằng Cr^{51} cho thấy có sự hoà loãng máu.

e. *X. quang xương*: 40% trường hợp có hình ảnh đậm đặc xương, đặc biệt là ở đốt sống.

f. *Tăng acid uric* chứng tỏ có tăng dị hoá tế bào

g. *Một số xét nghiệm khác*

- Nhiễm sắc thể Ph1 âm tính
- Định lượng vitamin B12 tăng
- PAL (phosphatase kiềm bạch cầu) bình thường hoặc tăng
- Một số xét nghiệm cho thấy có bất thường về chức năng tiểu cầu.

3.4. Chẩn đoán phân biệt: Với xơ tuỷ thứ phát trong các trường hợp sau:

- Các bệnh còn lại trong hội chứng tăng sinh tuỷ ác tính, hội chứng rối loạn sinh tuỷ, hội chứng tăng lympho, lơ xê mi cấp M7...

- Các bệnh lao, ung thư di căn tuỷ xương...

3.5. Tiến triển và biến chứng

3.5.1. Tiến triển: bệnh tiến triển chậm. Đời sống trung bình của bệnh nhân là 4-5 năm. Thường tiến triển dần thành suy tuỷ xương hoặc lơ xê mi cấp.

3.5.2. Biến chứng: các biến chứng thường gặp là: gút, sỏi thận, chảy máu hoặc tắc mạch (do bất thường về chức năng tiểu cầu), cổ trướng, chảy máu tiêu hoá (do tăng áp lực tĩnh mạch cửa), suy tim (do tăng thể tích tuần hoàn, thiếu máu nặng), suy tuỷ xương, chuyển thành lơ xê mi cấp (20% trường hợp).

3.6. Điều trị

- Tăng thải trừ acid uric bằng lợi niệu mạnh, kiềm hoá nước tiểu và dùng thuốc allopurinol.

- Điều trị hoá trị liệu trong trường hợp bạch cầu, tiểu cầu, hồng cầu tăng nhiều, lách to cứng. Thuốc thường sử dụng là hydrea, dùng liều 15-20mg/kg cân nặng.

- Tia xạ vùng lách chỉ định trong trường hợp lách quá to.
- Corticoid dùng khi có biểu hiện tan máu.
- Androgen dùng trong trường hợp giảm sinh tủy.

Bảng 2.10. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tiến triển của hội chứng tăng sinh tủy ác tính

Đặc điểm	Lơ xê mi kinh dòng hạt	Lách to sinh tủy	Đa hồng cầu	Tăng tiểu cầu tiên phát
Lách to	++	+++	+	+
Hồng cầu	Bình thường	Từ ↓ đến ↓↓ ↑ hoặc ↓	↑↑ ↑	Bình thường ↑↑↑
Tiểu cầu	↑	↑ hoặc ↓	↑	↑↑↑
Bạch cầu	Tăng bạch cầu +++ Myelemie +++	Tăng bạch cầu +++ Myelemie +++ và tăng erythroblast	Tăng bạch cầu trung tính	Tăng bạch cầu trung tính
Tăng sinh tủy	+++ về dòng hạt	++ hoặc - tùy theo giai đoạn	++ tăng toàn bộ 3 dòng	++ chủ yếu dòng mẩu tiểu cầu
Xơ hóa tủy	Không + trong giai đoạn tiến triển	Từ + đến +++ Tùy giai đoạn tiến triển	Không Từ + đến ++ trong giai đoạn tiến triển	Không + trong giai đoạn tiến triển
Bất thường NST đặc hiệu	Ph1	Không có	Không	Không
PAL	↓↓↓	↑	↑	↑
Vitamin B12	↑↑↑	Bình thường hoặc ↑	↑	Bình thường hoặc ↑
Cơn blast	100%	5 → 10% tùy theo điều trị	5 → 30%	2%
Thời gian sống trung bình	3 - 4 năm	5 năm	10 năm	> 15 năm

4. LỖ XÊ MI KINH DÒNG HẠT

4.1. Đại cương

4.1.1. Định nghĩa và phân loại loxêmi kinh dòng hạt

Loxêmi kinh dòng hạt (LXMKDH) là một bệnh ác tính hệ tạo máu, đặc trưng bởi sự tăng sinh các tế bào dòng bạch cầu hạt biệt hóa, hậu quả là số lượng bạch cầu tăng cao ở máu ngoại vi với đủ các tuổi của dòng bạch cầu hạt.

LXMKDH là một bệnh nằm trong hội chứng tăng sinh tuỷ ác tính, bao gồm: (1) LXMKDH; (2) Đa hồng cầu tiên phát (bệnh Vaquez); (3) Lách to sinh tuỷ (xơ tuỷ vô căn); (4) Tăng tiểu cầu tiên phát.

Tiến trình tự nhiên của LXMKDH bao gồm ba giai đoạn: (1) giai đoạn mạn tính; (2) giai đoạn tăng tốc; (3) giai đoạn chuyển dạng cấp.

4.1.2. Dịch tễ học

LXMKDH là một bệnh máu thường gặp (chiếm 5% tổng số các bệnh tạo máu, 20-25% các bệnh loxêmi).

LXMKDH gặp ở cả nam và nữ, tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,4/1.

LXMKDH gặp ở mọi lứa tuổi, chủ yếu là tuổi trung niên.

4.1.3. Bệnh nguyên

Người ta cho rằng LXMKDH là một bệnh mắc phải, mặc dù trong đa số trường hợp không tìm thấy yếu tố nào trực tiếp gây bệnh.

Tỷ lệ mắc bệnh khá cao trong những người nhiễm chất phóng xạ sau vụ ném bom nguyên tử tại Hyrosshima và Nagasaki và ở các bệnh nhân viêm cột sống dính khớp điều trị bằng xạ trị liệu cho phép giả định rằng phóng xạ có thể là một nguyên nhân gây bệnh.

Chưa có bằng chứng chắc chắn nào về các yếu tố khác có thể là nguyên nhân gây bệnh LXMKDH như virus hay hoá chất.

4.1.4. Bệnh sinh

Nhiễm sắc thể Philadelphia (NST Phl) là một NST đột biến gặp ở đa số bệnh nhân LXMKDH (trên 90%). Bằng kỹ thuật nhuộm băng Quinacrin và Giemsa, người ta thấy rằng NST Phl là kết quả của chuyển đoạn t(9;22)(q34;q11) giữa nhánh dài NST số 9 và NST số 22.

Người ta cho rằng sự tạo thành NST Phl diễn ra trong giai đoạn sớm của quá trình sinh máu ở một tế bào gốc vạn năng.

Trong LXMKDH, gen hỗn hợp bcr-abl được tạo thành do kết quả chuyển đoạn tạo nên NST Phl. Sự hình thành gen hỗn hợp bcr-abl được coi là khâu quan trọng nhất trong cơ chế bệnh sinh của bệnh LXMKDH.

Gen bcr-abl mã hoá tổng hợp protein bất thường P210 có hoạt tính tyrosin kinase cao và được coi là có vai trò quan trọng gây LXMKDH.

4.2. Triệu chứng của LXMKDH

4.2.1. Triệu chứng lâm sàng

a. Giai đoạn mạn tính

Giai đoạn mạn tính của LXMKDH kéo dài trung bình từ 3 đến 5 năm và được coi là giai đoạn "lành tính" của bệnh.

Bệnh nhân có các triệu chứng chung của các bệnh ác tính như mệt mỏi, kém ăn, sụt cân, ra mồ hôi đêm.

Bệnh nhân thường có biểu hiện thiếu máu mức độ nhẹ hoặc vừa.

Sốt và nhiễm trùng ít khi là triệu chứng khởi phát của LXMKDH.

Một số ít bệnh nhân có thể có biểu hiện xuất huyết do bất thường về chức năng tiểu cầu hoặc chức năng sản xuất các yếu tố đông máu của gan.

Lách to là một triệu chứng điển hình của LXMKDH, gặp trên 85-90% bệnh nhân.

Lách trong LXMKDH thường rất to (độ III, IV).

Gan to gặp trên 50% bệnh nhân.

Các biểu hiện của bệnh gút do tăng acid uric máu gặp trên một số ít bệnh nhân LXMKDH.

Hội chứng tăng bạch cầu với biểu hiện tắc mạch và tăng độ nhớt máu tương đối thường gặp trong LXMKDH: tắc mạch lách, tắc mạch chi, tắc tĩnh mạch dương vật, biểu hiện thần kinh do tắc mạch giảm hoặc mất thị giác, thính giác, liệt v.v...

b. Giai đoạn tăng tốc và chuyển cấp

Biểu hiện lâm sàng đặc trưng cho LXM cấp: thiếu máu, xuất huyết, nhiễm trùng, hội chứng thâm nhiễm.

Tiền lượng của LXMKDH chuyển cấp rất xấu, thời gian sống thêm ngắn (3 tháng đến 1 năm kể cả khi điều trị đa hoá trị liệu tích cực).

4.2.2. Triệu chứng xét nghiệm

a. Giai đoạn mạn tính

- Máu ngoại vi: (1) Thiếu máu (thường là nhẹ hoặc vừa) bình sắc, kích thước hồng cầu bình thường; (2) Số lượng bạch cầu tăng cao (thường trên 50-80 G/l); (3) Gặp đủ các tuổi dòng bạch cầu hạt trong công thức bạch cầu máu ngoại vi; (4) Tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào dưới 15%; (5) Tăng tỷ lệ bạch cầu đoạn ưa acid và bạch cầu đoạn ưa base; (6) Số lượng tiểu cầu tăng trên 400 G/l (gặp trong khoảng 50-70% trường hợp).

- Tuỷ xương: (1) Tuỷ giàu tế bào (số lượng tế bào tuỷ trên 100 G/l); (2) Tăng sinh dòng bạch cầu hạt đủ các lứa tuổi; (3) Tỷ lệ dòng bạch cầu hạt: dòng hồng cầu (tỷ lệ M:E) trên 10:1 (bình thường là 3- 4:1); (4) Tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào dưới 15%.

- Xét nghiệm NST Ph1: Dương tính trên khoảng 90-95% trường hợp.
- Men phosphatase kiềm bạch cầu: giảm trên đa số bệnh nhân.
- Nồng độ acid uric máu: tăng trên một số bệnh nhân.

b. Giai đoạn chuyển cấp

- Máu ngoại vi: (1) Tăng tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào trên 30%; (2) Giảm số lượng hồng cầu và nồng độ hemoglobin; (3) Giảm tiểu cầu.
- Tuỷ xương: (1) Giảm sinh dòng hồng cầu và dòng mẫu tiểu cầu do bị lấn át bởi các tế bào non ác tính; (2) Tuỷ xương tăng sinh các tế bào non ác tính (tế bào blast), trong đó tỷ lệ tế bào blast hoặc nguyên tuỷ bào và tiền tuỷ bào trên 30%; (3) Phân loại thể chuyển cấp dòng tuỷ hay dòng lympho theo phân loại F.A.B.

4.3. CHẨN ĐOÁN LXMKDH

4.3.1. Chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn

Chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn LXMKDH được xác định dựa theo các tiêu chuẩn như sau:

- Các triệu chứng lâm sàng đặc trưng
- Xét nghiệm công thức máu ngoại vi
- Xét nghiệm huyết học tuỷ xương (tuỷ đồ)
- Xét nghiệm NST Ph1
- Xét nghiệm men phosphatase kiềm bạch cầu

4.3.2. Chẩn đoán phân biệt

a. Phân biệt LXMKDH với các bệnh khác trong hội chứng tăng sinh tuỷ ác tính

Đa hồng cầu tiên phát: tuỷ xương tăng sinh chủ yếu dòng hồng cầu, số lượng bạch cầu có thể tăng vừa phải (thường dưới 50 G/l), NST Ph1 âm tính, men phosphatase kiềm bạch cầu tăng.

Tăng tiểu cầu tiên phát: tuỷ xương tăng sinh chủ yếu dòng mẫu tiểu cầu, số lượng bạch cầu có thể tăng vừa phải (thường dưới 50 G/l), NST Ph1 âm tính, men phosphatase kiềm bạch cầu tăng.

Lách to sinh tuỷ: tuỷ xương xơ hoá, số lượng bạch cầu tăng vừa phải (thường dưới 50 G/l), có hình ảnh sinh máu tại lách, NST Ph1 âm tính, men phosphatase kiềm bạch cầu tăng.

b. Chẩn đoán phân biệt LXMKDH với phản ứng giả LXM

Trong phản ứng giả LXM: bệnh nhân có biểu hiện nhiễm trùng nặng, số lượng bạch cầu tăng vừa phải (thường dưới 50 G/l), không gặp các tuổi đầu dòng của dòng bạch cầu hạt trong công thức bạch cầu, không có sự tăng sinh ác tính dòng bạch cầu hạt trong tuỷ xương, NST Ph1 âm tính, men phosphatase kiềm bạch cầu tăng.

4.4. Điều trị

4.4.1. Giai đoạn mạn tính

a. Điều trị thuốc

- *Hydroxyurea*

Hydroxyurea đường uống: khởi đầu bằng liều 30-60 mg/kg cân nặng cơ thể/ngày. Giảm liều tùy theo số lượng bạch cầu.

Bệnh nhân có số lượng bạch cầu dưới 10G/l điều trị duy trì: hydroxyurea đường uống: 20 mg/kg cân nặng cơ thể/ngày.

- *Busulfan*

Busulfan thường được dùng với liều khởi đầu từ 4-8 mg/ngày. Dừng thuốc khi số lượng bạch cầu máu ngoại vi giảm xuống 10-20 G/l.

- *Interferon- α*

Thuốc thường được dùng với liều khởi đầu 5 MU/m²/ngày.

Giảm liều 25% khi số lượng bạch cầu máu ngoại vi của bệnh nhân giảm xuống dưới 2 G/l, hoặc có các tác dụng phụ kéo dài của thuốc ở mức độ vừa phải. Cần ngừng thuốc nếu có các tác dụng phụ nghiêm trọng, rồi bắt đầu lại với liều bằng 50% liều thuốc ban đầu.

Bệnh nhân vẫn cần tiếp tục điều trị trong vòng 3 năm sau khi đạt tình trạng lui bệnh về tế bào di truyền. Sau thời điểm này, có thể giảm liều Interferon- α (và dừng thuốc và xét nghiệm NST Ph1 cứ 6 tháng một lần).

- *Thuốc ức chế hoạt tính tyrosin kinase (Gleevec)*

Thuốc được dùng với liều 600-800 mg/ngày.

Theo dõi xét nghiệm công thức máu để điều chỉnh liều thuốc sử dụng.

b. Ghép tủy xương

Hiện có hai phương pháp ghép tủy được áp dụng trong điều trị LXMKDH là ghép tủy xương đồng loại với người cho phù hợp HLA và ghép tủy tự thân.

c. Điều trị nâng đỡ

Truyền máu trong trường hợp thiếu máu rõ (nồng độ hemoglobin dưới 70 g/l). Cần hạn chế truyền máu nếu bệnh nhân có số lượng bạch cầu máu ngoại vi trên 100 G/l để tránh tăng nguy cơ tắc mạch.

Bổ sung dịch bằng đường uống (2-3 lít nước hàng ngày).

Phòng ngừa và điều trị biến chứng do tăng acid uric máu bằng allopurinol đường uống 300 mg/ngày.

Phòng ngừa và điều trị các biến chứng do tăng độ nhớt máu bằng phương pháp gạn bạch cầu.

4.4.2. Giai đoạn chuyển cấp

Điều trị như đối với LXM cấp (đa hoá trị liệu, ghép tủy đồng loại hoặc tự thân)

BỆNH TĂNG SINH LYMPHO MẠN ÁC TÍNH

(LỖXÊMI KINH DÒNG LYMPHO)

(Chronic lymphoid leukemia = CLL)

CLL là bệnh ác tính mang đặc điểm của dòng lympho trưởng thành ở máu, ở tuỷ và ở tổ chức lympho. Ở Mỹ và các nước châu Âu tỷ lệ khá cao ở người có tuổi (> 50) khoảng 2,7 người bị trên 100.000 dân, chiếm 0,8% trong các bệnh ung thư và 30% của các lỵxêmi. Bệnh thuộc dòng B lympho, nhưng có khoảng 2% thuộc T lympho. Bệnh hiếm gặp ở các nước châu Á, Việt Nam rất ít gặp.

Về lịch sử, bệnh được mô tả đầu tiên bởi Wirchow năm 1840, sau đó Ehrlich (1891) bàn tới phương pháp nhuộm hoá tổ chức để phát hiện bệnh, phương pháp này được Turk (1903) xác nhận là một kỹ thuật phát hiện CLL và lymphosarcoma có hiệu quả, năm 1954 lần đầu tiên Tivey công bố tài liệu với 685 CLL và thấy thời gian sống của họ trung bình là 3 năm. Đồng thời những nhà lâm sàng Ý thông báo một số thuốc có tác dụng điều trị CLL như corticoid, các hoá chất thuộc nhóm alkyl. Tới 1967 Dameshek giả thiết rằng CLL là bệnh của lympho không có khả năng miễn dịch, tiếp theo giả thuyết này, nhiều người chứng minh bằng Ig (Immunoglobulin) trên bề mặt tế bào và kết luận chúng là tế bào B lympho. Trong các năm 70, Rai và nhiều tác giả mô tả bệnh cảnh lâm sàng của bệnh bao gồm thiếu máu, giảm tiểu cầu - đồng thời các tác giả cũng đưa ra một số thuốc có hiệu quả kéo dài lui bệnh như fludarabin (2 chlorodeoxy adenosin, cladribin) và ứng dụng phương pháp ghép tuỷ...

1. BỆNH SINH HỌC

Bệnh sinh học của bệnh còn nhiều bí ẩn, với nhiều ý kiến khác nhau.

1.1. Do yếu tố di truyền

Người ta nhận thấy CLL có nhiều ở châu Âu và Mỹ, ít gặp hơn ở châu Á. Ở Mỹ có thể gặp với tỷ lệ cao 2-3 người/100.000 dân. CLL có tính chất gia đình, tuy nhiên điều này đến nay chưa được khẳng định.

1.2. Do không bình thường gen di truyền

Về mặt này, có nhiều tài liệu thông báo, thường gặp dạng bất thường đơn dòng nhiễm sắc thể (NST) thí dụ có thể gặp biến đổi của NST 12, 13, 14.

- Bất thường NST 12:
- + Trisomy 12 (17%)
- + 12q*

- NST 13: thường gặp các dạng sau:
 - + 13q, 13a14
 - + Gen RB1 (Retinoblastoma) xuất hiện 13q+14
- NST 14: bất thường NST 14 thường gặp dạng sau:
 - + 14q+11
 - + q32, t(11; 14) (q13;q32); t(14;19)(q32;q13)
 - + BCL-1 (B-cell leukemia), BCL-2, BCL-3. Các gen này đóng vai trò bệnh lý gen trong lơxêmi cấp.

Nhìn chung các biến đổi NST hoặc biến đổi gen nói trên cũng chỉ là những hiện tượng phát hiện thấy. Bệnh lý gen chính thức của CLL tới nay chưa được khẳng định. Tuy nhiên, nghiên cứu về gen cho thấy hiện tượng: bệnh lý T lympho thường xảy ra ở NST 14 (14q11), còn bệnh lý của B lympho lại xảy ra ở điểm gãy NST14 ở vị trí 3 (14q32).

1.3. Vai trò của các dấu ấn miễn dịch

- Thường gặp các phenotyp dòng B lympho như CD5, CD19, CD20, CD37, CD39, rất hiếm gặp CD11a, CD54.

- Các Ig bề mặt: đặc biệt chú ý chuỗi nhẹ Lambda (λ) hoặc Kappa (K). Người ta nhận thấy có tới 60% bệnh nhân CLL có bất thường chuỗi nhẹ K, còn 40% ở chuỗi nhẹ λ , chuỗi nặng ít biến đổi, nếu có chỉ xảy ra ở vùng V (Varian).

- Bất thường miễn dịch:

+ Tự miễn dịch: có thể phát triển kháng thể chống lại tế bào nguồn của từng dòng tế bào gây suy tuỷ: suy tuỷ dòng hồng cầu, suy dòng mẫu tiểu cầu, gây thiếu máu tan máu, gây giảm bạch cầu trung tính, trên lâm sàng thấy một số bệnh nhân thấp khớp trở thành CLL.

+ Suy giảm miễn dịch: một phần do bệnh lý tế bào B lympho, phần khác do điều trị hoá chất. Trạng thái này gọi là giảm miễn dịch mắc phải.

+ Giảm γ -globulin: bệnh nhân thường bị nhiễm trùng do giảm IgM và IgG.

+ Giảm miễn dịch tế bào: bệnh nhân bị CLL giảm hoặc không phản ứng với PHA, giảm cytokin do giảm T-CD4 và T-CD8.

2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ XÉT NGHIỆM

2.1. Lâm sàng

- Chủ yếu gặp ở nam giới
- Tuổi: bệnh nhân thường ở người cao tuổi 50 - 90 tuổi, rất hiếm ở tuổi trẻ < 25.
- Có khoảng 1/4 số bệnh nhân không có triệu chứng gì cho chẩn đoán.
- 80% số bệnh nhân được chẩn đoán hạch to, hạch to nhiều nơi, chắc, không đau, hạch riêng rẽ, không liên kết, đây là dấu hiệu có ích nhất cho chẩn đoán sớm.
- Gan lách to: thường xuất hiện ở giai đoạn toàn phát, hoặc giai đoạn cuối - lách và gan to chiếm khoảng 50% số bệnh nhân vào viện.

- Các dấu hiệu lâm sàng khác:
- + Thiếu máu: thiếu máu từ từ, bệnh nhân ít để ý.
- + Xuất huyết do giảm tiểu cầu.
- + Nhiễm trùng do giảm miễn dịch thể dịch và miễn dịch tế bào, giảm bạch cầu hạt trung tính, giảm miễn dịch tế bào làm bệnh nhân dễ bị nhiễm virus, nhiễm nấm.

Nhìn chung, các triệu chứng lâm sàng rất lu mờ, hạch to, gan lách to, bệnh nhân không chú ý, cho nên có 1/4 trường hợp phát hiện được bệnh là do bệnh nhân đi khám một bệnh khác.

2.2. Xét nghiệm

- Máu:
 - + Tăng lympho trưởng thành về số lượng tuyệt đối, có khi tăng trên 5 G/lít, thậm chí tăng > 200 G/lít. Trên tiêu bản máu dàn có tới 70-90% là các lympho nhỏ nhân đậm đặc, nguyên sinh chất hẹp.
 - + Hình thái hồng cầu (HC) bình thường, số lượng HC giảm, tiểu cầu (TC) giảm.
 - + Dòng bạch cầu hạt giảm nặng.
- Tuỷ: tế bào lympho xâm lấn, lấn át toàn bộ tuỷ, các tổ chức mỡ bị lấn át.
- Huyết thanh học về miễn dịch: các Ig (IgG, IgM, IgA) giảm nặng
- Di truyền: biến đổi NST có thể gặp các dạng sau đây:
 - + Trisomy NST12, 14q.
 - + Chuyển đoạn t(11;14)
 - + Phát hiện gen ung thư BCL-2, gen này có mặt trên NST 22, 2, chúng đảm nhiệm sản xuất chuỗi nhẹ Ig.
- Tế bào miễn dịch: hầu hết phát hiện thấy CD19+, CD20+ thuộc dòng B lympho.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Chẩn đoán xác định

- Các dấu hiệu lâm sàng: hạch, lách, gan to không có triệu chứng như sốt, đau.
- Kết quả xét nghiệm máu: bạch cầu tăng rất cao, chủ yếu là lympho trưởng thành, lympho nhỏ (> 5G/lít).
- Dấu ấn MD: CD19+, CD20+.

3.2. Chẩn đoán các thể thay đổi (varian)

- Thể không triệu chứng, kéo dài trong nhiều năm (Rai: gd:0)
- CLL + tan máu: Coombs (+), thiếu máu, HCL tăng.
- Tiền lỵxêmi dòng lympho do CLL chuyển thành.

- Thể T-CLL: tế bào lympho lớn, có hạt, thường gặp ở người trẻ (hiếm gặp), CD3+, CD7+, CD2+.
- Lơxêmi tế bào NK: Có CD16, CD56(+).

3.3. Chẩn đoán phân biệt

- U lympho: hạch phát triển nhanh, sốt, ra mồ hôi.
- Tiền lơxêmi dòng T lympho: tế bào to (10-15 μ m), chẩn đoán MD (CD3, CD2+) thường do virus HTLV gây nên.
- Lơxêmi tế bào tóc (hairy cell leukemia): tế bào bạch cầu có lông (tóc) thuộc B lympho. Tế bào lớn, nguyên sinh chất rộng, CD19(+), CD20(+).
- Lơxêmi tế bào NK: lympho lớn, NSC có hạt lớn thuộc dòng T lympho CD3+, CD16+, CD56+.
- Lơxêmi tương bào: hình dạng tương bào, CD38(+).

4. ĐIỀU TRỊ

Dựa theo phân loại của Rai (bảng 2.11)

Trừ giai đoạn "O", còn các giai đoạn I, II, III, IV đều cần được điều trị, đặc biệt giai đoạn II và III có tuỷ giảm sinh, tan máu và hạch to nhiều nơi.

Bảng 2.11. Phân giai đoạn bệnh (Rai, 1997)

Giai đoạn	Đặc điểm lâm sàng + xét nghiệm
O	Chỉ có lượng lympho tăng > 5 G/l
I	Như giai đoạn "O" Hạch to
II	Như giai đoạn "O" Hạch to, lách to, gan to
III	Như giai đoạn "O" Hạch to, lách to, gan to Thiếu máu (HST < 100 G/lít)
IV	Như giai đoạn "O" Tiểu cầu giảm < 100 G/lít

4.1. Điều trị đặc hiệu

4.1.1. Hoá chất

a. *Corticoid*: 30mg/m²/ngày, có thể dùng methylprednisolon: 1-2mg/kg/ngày x 5 ngày/tháng. Có thể phối hợp với các chất thuộc nhóm alkyl như cyclophosphamid 250mg/m²/ngày x 5 ngày, có thể dùng liều cao 750mg/m²/ngày x 6 ngày rồi giảm dần 6 hoặc 4 mg/m²/ngày.

b. Phác đồ COP

- Cyclophosphamid: 250 mg/m²/ngày x 5 ngày, hoặc 750 mg/m²/ngày x 1 ngày tiêm tĩnh mạch.
- Oncovin: 2 mg/m²/ngày x 1 ngày, tiêm tĩnh mạch.
- Prednisolon: 40mg/m²/ngày x 4 ngày, mỗi tháng 1 liều như vậy, tiêm tĩnh mạch.

c. Phác đồ CHOP

COP + Doxorubicin (hydroxodaunorubicin, adriamycin): 25 mg/m²/ngày, 1 tháng 1 lần.

4.1.2. Tia xạ: thường dùng 100c Gy/tuần x 10 tuần

4.1.3. Cắt lách: khi lách quá to, cản trở hoạt động.

4.2. Điều trị hỗ trợ

- Tăng cường miễn dịch:
 - + γ -globulin 4mg/kg/ngày x hàng tháng 1 lần.
 - + Truyền lympho hoà hợp HLA.
- Chống nấm, chống nhiễm trùng: kháng sinh
- Truyền tiểu cầu nếu tiểu cầu giảm < 50 G/lít + xuất huyết.

5. YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG

Các yếu tố tiên lượng xấu:

- Số lượng bạch cầu > 50 G/l.
- Tiền lympho > 10%.
- Thâm nhiễm tủy.
- Tuổi > 70
- Đáp ứng chậm với hoá chất và tia xạ.

6. MỘT SỐ THỂ LOXÊMI TẾ BÀO LYMPHO HIẾM GẶP

6.1. Loxêmi tế bào tóc (hairy cell leukemia)

a. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm

- Tuổi: gặp nhiều ở tuổi > 50
- Giới: nam nhiều hơn nữ (4/1)
- Lâm sàng: lách to (> 90%), thiếu máu, nhiễm trùng.
- Biểu hiện của bệnh tự miễn dịch.

- Cận lâm sàng:
- + Hồng cầu giảm nặng chiếm 2/3 các trường hợp.
- + Tế bào tóc ở máu tăng cao (> 90%), phản ứng với dấu ấn B lympho. Tế bào có hình dạng đặc biệt: bề mặt có nhiều “lông” kéo dài như sợi tóc, tế bào to (10-15µm), nguyên sinh chất bắt màu kiềm nhạt, nhân có hạt nhân.
- + Tuỷ đồ, sinh thiết tuỷ: thâm nhiễm toàn bộ là tế bào tóc. Giảm sinh dòng hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu hạt. Có thể có tình trạng xơ tuỷ.
- + Hoá tế bào: tế bào kháng với acid phosphatase.

b. Điều trị

- Nguyên tắc: chỉ điều trị khi có các điều kiện sau đây:
- + Lách to
- + Thiếu máu (HST < 100 g/lít)
- + Tiểu cầu < 100 G/lít
- + Bạch cầu hạt < 20 G/lít
- + Thâm nhiễm tổ chức.
- Thuốc:
- + Hoá trị liệu các hoá chất sau đây có thể dùng:
 - . Chlorodeoxyadenosin (Cladribin): 0,09 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc dưới da.
 - . Deoxycoformycin (Pentostatin): 4mg/m²/ngày, cách 1 tuần 1 lần, tiêm tĩnh mạch cho tới khi lui bệnh.
 - . Fludarabin, chlorambucin, cyclophosphamid.
- + Interferon (INF-α).
- + Cắt lách khi quá to.
- + Các chất kích thích sinh bạch cầu: G - CSF, GM-CSF.

6.2. Loxêmi tế bào T (T-cell leukemia = TCL)

Bệnh lý phụ thuộc vào đột biến ở giai đoạn nào trong quá trình biệt hoá của T lympho, do vậy TCL có nhiều thể bệnh khác nhau. Thường là tế bào T chín (post thymic) với các phenotyp CD3 (+), CD4(+), CD8(+), kích thước lớn, có thể chia 3 thể sau đây: Tiên T (Pro-TLL), T trưởng thành (Adult TLL) và NK -T loxêmi (NK-T cells).

6.2.1. Tiên T-loxêmi (T-prolymphocytic leukemia = T - PLL)

- Về lâm sàng: có thể gặp lách to, gan to, hạch to. Chậm hơn, có thể tổn thương da. Đây là triệu chứng có giá trị để phân biệt với CLL và B-PLL.

- Về xét nghiệm: cho thấy số lượng bạch cầu tăng 100-200G/lít, tế bào nhỏ, đều, CD4(+), CD8(-) chiếm 70%, CD4(+), CD8(+) chiếm 15%. Hầu hết tế bào này có CD7(+), đây là dấu ấn phân biệt với ATLL và NK-T. Sinh thiết các tổn thương da có thể thấy tế bào T thâm nhiễm tại chỗ.

- Điều trị: gần giống ATLL (adult T-cell leukemia/lymphoma), TCL diễn biến nhanh, sống trung bình 6 tháng - phần lớn bệnh nhân không đáp ứng với hoá trị liệu. Theo kinh nghiệm của một số tác giả cho thấy có số ít bệnh nhân đáp ứng với phác đồ CHOP, số khác đáp ứng với DCF liều 4mg/m² mỗi tuần, phác đồ này khoảng 10% lui bệnh hoàn toàn. Kết quả điều trị cho thấy nhóm bệnh nhân CD4(+) tốt hơn nhóm CD8(+). Nhìn chung TCL điều trị khó khăn tiên lượng xấu.

6.2.2. Loxêmi-lympho T người trưởng thành (adult - T lymphocytic leukemia = ATLL)

ATLL liên quan HTLV do Gallo phát hiện 1977 và cũng năm này người ta đã mô tả lâm sàng và xét nghiệm của ATLL. Gen gây ATLL là HTLV-1, bệnh được mô tả đầu tiên ở Nhật, sau đó là ở Anh, Mỹ, Barazil.

- Về lâm sàng: ít có các biểu hiện đặc biệt, ngoại trừ leukemia cấp. Có thể gặp: hạch to, tổn thương u da, tăng Ca⁺⁺ máu, tăng lympho non > 10G/lít có khi tới 20-30 hoặc 100G/lít, bệnh nhân có hội chứng loxêmi cấp.

- Chẩn đoán: dựa vào xét nghiệm có anti-HTLV-1 hoặc genom của HTLV bằng PCR. Các dấu ấn T lympho non như CD7(+), CD25(+) (anti-Tac). Về hình thái ở máu và tủy thường thấy thể lympho non, nhân lớn, hình thái bất thường, số lượng bạch cầu tăng cao > 10 - 100G/lít, hiếm có trường hợp > 100 G/lít.

- Điều trị: bệnh nhân thường sống ngắn ngày (không quá 6 tháng). Một số ít bệnh nhân diễn biến chậm (dạng mạn tính) có thể sống > 1 năm. Điều trị bằng phác đồ CHOP hoặc M-BACOD có thể lui bệnh nhưng không duy trì được lâu. Cho tới nay điều trị bệnh này còn gặp nhiều khó khăn, tiên lượng xấu.

6.2.3. Loxêmi - lympho hạt lớn (large granular lymphocytic leukemia = LGL)

Lympho lớn có hạt trong nguyên sinh chất có dấu ấn dòng T lympho, đồng thời có dấu ấn tế bào NK (Natural Killer-cells). Do đặc điểm tế bào, bệnh này có các tên gọi khác nhau, vì có hạt azurophil trong nguyên sinh chất nên được gọi tên là loxêmi lympho lớn có hạt (LGL). Vì bệnh kéo dài nên gọi là bệnh tăng sinh mạn dòng T lympho (T-cell-CLL) hoặc loxêmi dòng T - ức chế (T-suppressor cell - leukemia) hoặc NK-loxêmi.

- Về lâm sàng: có các biểu hiện chung của bệnh tăng sinh lympho kéo dài, dai dẳng, lách to, gan to, thiếu máu.

- Xét nghiệm: bạch cầu tăng, chủ yếu là lympho, 20-70G/lít, giảm bạch cầu hạt trung tính, giảm hồng cầu, giảm HST. Có thể thấy tăng mẫu tiểu cầu, nhưng số lượng tiểu cầu ngoại vi giảm. Các dấu ấn màng (CD) cho thấy CD2,3 (+), CD4(-), CD8(+), CD16(+) trong một số ít trường hợp CD16(-) và CD4(+).

- Chẩn đoán: dựa vào lâm sàng và các phenotyp của T lympho và NK như CD3(+), CD4, CD8, CD16...

- Điều trị: hoá trị liệu bằng corticoid và chất thuộc nhóm alkyl như cyclophosphamid, chlorambucil hoặc methotrexat, trong một số nghiên cứu tác giả còn dùng cyclosporin A.

Nhìn chung bệnh có thể kéo dài, nhưng kém đáp ứng với điều trị, tiên lượng xấu.

U LYMPHO ÁC TÍNH (Malignant lymphomas)

1. MỞ ĐẦU

U lympho ác tính là một nhóm bệnh lý ác tính của tổ chức lympho, có thể là tại hạch hoặc có thể là ngoài hạch. Bao gồm hai nhóm bệnh chính:

- Bệnh Hodgkin (Hodgkin disease).
- U lympho ác tính không Hodgkin (non - Hodgkin lymphomas).

Đây là một nhóm bệnh khá hay gặp ở Việt Nam, đặc biệt ở người trung niên và lớn tuổi; nam thường hay gặp hơn nữ.

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CỦA U LYMPHO ÁC TÍNH

2.1. Hạch to

Đây là triệu chứng phổ biến nhất, có thể gặp từ 60-100% các trường hợp (tùy nghiên cứu), có thể thấy từ một cho đến nhiều hạch. Trong bệnh Hodgkin hạch thường tạo thành chùm.

- Hạch thường không đau, không nóng không đỏ; kích thước có thể từ rất bé (0,3cm) đến lớn (vài cm), thậm chí là rất lớn (10-20 cm).
- Hạch có thể gặp ở góc hàm, dọc cơ ức đòn chũm, hố thượng đòn, nách, bẹn, khuỷu tay, trung thất, ổ bụng, amidan...
- Ở giai đoạn muộn hạch thường to, ít di động, có thể đau (do chèn ép thần kinh) hoặc nóng đỏ (do bị viêm phổi hợp).
- Hạch to là triệu chứng đặc trưng (nhất là khi bệnh ở giai đoạn điển hình) của U lympho ác tính nói chung, không phân biệt là Hodgkin hay không Hodgkin.

2.2. Lách to

Một số bệnh nhân đôi khi có lách to. Triệu chứng này có thể gặp ở ba trường hợp:

- U lympho ác tính thể lách (khi chỉ có lách to).
- U lympho ác tính có cả hạch và lách to.

- U lympho ác tính ở giai đoạn muộn (lách to sau khi có hạch to).

Chủ yếu gặp lách to từ độ I đến độ II; Tuy nhiên ở các bệnh nhân bị u lympho ác tính thể lách hoặc bệnh ở giai đoạn muộn thì lách có thể to đến độ III hoặc IV. Thường là lách khá chắc, di động, sờ thấy bờ răng cưa, ấn không đau.

2.3. Gan to

Tỷ lệ gặp có ít hơn (20-25%), ít khi to đơn độc mà thường kèm theo hạch to và/hoặc lách to. Gan thường to dưới bờ sườn từ 1 đến vài cm, ấn không đau, khá chắc, bờ gan tròn, đôi khi có thể có u cục.

2.4. Sốt

Có thể gặp triệu chứng sốt vào bất cứ giai đoạn nào của bệnh, đặc biệt ở những bệnh nhân bị Hodgkin. Tuy nhiên ở giai sớm triệu chứng sốt là không thường xuyên; Còn ở giai đoạn cuối thì khá hay gặp triệu chứng sốt. Sốt còn có thể xảy ra khi có giảm bạch cầu, có biểu hiện nhiễm trùng rõ hoặc ngay cả khi không có các dấu hiệu đó.

2.5. Các triệu chứng khác: ở giai đoạn muộn của bệnh, có thể gặp các triệu chứng sau:

- Thiếu máu: thường là một thiếu máu bình sắc, hồng cầu bình thường, còn hồi phục (tỷ lệ hồng cầu lưới bình thường). Ở giai đoạn cuối, đặc biệt là khi có điều trị bằng hoá chất hoặc tia xạ thì mức độ thiếu máu cũng rõ hơn.
- Nhiễm trùng: có thể gặp hiện tượng viêm nhiễm, chủ yếu là ở đường hô hấp (họng, phế quản...), tuy nhiên chủ yếu là gặp ở giai đoạn muộn và/hoặc khi có dùng hoá trị liệu, xạ trị liệu làm cho số lượng bạch cầu giảm.
- Xuất huyết: thường xuất hiện ở giai đoạn cuối, khi bệnh đã chuyển thành lỵxêmi cấp, hoặc sau khi sử dụng hoá trị liệu gây ra suy tuỷ. Xuất huyết chủ yếu là do giảm tiểu cầu có thể kèm theo giảm tỷ lệ prothrombin.
- Ngứa: có thể gặp ở những bệnh nhân bị Hodgkin.

2.6. Nói về u lympho ác tính ngoài hạch

- Ở đây muốn nói đến các u lympho ác tính ngoài hạch tiên phát (primary extranodal lymphomas) nghĩa là u xuất hiện đầu tiên, thậm chí là duy nhất, ở ngoài các hạch lympho.

- Tất cả các cơ quan trong cơ thể đều có thể có u lympho, như: đường tiêu hoá, vòng Waldeyer, não, đầu, mặt-cổ, tổ chức mềm, tinh hoàn và đường sinh dục-tiết niệu, mắt/hở mắt, da, xương, ngoài màng cứng, vú, phổi-màng phổi, phần phụ...

Nói chung các u lympho ác tính ngoài hạch tiên phát khó chẩn đoán và thường có tiên lượng nặng. Với việc áp dụng nhiều kỹ thuật chẩn đoán hiện đại (siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ...) và sử dụng mổ thăm dò lấy mẫu sinh thiết... rộng rãi hơn cho nên tỷ lệ các trường hợp bị u lympho ác tính ngoài hạch phát hiện được ngày càng cao hơn so với trước.

3. PHÂN CHIA GIAI ĐOẠN CỦA U LYMPHO ÁC TÍNH

Tại hội thảo ở Ann-Arbor (Michigan) 4 - 1971, người ta thống nhất chia u lympho ác tính thành bốn giai đoạn và tùy theo các trạng thái lâm sàng mà chia thành mức độ A và B như sau:

- Giai đoạn I: tổn thương ở một vùng hạch đơn độc (I), hoặc ở một vị trí ngoài hạch (extralymphatic) đơn độc (I_E).

- Giai đoạn II: tổn thương ở hai vùng hạch trở lên, nhưng còn ở về một phía của cơ hoành (II). Có thể bao gồm cả lách (spleen) (II_S), hoặc tổn thương khu trú ở ngoài hạch (II_E) hoặc có ở cả hai (II_{ES}) nhưng vẫn còn ở một phía của cơ hoành.

- Giai đoạn III: tổn thương ở cả hai phía của cơ hoành (III); có thể có tổn thương ở cả lách (III_S) hoặc ở ngoài hạch (III_E) hoặc ở cả hai (III_{SE}).

- Giai đoạn IV: tổn thương lan toả và rải rác nhiều nơi của các tổ chức ngoài hạch (như: tuỷ xương, gan, hoặc di căn vào nhiều nơi của phổi...); có thể có hoặc không có tổn thương hạch lympho. Tùy theo tình trạng mà phân chia thành mức độ A hoặc B nữa:

+ B: là khi có các triệu chứng kèm theo như: sốt, ra mồ hôi đêm, hoặc sút cân không giải thích được $\geq 10\%$ trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng.

+ A: là khi không có các triệu chứng trên.

Ngoài ra, còn có thể chia u lympho ác tính thành III_{A1} gồm hạch ở lách, bụng, rốn lách hoặc rốn gan; III_{A2} là khi hạch có cả ở cạnh động mạch chủ, lách, ổ bụng, rốn lách và rốn gan).

Lưu ý: Phân chia giai đoạn Ann-Arbor chủ yếu được áp dụng cho bệnh Hodgkin; còn đối với u lympho ác tính không Hodgkin thì đây không phải là cách tốt nhất vì cách chia này chỉ thiên về việc đề cập các vùng có hạch lympho hơn là chú ý đến xuất xứ huyết học của u lympho; Do vậy mà có đến hơn 80% các u lympho có độ ác tính thấp và hơn 50% các u lympho ác tính vừa và cao thì đều nằm vào giai đoạn III và IV của bệnh.

4. ĐẶC ĐIỂM TẾ BÀO HỌC - TỔ CHỨC HỌC CỦA U LYMPHO ÁC TÍNH

Đặc điểm này có sự khác nhau giữa bệnh Hodgkin với u lympho ác tính không Hodgkin.

4.1. Trong bệnh Hodgkin

4.1.1. Hạch đờ: trên tiêu bản hạch đờ có thể thấy các dấu hiệu sau:

- Hạch tăng sinh, chủ yếu là dòng lympho (ở các lứa tuổi); nhưng đa số các trường hợp có biểu hiện tính chất đa hình thái như: có gặp các tế bào bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu hạt ưa acid, đại thực bào, monocyct, tế bào xơ...

- Trong các trường hợp điển hình sẽ thấy có các tế bào Reed-Sternberg. Đó là các tế bào có kích thước rất to; nhân to, xù xì, có nhiều múi, nguyên sinh chất ưa base nhẹ, không có hạt đặc hiệu, các tế bào này thường đứng riêng lẻ, không kết thành đám.

4.1.2. Sinh thiết hạch: trên tiêu bản sinh thiết có thể thấy các hình ảnh tổn thương như: tăng sinh lympho, tăng sinh xơ, tăng sinh tế bào liên võng, đặc biệt là có mặt của các tế bào Reed-Sternberg.

Về mặt tổ chức học, bệnh Hodgkin được chia thành bốn thể:

- Thể chủ yếu là tế bào lympho (lymphocytes predominance).
- Thể xơ nốt (nodular sclerosis).
- Thể hỗn hợp tế bào (mixed cellularity).
- Thể mất tế bào lympho (lymphocytic depletion), trong đó bao gồm hai thể nhỏ:
 - + Thể xơ lan toả kèm theo nghèo tế bào, đặc biệt là lympho.
 - + Thể liên võng: rất ít tế bào lympho nhưng có gặp rất nhiều tế bào Reed-Sternberg.

Nói chung chỉ trừ thể đầu tiên là ít gặp, còn ở những thể khác rất hay gặp (thậm chí là gặp nhiều) các tế bào Reed-Sternberg.

4.2. Trong bệnh u lympho ác tính không Hodgkin

4.2.1. Hạch đỏ: có thể thấy các dạng tổn thương sau:

- Hạch tăng sinh mạnh, khá đồng nhất, tuyệt đại đa số là các tế bào thuộc dòng lympho. Ít gặp các tế bào bạch cầu đoạn trung tính, bạch cầu đoạn ưa acid; các tế bào xơ hoặc đại thực bào cũng có thể gặp nhưng không phổ biến và mật độ cũng không nhiều như trong bệnh Hodgkin.

- Phần lớn các tế bào đều là lymphoblast hoặc prolymphocyt, ít gặp các trường hợp là tế bào lymphocyt.

- Các tế bào thường có kích thước to; nguyên sinh chất hẹp, ưa base, nhân to mịn; có thể có hình ảnh nhân nút, vỡ, nhân chia, nhân quai... Những tế bào này không tạo thành đám (trừ trường hợp đó là thể có nguyên bào miễn dịch thì rất dễ nhầm là đứng thành cụm, thành đám).

4.2.2. Sinh thiết hạch: trên tiêu bản sinh thiết có thể thấy các tổn thương:

- Về loại tế bào: có thể gặp lymphocyt, lympho blast, nguyên bào miễn dịch... với các tổn thương tế bào là có thể chẻ hoặc không chẻ.

- Về tổn thương tổ chức: có thể gặp dạng nang hoặc dạng lan toả; và các tế bào nhỏ là chủ yếu hay to là chủ yếu hoặc dạng hỗn hợp vừa to vừa nhỏ.

Trên cơ sở các tổn thương đó, Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ (National Cancer Institute: NCI) năm 1982, đã đưa ra cách xếp loại công thức thực hành (Working Formulation = WF) mà trong đó bao gồm 10 thể với ba mức độ ác tính như sau:

- U lympho có độ ác tính thấp (low-grade lymphomas):
 - + Thể lympho bào tế bào nhỏ.

- + Tế bào nang, tế bào nhỏ, nhân chẻ.
- + Tế bào nang tế bào lớn và tế bào nhỏ nhân chẻ hỗn hợp.
- U lympho có độ ác tính vừa (Intermediate-grade lymphomas):
- + Tế bào nang tế bào to.
- + Tế bào lan toả, tế bào nhỏ, nhân chẻ.
- + Tế bào lan toả, tế bào to và nhỏ hỗn hợp.
- + Tế bào lan toả tế bào to.
- U lympho có độ ác tính cao (high-grade lymphomas):
- + Tế bào tế bào to và nguyên bào miễn dịch.
- + Tế bào lympholast (nguyên bào lympho).
- + Tế bào tế bào nhỏ không chẻ (tương đương với u lympho Burkitt không biệt hoá trong xếp loại Raparpor).

5. CÁC TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG KHÁC

Có thể gặp các biểu hiện như:

- Thiếu máu: hồng cầu, hemoglobin, hematocrit giảm; càng về sau biểu hiện này càng rõ.
- Giảm số lượng tiểu cầu: càng về sau biểu hiện này càng nặng.
- Bạch cầu: có thể tăng (nếu có nhiễm trùng phối hợp); có thể giảm-đặc biệt khi có sử dụng hoá trị liệu.
- Máu lắng: tăng, nhất là trong bệnh Hodgkin.
- LDH (lactat dehydrogenase): tăng, có thể tăng rất cao.
- Chức năng gan, chức năng thận: có thể có biểu hiện rối loạn.
- Xquang, siêu âm: có thể thấy hạch ở trung thất, ổ bụng (dưới gan, dọc động mạch chủ bụng...).
- Ở giai đoạn muộn đôi khi có biểu hiện rối loạn đông-cầm máu...

6. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT: cần chẩn đoán phân biệt một số bệnh sau:

6.1. Hạch tăng sinh phản ứng: hạch to, thường rất đau; đại đa số các trường hợp là dễ tìm thấy nơi tổn thương làm cho hạch to (như: viêm họng, viêm cơ, đứt tay/chân...). Bệnh thường diễn biến cấp nhưng lành tính; hạch trở lại bình thường khi điều trị khỏi bệnh chính.

6.2. Lao hạch

- Hạch thường gặp ở dọc cơ ức đòn chũm, thành chuỗi; Tuy nhiên chúng có thể gặp ở nơi khác nữa. Hạch thường không đau, nhưng diễn biến theo trình tự: mềm dần, rồi vỡ miệng hạch và chất bã đậu chảy ra ngoài.

- Thường có sốt về chiều, đôi khi có tổn thương lao ở nơi khác nữa (phổi, màng bụng...).

- Xét nghiệm:

+ Hạch đồ và sinh thiết hạch thường thấy tổn thương đặc hiệu như: có gặp tế bào bán liên, tế bào khổng lồ (tế bào Langhans), chất bã đậu.

+ Có thể tìm thấy BK.

+ Phản ứng Mantoux dương tính mạnh (thường là trên 1,5 cm).

+ Máu lắng tăng rất cao.

- Điều trị đặc hiệu: đáp ứng rất tốt.

6.3. Hạch ung thư di căn

- Trên tiêu bản hạch đồ và sinh thiết hạch thường thấy các tế bào ung thư có kích thước to, nguyên sinh chất rộng, đôi khi có hốc chế tiết; nhân to, mịn, thường có nhiều hạt nhân. Phần lớn di căn vào hạch là ung thư biểu mô, bởi vậy các tế bào ung thư thường đứng thành đám.

- Đa số các trường hợp là có tìm thấy cơ quan bị tổn thương ung thư mà từ đây di căn vào hạch.

7. ĐIỀU TRỊ

7.1. Hóa trị liệu: có nhiều phác đồ, nhưng dưới đây là những phác đồ chủ yếu:

7.1.1. Bệnh Hodgkin

a. Phác đồ MOPP cổ điển tiêu chuẩn

- Nitrogen mustard : 6 mg/m², TM-ngày 1 và 8.

- Vincristin : 1,4 mg/m²·TM ngày 1 và 8.

- Procarbazin : 100 mg/m²-uống, ngày 1 đến 14.

- Prednisolon : 40 mg/m²-uống, ngày 1 đến 14; chỉ ở chu kỳ 1 và 4.

Chu kỳ điều trị là 28 ngày, sử dụng khoảng 6-12 đợt thì kết quả đưa lại khá ổn định.

b. Phác đồ ChVPP

Cách dùng:

- Chlorambucil : 6 mg/m², uống ngày 1 đến 14.

- Vinblastin : 6 mg/m², TM ngày 1 và 8.

- Procarbazin : 6 mg/m², uống ngày 1 đến 14.

- Prednison : 40 mg/m², uống ngày 1 đến 14.

Cứ 28 ngày dùng 1 đợt, tùy điều kiện; và cần dùng ≥ 6 đợt điều trị.

c. Phác đồ ABVD

Cách dùng:

- Adriamycin : 25 mg/m², TM, ngày 1 và 15.
- Bleomycin : 10 mg/m², TM, ngày 1 và 15.
- Vinblastin : 6 mg/m², TM, ngày 1 và 15.
- Dacarbazin : 375 mg/m², TM, ngày 1 và 15.

Như vậy phác đồ ABVD dùng 1 đợt chỉ tập trung vào 2 ngày. Điều này có thể làm bệnh nhân mệt; Tuy nhiên có một ưu điểm rất lớn là tạo ra được một cường độ liều rất mạnh để đánh vào khối u ác tính.

Cứ 28 ngày dùng 1 đợt, khoảng nghỉ giữa những ngày có điều trị là 13 ngày. Cần điều trị ≥ 6 đợt.

d. Phác đồ MOPP/ABV

Được thực hiện theo cách dùng "lai" ("hybrid") liên tiếp nhau (hay gọi là dùng "kép").

Cách dùng:

- Nitrogen mustard : 6 mg/m², TM, ngày 1.
- Vincristin : 1,4 mg/m², TM ngày 1.
- Procarbazin: 100 mg/m², uống ngày 1 đến 7.
- Prednisolon: 40 mg/m², uống ngày 1 đến 14.
- Adriamycin: 35 mg/m², TM, ngày 8.
- Bleomycin: 6 mg/m², TM, ngày 8.
- Vinblastin: 6 mg/m², TM, ngày 8.

Cứ 28 ngày dùng 1 đợt, dùng ≥ 6 đợt. Đây cũng là một phác đồ khá tốt, được nhóm các chuyên gia Canada sử dụng để điều trị cho bệnh Hodgkin tiến triển, kết quả đạt lui bệnh hoàn toàn là 85%.

e. Phác đồ MOP/BAP

Là một phác đồ "lai", được dùng như sau:

- Nitrogen mustard : 6 mg/m² - TM, ngày 1.
- Vincristin : 1,4 mg/m² - TM, ngày 1 và ngày 8.
- Procarbazin : 100mg/m² - uống, ngày 2 đến 12.
- Bleomycin : 2 mg/m² - TM, ngày 1 và 8.
- Adriamycin : 30 mg/m² TM chậm, ngày 8.
- Prednisolon : 40 mg/m²- uống, ngày 1 đến 7 và 9 đến 12.

Phác đồ được lập lại sau 4 tuần, dùng ≥ 6 đợt.

Theo Thomas P.Miller và cộng sự (1995) thì đây là một phác đồ có kết quả hơn MOPP.

7.1.2. U lympho ác tính không Hodgkin

a. Phác đồ COP

- Vincristin : 1 mg/m² - TM, ngày 1.
- Cyclophosphamid : 300 mg/m² - TM, ngày 1 đến 5.
- Prednisolon : 40 mg/m² - uống ngày 1 đến 5.

Sau đó cứ 3 ngày kiểm tra máu một lần, nếu không có hiện tượng ức chế tủy thì có thể điều trị tái cảm ứng sau 12 - 21 ngày.

Một số sách nước ngoài cũng nêu phác đồ này, nhưng cách dùng có khác hơn:

- Vincristin : 1,4 mg/m² (tối đa là 2 mg) - tiêm TM, ngày 1.
- Cyclophosphamid : 400 mg/m², uống ngày 1 đến 5.
- Prednisolon : 100 mg/m², uống ngày 1 đến 5.

Cứ 21 ngày điều trị một đợt, cần dùng 6 đến 12 đợt

b. Phác đồ COPP

Chính là phác đồ COP + Procarbazin, nhưng cách dùng có khác:

- Cyclophosphamid : 400 mg/m², TM, ngày 1 và ngày 8.
- Vincristin : 1,4 mg/m², TM, ngày 1 và ngày 8.
- Procarbazin : 100 mg/m², uống ngày 1 đến 14.
- Prednisolon : 40 mg/m², uống ngày 1 đến 14.

Cứ 28 ngày dùng một đợt, cần dùng 6 đến 12 đợt

c. Phác đồ CHOP

Là phác đồ COP + Adriblastin mà cách dùng như sau:

- Cyclophosphamid : 750 mg/m², tiêm TM, ngày 1.
- Adriblastin : 50 mg/m², tiêm TM, ngày 1.
- Vincristin : 1,4 mg/m², TM, ngày 1.
- Prednisolon : 100 mg/m², uống ngày 1 đến 5.

Cứ 21 ngày dùng một đợt, cần dùng trên 6 đợt

Đối với người lớn tuổi chúng tôi áp dụng phác đồ CHOP, nhưng với cách dùng như sau:

- Adriblastin : 30 mg/m², tiêm TM chậm, ngày 1.
- Vincristin : 2 mg/m², tiêm TM, ngày 2.

- Cyclophosphamid : 200 mg/m², tiêm TM, ngày 3,4 và 5.
- Prednisolon : 40 mg/m², uống ngày 1 đến 5.

d. Phác đồ CHOP-Bleo

Cách dùng:

- Cyclophosphamid : 750 mg/m², TM ngày 1.
- Hydroxydaunomycin (Adriamycin) 50 mg/m², TM, ngày 1.
- Vincristin : 2 mg; TM, ngày 1 và 5.
- Prednisolon : 100 mg, uống ngày 1 đến 5.
- Bleomycin : 15 mg, TM, ngày 1 và 5.

Cứ 3 tuần dùng 1 đợt, cần dùng trên 6 đợt

Lưu ý:

- Liều cyclophosphamid giảm 20% nếu bệnh nhân trước đó có tia xạ hoặc đã bị giảm sinh tủy.
- Liều bleomycin giảm xuống (còn 4 mg/m²) cho bệnh nhân già ≥ 60 tuổi.
- Tùy từng trường hợp cụ thể mà phác đồ trên có thể dùng rút ngắn hơn (không dùng vincristin và bleomycin vào ngày thứ 5 nữa).

e. Phác đồ CEPP

Phác đồ được Chao, N.J; Rosenberg, S.A; và C.S. giới thiệu (1990), với cách dùng như sau:

- Cyclophosphamid : 600 mg/m², TM, ngày 1 và 8.
- Etoposid : 70 mg/m², TM, ngày 1,2 và 3.
- Procarbazin : 60 mg/m², uống ngày 1 đến 10.
- Prednison : 60 mg/m², uống ngày 1 đến 10.

Cứ 28 ngày dùng một đợt.

(Như vậy phác đồ CEPP chính là biến tướng của COPP trong đó oncovin được thay bằng etoposid).

Phác đồ CEPP được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân bị u lympho tiến triển, có nguy cơ xấu.

7.2. Một số biện pháp điều trị khác cho u lympho ác tính

7.2.1. Xạ trị liệu

- Thường áp dụng cho bệnh Hodgkin hơn là u lympho ác tính không Hodgkin. Tuy nhiên để áp dụng được đúng, rất nên tham khảo ý kiến của các thầy thuốc xạ học (radiation therapist).

- Nói chung người ta thường áp dụng khi: khối u còn đơn độc hoặc chỉ ở một vùng còn khu trú; và trong các trường hợp mà khối u quá to thì xạ trị liệu được sử dụng để phối hợp với hoá trị liệu.

7.2.2. Interferon- α (IFN- α)

- Chỉ định cho các bệnh nhân bị u lympho ác tính không Hodgkin, thể nang, tế bào nhỏ, chẻ hoặc để điều trị phối hợp sau khi đã điều trị tấn công và củng cố bằng hoá trị liệu.

- Liều dùng: 3-9 triệu UI, tiêm dưới da hàng ngày hoặc cách nhật.

7.2.3. Miễn dịch liệu pháp (Immunotherapy)

- Có thể sử dụng các kháng thể chống dị loại (anti-idiotyp antibodies) để điều trị cho bệnh nhân bị u lympho ác tính không Hodgkin có độ ác tính thấp.

- Liệu pháp miễn dịch phóng xạ (radio-immunotherapy): người ta gắn chất đồng vị phóng xạ lên các kháng thể đơn dòng đặc hiệu chống khối u, rồi tiêm cho bệnh nhân bị u lympho ác tính. Các kháng thể sẽ đưa các chất phóng xạ này vào tận các khối u đặc hiệu.

Nói chung các liệu pháp trên đều đang ở giai đoạn thử nghiệm, hiệu quả đưa lại chưa thực sự cao lắm.

8. TIÊN LƯỢNG

- Những yếu tố tiên lượng nặng là:

+ Bệnh xảy ra ở người già (>60 tuổi).

+ Có nhiều hạch, đặc biệt là hạch quanh rốn, hoặc lan tràn trong lách (> 4 u nhỏ).

+ Khối u quá to, thường được xác định khi khối u trung thất lớn hơn 1/3 đường kính lồng ngực hoặc u ổ bụng có đường kính > 10 cm.

+ Giai đoạn muộn (III hoặc IV).

+ Men LDH tăng cao.

+ Độ ác tính vừa và cao.

+ Thể tế bào T.

- U lympho ác tính là một nhóm bệnh khó chữa, tuy nhiên nhờ sự tiến bộ của các phương pháp chẩn đoán và điều trị, nên hiện nay u lympho ác tính đã được chẩn đoán sớm hơn, chính xác hơn và bởi vậy mà điều trị đã có hiệu quả hơn. Nhiều trường hợp đã có thể sống được > 5 năm, thậm chí là 10 năm hoặc 15 năm.

ĐA U TUỖ XƯƠNG (Multiple Myeloma)

1. DANH PHÁP

- Myelomatosis (U tuỷ xương)
- Multiple myeloma (Đa u tuỷ xương)
- Kahler: Do Kahler mô tả một số biểu hiện lâm sàng
- Neoplastic-monoclonal proliferation of bone marrow plasma cells (tăng sinh ác tính đơn dòng tương bào tuỷ xương).

2. ĐỊNH NGHĨA: Đa u tuỷ xương là bệnh ung thư tương bào (plasma cells), thuộc tuỷ xương với sự có mặt của tổn thương xương, tăng tương bào non, xuất hiện protein đơn dòng trong huyết tương và nước tiểu, đau xương, tăng Ca^{++} máu và thiếu máu. Đa u tuỷ là một thể tuỷ của ung thư tương bào (plasma cell - neoplasma).

Dịch tế học:

- Bệnh xuất hiện ở người trung niên và cao tuổi, thường thấy ở tuổi trên 40. Ở Mỹ trung bình từ 69-71 tuổi.
- Multiple Myeloma (MM) chiếm khoảng 2,9 % trong các bệnh ung thư (tài liệu của Mỹ năm 1999). Ở Mỹ gặp 102 người bị/ 100.000 dân với người da đen nam; 6,7 % với nữ da đen; 4,7% với nam da trắng và 3,2% với nữ da trắng. Trung Quốc là 4/100.000 dân.
- Bệnh có liên quan đến HLA - CW2
- 1/3 số bệnh nhân có liên quan đến không bình thường của nhiễm sắc thể số 14 với chuyển đoạn nhiễm sắc thể t 8,21; q22, q32.
- Tỷ lệ nam/nữ là 3/2; tài liệu mới (2001) của Tổ chức y tế thế giới tỷ lệ này là 1: 1 (WHO 2001).

3. BỆNH SINH HỌC: (pathogenesis)

Bệnh với các biểu hiện bệnh lý: khuyết và loãng xương, giảm sinh tuỷ, tăng tương bào tại tuỷ xương, tăng độ nhớt máu, tăng protein đơn dòng, giảm chức năng thận hoặc suy thận.

Cơ chế bệnh sinh của các rối loạn trên đây có thể giải thích như sau:

- Thiếu máu thứ phát: do tăng sinh tương bào chèn ép tạo máu, do tăng bài tiết các cytokin (IL-6, IL-1, TNF α) ức chế tạo máu; do suy thận...

- Tổn thương xương thứ phát do tăng sản xuất IL-1 β ; TNF β ; IL-6.
- Suy thận thứ phát do protein Bence-Jone lắng đọng ở tổ chức kế cận của thận do tăng Ca⁺⁺, do tăng độ nhớt máu, giảm tuần hoàn thận, do tăng acid uric máu.
- Do rối loạn nhiễm sắc thể: 70% có karyotyp phức hợp: monosomy và trisomy (thể đơn, thể 3 NST).
- Máu ngoại vi thay đổi: thiếu máu, rối loạn đông cầm máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu, tăng tế bào plasma, tăng đơn dòng tương bào (precursors of plasma cells).
- Thay đổi thành phần protein huyết tương: tăng protein, tăng γ -globulin, tăng Ig đơn dòng, giảm Ig bình thường, giảm albumin, tăng protein C, IL-6, β_2 microglobulin.

4. LÂM SÀNG

4.1. Các biểu hiện bệnh lý xương

Đau xương, đau các xương dẹt như đốt sống lưng, xương sườn, xương sọ, xương bả vai, xương chậu, xương đùi, xương đòn. Đau xương chiếm 60% tổng số bệnh nhân. Nguyên nhân đau do tương bào thâm nhập vào xương, do tăng một số cytokin gây đau như TNF β , IL-1 β , IL-6, do loãng xương, làm xương dễ gãy, nhất là các xương dài: xương đùi, cánh tay, xương sườn.

4.2. Biểu hiện thiếu máu: có thiếu máu vừa hoặc nhẹ như giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, có thể có xuất huyết.

Tăng huyết áp do độ nhớt của máu tăng, do tăng protein huyết tương.

4.3. Toàn thân có thể gầy sút, mệt mỏi, suy nhược, giảm cân

4.4. Thận: có biểu hiện giảm thiểu chức năng thận: đá ít, phù...

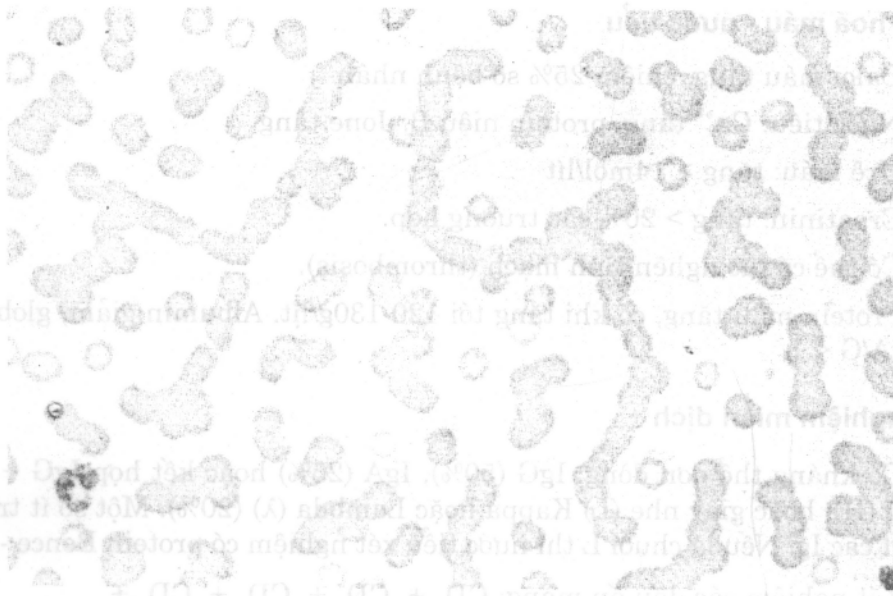
4.5. Gan to (40%), lách to (15%)

4.6. Bệnh nhân thường bị nhiễm trùng vì không có γ globulin miễn dịch bình thường

5. XÉT NGHIỆM

5.1. Máu

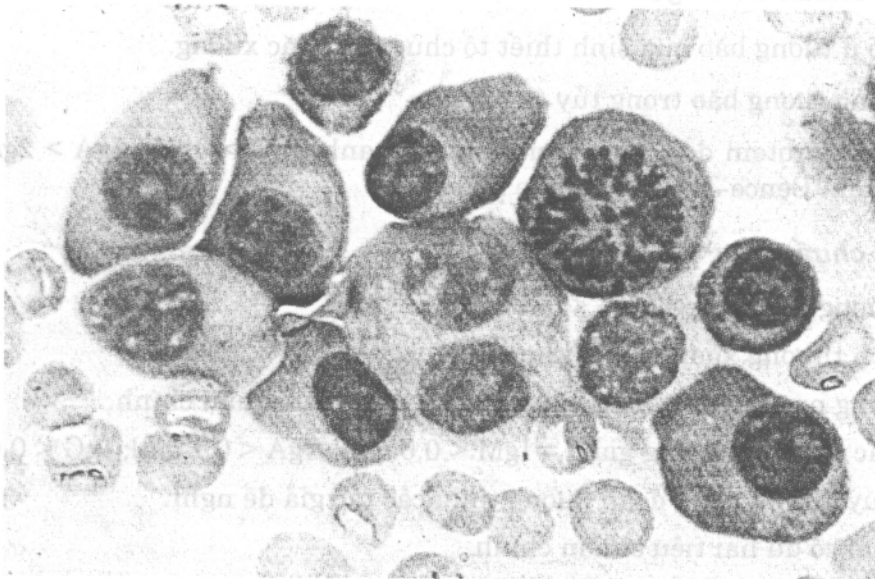
- Thiếu máu: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu giảm
- Có thể có tăng tương bào
- Độ nhớt máu tăng, có hồng cầu chuỗi tiên (H. 2.1), tăng tốc độ lắng máu.
- Xét nghiệm các yếu tố đông máu: giảm prothrombin, giảm APTT, PT, khó tạo cục máu đông.
- Khó tách huyết tương bằng ly tâm, khó tạo dạng tủa (cryo) từ huyết tương.



Hình 2.1. Hình ảnh hồng cầu chuỗi tiên trên tiêu bản máu giọt đần.
Hồng cầu kết dính thành chuỗi

5.2. Tuỷ

Chọc tuỷ hoặc sinh thiết tuỷ thấy tăng tương bào, tương bào thâm nhiễm xương, lấn át tổ chức tạo máu, có thể thấy tương bào tập trung thành từng cụm (H.2.2). Tăng tương bào trong tuỷ có giá trị cao cho chẩn đoán: nghi ngờ khi tăng trên 10%, xác định chắc chắn khi tăng > 30%.



Hình 2.2. Tương bào tăng sinh trong tuỷ xương (tủy đồ):
Tương bào tập trung thành từng cụm 5-10 tế bào

5.3. Sinh hoá máu - nước tiểu

- Calci máu tăng, chiếm 25% số bệnh nhân
- Nước tiểu: Ca^{++} tăng, protein niệu B. Jone tăng
- Urê máu: tăng > 14mol/lít
- Creatinin: tăng > 20% các trường hợp.
- Có thể có tắc nghẽn tĩnh mạch (thrombosis).
- Protein máu tăng, có khi tăng tới 120-130g/lít. Albumin giảm, globulin tăng làm tỷ lệ A/G < 1.

5.4. Xét nghiệm miễn dịch

- Có kháng thể đơn dòng: IgG (50%), IgA (25%) hoặc kết hợp IgG + IgA hoặc giầy nặng (H); hoặc giầy nhẹ (L) Kappa hoặc Lambda (λ) (20%). Một số ít trường hợp không tiết các Ig. Nếu là chuỗi L thì nước tiểu xét nghiệm có protein Bence - Zone.
- Xét nghiệm các dấu ấn màng: $CD_{39}+$, $CD_{19}+$, $CD_{20}+$, $CD_{10}+$

5.5. Điện quang: hình ảnh khuyết xương thấy rõ ở xương sọ, các ổ loãng xương của xương đùi làm xương dễ gãy, có thể gặp hình ảnh xẹp đốt sống thắt lưng. Ngoài ra còn gặp hình ảnh loãng xương chậu, xương sườn và các xương khác.

6. CHẨN ĐOÁN

6.1. Chẩn đoán xác định: dựa theo tài liệu của Bart Barlogie (1995, 1999), các tác giả này chia ra hai loại tiêu chuẩn

6.1.1. Tiêu chuẩn chính gồm có:

- Có u tương bào qua sinh thiết tổ chức tủy hoặc xương.
- Tăng tương bào trong tủy (> 30%).
- Tăng protein đơn dòng trong huyết thanh (IgG > 3g/dl, IgA > 2g/dl), nước tiểu có protein Bence-Jone chuỗi nhẹ λ hoặc K.

6.1.2. Tiêu chuẩn phụ

- Tương bào tăng > 5% - < 30%.
- Tổn thương xương dạng khuyết xương.
- Tăng protein đơn dòng, nhưng dưới mức tiêu chuẩn chính.
- Các Ig bình thường giảm = IgM < 0,05g/dl; IgA < 0,1 g/dl; IgG < 0,6g/dl.

Để quyết định chẩn đoán dương tính, các tác giả đề nghị:

1. Phải có đủ hai tiêu chuẩn chính.
2. Nếu không đủ hai tiêu chuẩn chính, có thể dùng phương án:
 - 1 tiêu chuẩn chính + 2 tiêu chuẩn phụ.

- Trên 3 tiêu chuẩn phụ.

Gần đây (Robert A. Kyle, 2001) đưa tiêu chuẩn tối thiểu (minimal criteria) để chẩn đoán đa u tủy. Các tiêu chuẩn đó là:

- Tương bào tủy > 10%.
- Tương bào tủy < 10% + 1 trong 3 tiêu chuẩn sau đây:
 - + Protein đơn dòng trong huyết thanh > 3g/dl.
 - + Protein đơn dòng trong nước tiểu.
 - + Trên phim X quang có hình ảnh khuyết xương hoặc loãng xương.

Ngoài ra nên dựa trên các biểu hiện bệnh lý khác như hội chứng suy thận, calci máu tăng, hồng cầu chuỗi tiền... Tăng β_2 microglobulin có giá trị chẩn đoán. Theo tiêu chuẩn này, ta có thể chẩn đoán sớm đa u tủy xương.

6.2. Chẩn đoán phân biệt

- Lao xương: đây là trường hợp dễ nhầm nhất, bệnh nhân có thiếu máu, sốt, giảm cân, có thể thấy tăng tương bào, nhưng không tăng protein đơn dòng, các Ig trong giới hạn bình thường hoặc tăng.

- Ung thư di căn tủy: trường hợp này sinh thiết tủy cho kết quả tế bào di căn, không phải tương bào.

- Hội chứng tăng sinh tủy: CML, đa hồng cầu, tăng tiểu cầu nguyên phát đều không có tăng tương bào và protein đơn dòng.

- Suy tủy - rối loạn sinh tủy: không có tăng tương bào, không có khuyết xương, tủy mỡ hóa (suy tủy), tủy giảm sinh 1 hoặc 2 dòng (MDS).

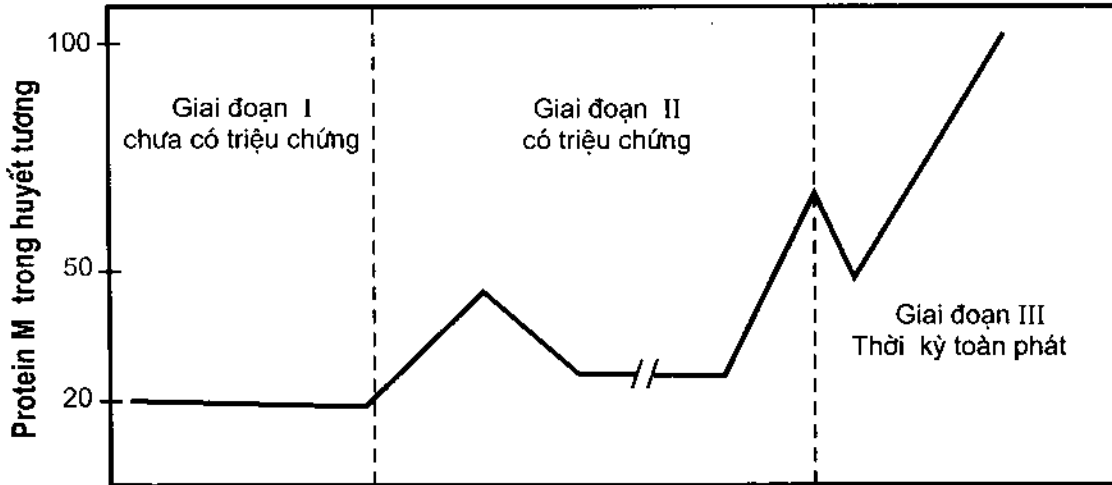
6.3. Giá trị của Ig đơn dòng trong chẩn đoán đa u tủy

- Tăng IgG đơn dòng chiếm tỷ lệ 52% trong tổng số bệnh nhân.
- Tăng IgA đơn dòng chiếm 21%
- Tăng IgD đơn dòng chiếm 2%.
- Tăng IgE đơn dòng chiếm 0,01%.
- Protein nước tiểu: 11%
- Chuỗi nặng Ig: < 1%
- IgM: 12%

Số liệu trên cho thấy: bệnh lý thường gặp nhất là IgG, IgA. Các trường hợp khác hiếm gặp hơn. Ở Việt Nam tỉ lệ Ig đơn dòng thuộc typ IgG hoặc IgG kết hợp với IgA, hoặc chuỗi nhẹ K thường gặp nhất. Ngoài các Ig, hiện nay các tác giả chú ý nhiều đến vai trò các cytokin. Trong đó IL-6, TNF β , IL-1 đóng vai trò quan trọng trong cơ chế đau và cơ chế hủy xương. Các cytokin này đều tăng cao gấp 4-5 lần người bình thường. Ngoài ra β -microglobulin cũng có giá trị cao trong tiên lượng bệnh.

7. DIỄN BIẾN: Tiên lượng: bệnh thường diễn biến qua ba giai đoạn:

- Giai đoạn không có triệu chứng: giai đoạn im lặng.
- Giai đoạn có triệu chứng lâm sàng: giai đoạn này thay đổi nhiều, khi tăng, khi giảm (H. 2.3).



Hình 2.3. Diễn biến ba giai đoạn của bệnh.

- Giai đoạn thường xuyên có tái phát: Các rối loạn đều tăng và dao động (bảng 2.12).

Bảng 2.12. Thay đổi một số chỉ tiêu sinh học theo ba giai đoạn nói trên

Giai đoạn	Hàm lượng protein M (g%)		HST g%	β_2 - Microglobulin	Albumin
I	IgG < 5g	IgA < 3	> 10	< 6 mg/l	> 30g/L
II	IgG = 5-7	IgA = 3-5	8,5 - 10	> 6-	> 30 -
III	IgG > 7	IgA > 5	< 8,5	> 6-	< 30 -

8. ĐIỀU TRỊ

8.1. Điều trị đặc hiệu chống ung thư

8.1.1. Hoá chất

a. Người > 60 tuổi

- Dùng hoá chất nhóm alkyl (alkylating drugs): làm giảm plasmocyt và giảm đau, giảm Ig huyết tương, phục hồi xương.

Thuốc: - Melphalan
 - Cylophosphamid (Cytosan)
 - Prednisolon } 4-7 ngày x 6-8 tuần

Có thể dùng 1 trong 2 công thức sau đây:

- + Melphalan và prednisolon = MP
- + Cytosan và prednisolon = CP

b. Người < 60 tuổi

- Đa hoá trị liệu: áp dụng công thức:
 - ABCM (adriamycine)
 - BCNU
 - Cyclophosphamid: ngày thứ 22
 - VAD: có thể dùng cho bệnh nhân bị tái phát.
- } 1 ngày

8.1.2. Tia xạ: có thể dùng liều xạ từ 20-30Gy cho các bệnh nhân không đáp ứng với hóa chất.

8.1.3. Ghép tuỷ tự thân

Nếu ghép tuỷ phải dùng hoá chất liều cao.

8.1.4. α -interferon: INF- α cũng có tác dụng chống ung thư khi phối hợp với hoá chất.

8.2. Điều trị các biến chứng và chăm sóc các rối loạn

8.2.1. Chăm sóc chức năng thận: có tới 50% bệnh nhân có suy thận, nguyên nhân suy thận là do Ca^{++} tăng, protein B.Jone. Biểu hiện: urê máu tăng. Lợi niệu, điều trị đặc hiệu làm giảm protein máu, tăng lọc thận.

8.2.2. Chống loãng xương và tăng Ca^{++} máu: dùng các thuốc sau

- Prednisolon liều cao, tiêm tĩnh mạch rất có hiệu lực nhất là trường hợp bệnh nhân có cơn tăng Ca^{++} cấp trong máu.
- Calcitonin, mithramycin: làm giảm nhanh Ca^{++} trong máu.
- Diphosphonat: Dùng để hạn chế hấp thụ ngược Ca^{++} vào xương.

8.2.3. Liệt: gạn huyết tương làm giảm độ nhớt máu - gạn huyết tương có thể áp dụng cho các trường hợp protein máu cao (> 120 g/l).

8.2.4. Tăng độ nhớt máu (hiperviscosity): đau đầu, chảy máu mũi... có thể điều trị bằng trao đổi huyết tương (plasmapheresis).

- Đau xương: hoá trị liệu, tia xạ, thuốc giảm đau.
- Chảy máu: gạn huyết tương, truyền tiểu cầu, hóa chất.
- Nhiễm trùng: (vi khuẩn, nấm), cần cấy vi khuẩn, cấy nấm để điều trị đặc hiệu; có hiệu quả phòng nhiễm trùng lâu dài bằng γ -globulin hoặc kháng sinh. Nếu có điều kiện bổ sung γ -globulin miễn dịch thì tình trạng nhiễm trùng sẽ được bảo vệ, đời sống người bệnh sẽ được kéo dài và ổn định hơn.
- Điều trị ức chế sản xuất các cytokin: corticoid liều cao.

8.3. Điều trị hỗ trợ

- Truyền máu: khối hồng cầu, erythropoietin, truyền khối tiểu cầu (nếu có giảm tiểu cầu).
- Dùng γ globulin huyết tương: 0,4 g/kg x 1 năm.
- Chăm sóc môi trường bệnh viện: sạch, hạn chế nhiễm trùng.

8.4. Điều trị duy trì: chung sống với ung thư (living with cancer).

Vai trò quan trọng của người bệnh là rèn luyện nâng cao khả năng chống đỡ, bao gồm cả chế độ ăn và tư vấn về tinh thần.

Bên cạnh tự chăm sóc cần theo dõi một số chỉ tiêu để giám sát bệnh tái phát:

Theo dõi các xét nghiệm: 1- 2 tháng làm lại 1 lần.

- Công thức máu: chú ý tình trạng thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu hạt.
- Kiểm tra chức năng thận: urê máu, creatinin.
- Kiểm tra chức năng gan: GOT-GPT.
- Xét nghiệm sinh hóa máu: albumin, globulin, Ca^{++} , acid uric.
- Kiểm tra protein niệu, (B.J.) trong 24 giờ.
- Chụp X quang xương, nếu cần chụp cắt lớp.
- Tủy: chọc hoặc sinh thiết tủy, giám sát tương bào.
- Theo dõi tình trạng nhiễm trùng.

8.5. Điều trị tái phát (relapse): đây là vấn đề khó, nhất là đối với người cao tuổi. Thường dùng đa hóa trị liệu với các thuốc thường dùng (bảng 2.7).

8.6. Các thuốc điều trị myeloma

Thuốc mới và chiến lược điều trị:

1. Trong điều trị bằng hóa chất sẽ xảy ra tình trạng kháng thuốc, đây là khó khăn cho xây dựng chiến lược điều trị.
2. Vai trò các cytokin (IL-6, 2, 4, TNF) cần phải được lưu ý.
3. Vaccin mới (tạo anti idio type).
4. Hóa chất mới (Navelbin):

a. Công thức đơn giản: công thức này gồm hai chất cơ bản: Melphalan / Prednisolon (MP) và Cytosan /Pred. (CP) MP thường được dùng nhất. Có tới 60% bệnh nhân có đáp ứng tốt, qua điều trị thấy lượng protein huyết tương có giảm, có thay đổi tế bào máu.

CP tác dụng như một chất chống myeloma, ít độc đối với tủy xương và tế bào nguồn sinh máu. Tác dụng phụ xảy ra nhanh hơn melphalan như nôn, rụng tóc ...

Bảng 2.13. Các thuốc thường dùng hiện nay

Tên thuốc	Tên khác	Ý kiến
Melphalan (M)	Alkeran (uống hoặc tiêm)	
Cyclophosphamid (C)	Cytoxan (uống, tiêm)	
BCNU (B ^{**})	(Bis - chloro-Nitrosurea)	
Prednisolon (P)	Prednisolon	
Dexamethason (D)	Decadron	
Vincristin (V hay O)	Oncovin	
Doxorubicin (A)	Adriamycin	
Busulphan (B, Bu)	Myleran	

b. Công thức phối hợp phức tạp: công thức này gồm có:

- VBMCP (M protocol): thường dùng ở nước Mỹ phía Đông.
- VMCP: thường dùng ở Mỹ phía Tây.
- ABCM: thường dùng ở Anh và các nước châu Âu.
- VAD: dùng nhiều cho trường hợp chuẩn bị cho ghép tủy.

PHÂN LOẠI THIẾU MÁU

1. ĐỊNH NGHĨA

Thiếu máu là tình trạng giảm lượng huyết sắc tố trung bình lưu hành ở máu ngoại vi dưới mức bình thường so với người cùng giới, cùng lứa tuổi và trong cùng một môi trường sống.

2. CƠ SỞ DỰA VÀO ĐỂ XẾP LOẠI THIẾU MÁU

1. Hình thái
2. Nguyên nhân
3. Sinh lý (có phục hồi hay không phục hồi)
4. Theo vị trí (ngoài tủy, trong tủy)
5. Phối hợp hình thái, nguyên nhân và lâm sàng.

Theo ý kiến chúng tôi cách xếp loại thứ 5 được nhiều người chấp nhận hơn vì nó tổng hợp được nhiều vấn đề giúp cho lâm sàng thấy được mối liên quan logic của bệnh để có thái độ điều trị đúng, chính xác, rút ngắn thời gian điều trị bệnh nhân.

3. CÁC XÉT NGHIỆM CẦN THIẾT CHO XẾP LOẠI

3.1. Các chỉ số của hồng cầu

NDHSTTBHC -	Nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu	$\frac{\text{Lượng huyết sắc tố}}{\text{Hematocrit}}$	bt	= 320-360g/l
LHSTTBHC -	Lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu	$\frac{\text{Lượng huyết sắc tố}}{\text{Số lượng hồng cầu}}$	bt	28-32pg
TTTBHC -	Thể tích trung bình hồng cầu	$\frac{\text{Hematocrit}}{\text{Số lượng hồng cầu}}$	bt	85-95 fl

3.2. Các xét nghiệm sinh vật khác

- Huyết tủy đồ (chú ý đặc biệt hồng cầu lưới)
- Nếu cần thì sinh thiết tủy
- Bilirubin (gián tiếp)
- Sắt huyết thanh
- Khả năng gắn Fe toàn thể
- Nghiệm pháp Coombs
- Sức bền hồng cầu
- Điện di huyết sắc tố
- Nhuộm hồng cầu sắt
- Kiểm tra chức năng gan

4. PHÂN LOẠI THIẾU MÁU

4.1. Thiếu máu theo hình thái và cơ chế bệnh sinh

- Thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ (TITBHC < 80fl)
- Thiếu máu bình sắc thể hồng cầu bình thường (TTTBHC: 85 -95 fl)
- Thiếu máu bình sắc thể hồng cầu to (NTBHC > 96 fl)

Sau đây ta đi sâu phân tích từng loại trên

4.1.1. Thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ

(Huyết sắc tố giảm, NDHSTTBHC < 310 g/l, TTTBHC < 80fl) ta cần phải làm xét nghiệm huyết thanh:

- Nếu sắt huyết thanh giảm có hồi phục gặp trong các bệnh sau:

- Thiếu máu do thiếu sắt bao gồm:

+ Do cung cấp thiếu: có thể gặp ở trẻ mới đẻ đặc biệt ở trẻ đẻ non, trẻ được nuôi bằng sữa bò, bột sữa (vì trong sữa có rất ít sắt). Ở trẻ này thường có suy dinh dưỡng đi kèm.

+ Do hấp thu sắt kém: gặp ở trẻ em ỉa chảy kéo dài, và cũng hay gặp ở người viêm dạ dày mạn thể giảm toan hay ở người cắt 2/3 dạ dày (vì độ toan của dạ dày giúp giải phóng sắt khỏi hợp chất hữu cơ, chuyển $Fe^{+++} \rightarrow Fe^{++}$ dễ hấp thu hơn)

+ Do tăng nhu cầu sắt: gặp ở phụ nữ có thai, phụ nữ cho con bú mà không cung cấp đủ sắt để đáp ứng nhu cầu tăng của cơ thể

+ Do mất máu mạn làm cho kho dự trữ sắt mất dần kéo dài gây cạn kiệt gây thiếu máu thiếu sắt.

+ Do ký sinh trùng: cũng là nguyên nhân gây mất máu mạn (giun móc).

- Thiếu máu nhược sắc giảm siderophilin gặp trong viêm gan gây thiếu siderophilin không vận chuyển được sắt đến nơi tạo hồng cầu.

- Do ứ sắt trong đại thực bào.

• *Nếu sắt huyết thanh tăng; thiếu máu tăng sắt khó hồi phục gặp trong:*

Thalassemie: thiếu máu nhược sắc HC nhỏ mà sắt huyết thanh tăng.

- Rối loạn kinh diên.

- Bệnh huyết sắc tố.

- Thiếu máu tăng nguyên hồng cầu sắt do di truyền, do độc

4.1.2. Thiếu máu bình sắc thể tích hồng cầu bình thường (TTTBHC: 85 - 95fl) ta cần làm xét nghiệm hồng cầu lưới:

* Nếu HC lưới tăng + xét nghiệm bilirubin gián tiếp tăng \rightarrow tan máu

- Tan máu tại hồng cầu gặp trong bệnh:

+ Bệnh huyết sắc tố hồng cầu hình liềm, hình bia.

+ Thiếu men G6PD

+ Do tổn thương màng hồng cầu.

- Tan máu ngoài hồng cầu do:

+ Ký sinh trùng sốt rét: gặp trong sốt rét thường đái huyết cầu tố

+ Do nhiễm trùng: nhiễm liên cầu tan huyết, nhiễm trùng huyết

+ Do ngộ độc như ngộ độc nấm độc, nọc rắn, nọc cóc

+ Do miễn dịch

{	. Do đồng miễn dịch (truyền máu nhiều lần bất đồng nhóm máu mẹ con).
	. Tự miễn dịch
	. Phức hệ miễn dịch: một số thuốc có thể gây tan máu như chlorocid, quinin...

+ Do cơ học: bỏng do nhiệt gây tan máu.

+ Do tiêm truyền dung dịch nhược trương quá nhiều

* Nếu HC lưới tăng + bilirubin gián tiếp thường gặp trong mất máu cấp tuỷ phục hồi tốt ví dụ như trong xuất huyết tiêu hoá do loét dạ dày, vết thương mất máu.

* Nếu hồng cầu lưới giảm + tuỷ giảm tế bào → ta cần làm sinh thiết tuỷ có thể gặp một trong hai trường hợp sau:

- Do tuỷ xơ hay suy tuỷ
- Do bị xâm lấn: gặp trong lơ xê mi cấp, ung thư di căn vào tuỷ hoặc do rối loạn sinh tuỷ.

* Nếu hồng cầu lưới giảm + tuỷ giàu tế bào thường do:

- Do rối loạn sinh hồng cầu đơn thuần
- Do thiếu máu bình sắc không hồi phục tuỷ giàu tế bào

Ví dụ: trong lơ xê mi kinh

4.1.3 Thiếu máu bình sắc thể tích hồng cầu to (TTTBHC >96 fl) ta cần làm xét nghiệm hồng cầu lưới:

* Nếu hồng cầu lưới tăng gặp trong:

Chảy máu nguyên phát, tan máu nguyên phát, thiếu máu B12, acid folic

* Nếu hồng cầu lưới giảm + không có hồng cầu khổng lồ trong tuỷ gặp:

- + Trong suy tuyến giáp + xơ gan
- + Suy thận + tuỷ giảm sinh

* Nếu hồng cầu lưới giảm + có hồng cầu khổng lồ trong tuỷ gặp trong:

- Thiếu vitamin B12: do viêm dạ dày mạn xơ teo, cắt 2/3 dạ dày dẫn đến thiếu yếu tố nội nên không hấp thu được B12

- Thiếu acid folic
- Rối loạn tổng hợp ADN
- + Do độc
- + Do bị ức chế

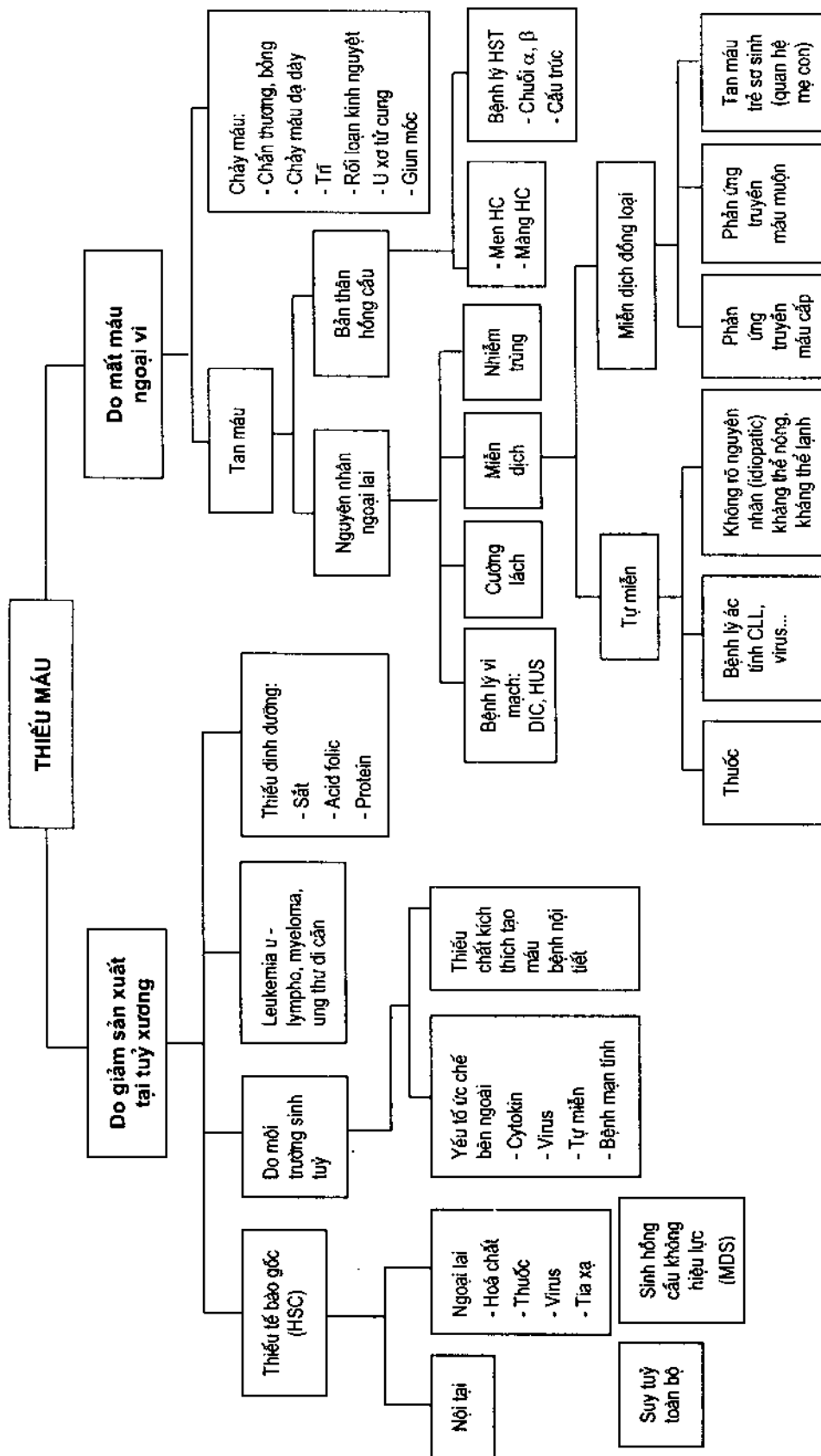
4.2. Thiếu máu theo nguyên nhân gây bệnh (cơ chế bệnh sinh) (sơ đồ 2.11)

4.2.1. Thiếu máu do giảm sản xuất tại tuỷ xương

- Thiếu tế bào nguồn sinh máu: HSC (Hemopoietic Stem cells)
- + Nội tại: suy tuỷ
- + Ngoại lai: hoá chất, tia xạ, thuốc, virus
- Do môi trường tuỷ có chất ức chế hoặc thiếu chất kích thích
- Bệnh máu ác tính (lơ xê mi)
- Thiếu dinh dưỡng

4.2.2. Do mất máu ngoại vi

- Do tan máu
- Do chảy máu



Sơ đồ 2.11. Phân loại thiếu máu theo nguyên nhân sinh bệnh (Đỗ Trung Phấn)

Ghi chú: - DIC = Disseminated intravascular coagulation
 - HUS = Hemolytic uremic syndrome
 - CLL = Chronic lymphocytic leukemia

THIẾU MÁU TAN MÁU: LÂM SÀNG VÀ PHÂN LOẠI

1. ĐỊNH NGHĨA

Thiếu máu tan máu là hiện tượng giảm ngắn đời sống hồng cầu do tăng phá huỷ hồng cầu. Đời sống hồng cầu ngắn (dưới 120 ngày) nên số lượng hồng cầu bị tiêu huỷ tăng lên nhiều gây thiếu máu nhanh chóng, tuỷ xương tăng sinh mạnh để bù lại tình trạng thiếu máu.

2. TRIỆU CHỨNG

2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Cơ tan máu: sốt, rét run, đái huyết sắc tố (HST).
- Thiếu máu nhiều hay ít phụ thuộc vào tan máu nhiều hay ít.
- Vàng da nhẹ, hoặc nặng.
- Nước tiểu sẫm màu.
- Phân sẫm màu
- Lách to thường bao giờ cũng gặp nhưng không to nhiều.
- Gan to thường gặp ở nguyên nhân tan máu bẩm sinh.

2.2. Triệu chứng xét nghiệm

Thường các triệu chứng này cùng tồn tại với nhau

2.2.1. Các triệu chứng do tiêu huỷ hồng cầu quá mức

- Trên tiêu bản máu thấy nhiều mảnh vỡ hồng cầu.
- Bilirubin giáp tiếp tăng lên trong máu.
- Stercobilinogen ở phân tăng.
(Bình thường 200 - 300mg/24 giờ)
- Urobilin nước tiểu tăng.
- Sắt huyết thanh tăng.

Dấu hiệu này có thể không có trong trường hợp huyết tán nhẹ và tuỷ xương hoạt động mạnh.

- Hemosiderin niệu (trong một số trường hợp có thể đái ra hemosiderin được phát hiện bằng nhuộm Perls - những chất lắng đọng của nước tiểu là Sediment).

2.2.2. Triệu chứng xét nghiệm do tăng tạo máu ở tủy xương

- Hồng cầu lưới tăng, có thể tăng 30% với số tuyệt đối trên 1.000.000 tế bào lưới/ 1mm³.
- Tăng hồng cầu non trong tuỷ với hình thể kích thước to nhưng không phải megacarioblast.
- Xuất hiện hồng cầu non (hồng cầu đa sắc, hồng cầu lưới) ở máu ngoại vi.
- Có thể đồng thời tăng bạch cầu đoạn và tiểu cầu.
- Cá biệt có thể có trường hợp giảm bạch cầu và tiểu cầu do huỷ hoại quá mức trong lách.
- Hình thái và kích thước có sự thay đổi trong tan máu do bẩm sinh.

Chú ý: đặc biệt trong trường hợp gọi là huyết tán được bù trừ (compensative hemolyse) thì tủy xương tăng sinh có thể gấp từ 6-8 lần và được bù trừ hoàn toàn sự tiêu huỷ hồng cầu. Lúc đó sẽ không có thiếu máu, nhưng bao giờ cũng có vàng da bilirubin gián tiếp tăng cao, tăng hồng cầu mạng lưới và tăng stercobilinogen trong phân.

2.2.3. Làm xét nghiệm về đời sống hồng cầu

Do nửa đời sống hồng cầu bằng chất đồng vị phóng xạ Cr⁵¹ bình thường T/2 = 30±3 ngày T/2 giảm mạnh khi có huyết tán.

Thực ra ít khi phải sử dụng phương pháp này vì rất phức tạp tốn kém về xét nghiệm kéo dài ngày. Tuy nhiên trong một số trường hợp nghi ngờ trước khi quyết định phẫu thuật cắt lách có hiện tượng hồng cầu bị phá huỷ tại lách quá nhiều.

2.3. Cơn huyết tán cấp tính

2.3.1. Lâm sàng

- Sốt, rét run, đái ra HST (nước tiểu màu nâu sẫm)
- Thiếu máu đột nhiên tăng lên.
- Đau bụng
- Vàng da tăng lên rõ rệt
- Lách to hơn

2.3.2. Huyết đồ

- Số lượng hồng cầu giảm
- Xuất hiện hồng cầu non trong máu ngoại vi.
- Hồng cầu lưới tăng cao.

2.3.3. **Huyết sắc tố niệu (Hb niệu)**

Kỹ thuật xét nghiệm rất khó, bình thường 40mg/lít: khi có Hb máu tăng cao là do tan huyết ở nội mạch dữ dội, huyết sắc tố vào huyết quản và được thải qua nước tiểu. Lúc đó xuất hiện dấu hiệu suy thận nặng và bệnh nhân thấy đau ngang vùng thắt lưng, nước tiểu màu đen sẫm.

2.3.4. **Haptoglobin**

Là một alpha I mucoprotein: nó giảm nặng khi giảm hồng cầu trong huyết quản hoặc vỡ nhiều ngoài huyết quản. Cố định huyết sắc tố lưu hành trong huyết tương theo tỷ lệ 2 phân tử haptoglobin (bình thường haptoglobin trong máu là 128 mg/lít).

2.3.5. Tim methe - albumin trong máu là chất do huyết sắc tố phối hợp với albumin huyết tương. Tuy khó xác định nhưng đây là một xét nghiệm có giá trị chẩn đoán.

2.4. **Các biến chứng của thiếu máu tan máu kéo dài**

- Cơ thể chậm phát triển cả về thể chất lẫn tinh thần và trí thức.
- Sỏi túi mật (loại sỏi này không cản quang; phát hiện bằng chụp túi mật có chất cản quang).
- Sỏi ống mật chủ gây nên hội chứng “vàng da kép” do huyết tán và tắc mật (lúc này đồng thời cắt bỏ túi mật và điều trị huyết tán).
- Thay đổi cấu trúc xương do tủy xương tăng cường hoạt động, thường chỉ gặp ở trẻ em, đang lúc tuổi phát triển. Hố tủy xương giãn rộng, xương sọ có hình bàn chải.
- Có thể có loét bấp chân mạn tính.
- Hoặc nhồi máu lách. Sốt và đau vùng lách.

3. **PHÂN LOẠI THIẾU MÁU TAN MÁU VÀ ĐIỀU TRỊ**

CÓ NHIỀU CÁCH PHÂN LOẠI KHÁC NHAU. SAU ĐÂY CHÚNG TÔI NÊU CÁCH PHÂN LOẠI DO NGUYÊN NHÂN.

3.1. **Do nguyên nhân tại hồng cầu**

3.1.1. **Bất thường về men hồng cầu**

a. **Thiếu men G6PD (glucose 6 phosphat dehydrogenase)**

Bệnh di truyền theo giới tính và nhiễm sắc thể X.

Nam giới mang nhiễm sắc thể X^Y.

Nữ giới mang nhiễm sắc thể X^X

Bệnh dễ mắc cảm với thuốc như là điều trị sốt rét, thuốc hạ nhiệt giảm đau...

Bình thường men G6PD là: 130 - 180 đơn vị, bệnh nhân không có đơn vị nào, người lành mang bệnh có từ 20-30% trong số 130-180 đơn vị.

Điều trị: trong cơn tan máu, không có điều trị đặc hiệu, không cắt lách, không nên truyền máu nhiều lần và không nên dùng loại thuốc dễ mẫn cảm.

b. Thiếu men PK (pyruvate kinase) bệnh di truyền lặn (lép).

Tổn thương bơm natri vào màng hồng cầu, có gặp ở châu Âu nhưng ít. Men PK giảm độ 50% ở trường hợp dị hợp tử, không biểu hiện lâm sàng. Men PK giảm dưới 50% ở trường hợp đồng hợp tử nặng.

Không có điều trị đặc hiệu.

3.1.2. Bất thường về huyết sắc tố

Nhắc lại cấu trúc huyết sắc tố ở người:

Huyết sắc tố là một protein có màu, được cấu tạo do sự phối hợp của hem và globin. Hem được cấu tạo bởi một khung porphyrin gắn với một nguyên tử sắt hai (Fe^{++}).

Globin do 4 chuỗi polypeptid hợp thành hai đôi giống hệt nhau tạo nên dây alpha, beta, gamma và delta. Sự tổng hợp các dây này do nhiều gen khác nhau chỉ đạo, có hai loại gen chính:

– Gen cấu trúc: chịu trách nhiệm về tính chất và thứ tự các acid amin của dây polypeptid. Khi gen này bị hư hại sẽ có các dây polypeptid bất thường.

– Gen kiểm soát: chịu trách nhiệm điều hoà sự tổng hợp các dây polypeptid. Nó có sự điều hoà sản xuất giữa dây alpha và các dây khác. Nếu gen kiểm soát bị hư hại thì tỷ lệ sản xuất giữa các chuỗi sẽ bị thay đổi.

Huyết sắc tố bình thường:

Huyết sắc tố A (alpha 2 beta 2): 95-99% trên một tuổi và người lớn.

Huyết sắc tố A2 (alpha 2 delta 2): 1,5 - 3% trên một tuổi và người lớn.

Huyết sắc tố F (alpha 2 gamma 2): 80 - 90% lúc mới sinh, 1-2% sau một tuổi. Huyết sắc tố Bart's chỉ có ở giai đoạn đầu thai nhi (gamma 4): nếu vẫn tồn tại thì thai nhi sẽ chết.

Khi có bất thường về huyết sắc tố sẽ gặp các bệnh sau đây:

a. Bệnh rối loạn huyết sắc tố về số lượng do hư hại gen kiểm soát. Gen kiểm soát chịu trách nhiệm điều hoà sự tổng hợp các dây polypeptid. Nếu gen kiểm soát bị hư hại thì tỷ lệ sản xuất giữa các chuỗi sẽ bị thay đổi và dẫn tới các bệnh sau đây:

– Bệnh beta thalassemia: sự tạo thành dây beta bị hư hại nên sự thành lập dây beta bị ngăn trở, dây beta không được tạo ra rất ít, do đó huyết sắc tố F (alpha 2 gamma 2) có nhiều, huyết sắc tố A2 (alpha 2, delta 2) cũng tăng lên.

+ Beta thalassemia thể nặng còn gọi là bệnh Cooley.

+ Beta thalassemia thể nhẹ thì huyết sắc tố F dưới 30%.

- Alpha thalassemia: sự tạo dây alpha bị hư hại nên sự thành lập dây alpha bị ngăn trở.

Đồng hợp tử gặp trong giai đoạn bào thai, huyết sắc tố Bart's (gamma 4), bệnh nặng, bệnh nhân chết trong bào thai. Dị hợp tử thì dây gamma được tạo ra với khối lượng bằng một phần nửa số lượng bình thường, ở giai đoạn đầu của bào thai, dây beta chưa được thành lập, dây gamma tăng do đó huyết sắc tố F và huyết sắc tố Bart's. Sau đó thai tiến triển dần, dây beta được tạo ra, dây gamma giảm và kết quả sẽ có sự thành lập huyết sắc tố H (beta 4) tức là có hiện tượng tăng chuỗi beta. Vì bệnh gamma thalassemia thể dị hợp tử có huyết sắc tố H ở người lớn và huyết sắc tố Bart's ở trẻ sơ sinh.

- Bệnh gamma thalassemia không có huyết sắc tố F, rất nặng, có liên quan tới thai nhi.

- Bệnh delta thalassemia không có huyết sắc tố A₂, nhẹ vì huyết sắc tố A₂ ít.

- Bệnh beta - delta thalassemia còn gọi là thalassemia F, tăng huyết sắc tố F, bệnh này thường nhẹ.

Điều trị: không có điều trị đặc hiệu, điều trị cơn tan máu, đang nghiên cứu phương pháp phẫu thuật cắt lách.

b. Bệnh rối loạn huyết sắc tố về chất lượng: do hư hại gen cấu trúc, gen cấu trúc chịu trách nhiệm về tính chất và thứ tự các acid của dây polypeptid. Khi gen này bị hư hại thì một acid amin bị thay thế bằng một acid amin khác trong dây polypeptid và vì thế cho dây polypeptid bất thường và dẫn đến các bệnh sau đây:

• **Bệnh huyết sắc tố S:** hồng cầu hình liềm.

Đồng hợp tử: thể này cả hai dây beta đều bất thường.

Dị hợp tử: thể này chỉ có một beta bất thường do arginin thay thế histedin ở vị trí 63, còn gọi là bệnh huyết sắc tố Zurich, bệnh này có huyết sắc tố C từ 20-49% và huyết sắc tố A bình thường. Trong thể dị hợp tử kép có huyết sắc tố S tăng cao, huyết sắc tố F tăng ít, huyết sắc tố A còn rất ít.

Điều trị không đặc hiệu:

Vitamin B12

Acid folic

Tinh chất gan

Truyền máu

Thuốc chống đông khi có tắc mạch.

Cắt lách khi lách quá to

• **Bệnh huyết sắc tố M:** do dây alpha bất thường: tyrosin sẽ thay thế histedin ở vị trí 58 của dây alpha. Bệnh chỉ gặp ở người da trắng. Triệu chứng tím ngay sau khi mới sinh ra.

- *Bệnh huyết sắc tố M*: do dây beta bất thường còn gọi là bệnh Hydepark Saskloon, Milwankee chỉ có triệu chứng tím đơn thuần.

Bệnh không có điều trị đặc hiệu.

- *Bệnh huyết sắc tố E (alpha A/2 beta E/2)*: Bệnh gặp ở vùng Đông Nam Á, Thái Lan gặp một tỷ lệ 13%. Thể đồng hợp tử ít gặp.
- *Bệnh huyết sắc tố Lepore*: hai dây alpha của huyết sắc tố Lepore bình thường, còn hai dây còn lại, đầu dây có tính chất dây delta nhưng cuối dây có tính chất dây beta.

3.1.3. Bất thường do cấu trúc của màng hồng cầu

a. Bệnh Minkowski Chauffard

Bệnh có tính chất gia đình

Di truyền theo tính trội, một nửa số con của bệnh nhân (dù trai hoặc gái) thuộc loại NST thường.

Gặp ở trẻ em 5-12 tuổi

Bản chất chưa rõ, có lẽ cũng do thiếu men nào đó của hồng cầu

Xét nghiệm.

Chú ý: Sức bền hồng cầu giảm

(Bình thường: Bắt đầu tan từ 5,2‰ và tan hoàn toàn 3,2‰).

Hiện tượng này có thể xảy ra cho một quần thể ít tế bào, có thể nhạy cảm hơn sau khi ủ 37°C trong 24 giờ.

Điều trị:

Vitamin B12

Acid folic

Corticoid không có tác dụng

Truyền máu

Ngoại khoa: cắt lách là tốt.

b. Bệnh hồng cầu hình gai (cựa)

Do bất thường về beta lipoprotein

c. Bệnh hồng cầu hình thoi

Bệnh di truyền theo tính trội

d. Bệnh đái huyết sắc tố kịch phát về ban đêm

Là một bệnh trong màng hồng cầu, do mắc phải, không rõ cơ chế vì sao mà hồng cầu của bệnh nhân rất dễ vỡ trong môi trường acid. Vì ban đêm pH trong máu thường bị hạ có cơn huyết tán và đái ra huyết sắc tố.

Điều trị: Truyền hồng cầu rửa
Kháng sinh
Điều trị tắc mạch

3.2. Do nguyên nhân ngoài hồng cầu

3.2.1. Tan máu miễn dịch

a. Thiếu máu huyết tán sơ sinh

Mặc dù bệnh xảy ra ở thai nhi và sơ sinh nhưng vẫn là một bệnh huyết tán mắc phải. Bệnh này do hồng cầu của thai nhi bị vỡ bởi kháng thể đồng loại của mẹ tràn qua rau mà vào thai nhi (mẹ Rh - con Rh+).

Điều trị:

Thay máu sau khi trẻ mới ra đời
3 giờ đầu thường có kết quả tốt
6 giờ đầu nghi ngờ

Nếu khi đã biểu hiện triệu chứng nhiễm độc thần kinh thường không có kết quả. Không nên cho bú sữa mẹ.

b. Thiếu máu tan máu do tự kháng thể

Bệnh nhân tự tạo ra kháng thể để phá hủy hồng cầu của bản thân mình do:

- Có một kháng nguyên lạ và một kháng nguyên là một thành phần quen thuộc của cơ thể (chất hexosamin có trong liên cầu khuẩn tan huyết nhóm A).

+ Kháng nguyên có trong tổn thương mất tính chất đặc hiệu và thành kháng nguyên lạ.

+ Kháng nguyên có thể do tế bào hoặc tổ chức không tiếp xúc được cơ thể (tế bào miễn dịch) trong thời kỳ phát triển phôi.

- Có sự tổn thương suy yếu khả năng kiểm soát các tế bào có năng lực miễn dịch: gặp trong một số bệnh ác tính (Hodgkin, loxêmi...)

- Loại này có thể:

Không tìm được nguyên nhân.

Hoặc thứ phát sau:

Ung thư hạch

Bệnh Hodgkin

Do dùng một số thuốc (sốt rét, động kinh...).

c. Thiếu máu tan máu do tự kháng thể lạnh

Thường xảy ra sau cúm, nhiễm khuẩn bạch cầu đơn nhân, viêm phổi không điển hình do virus. Hiệu giá kháng thể ngưng kết tố lạnh thường tăng cao (bình thường: 1/32 - 1/60).

d. Tan máu miễn dịch do thuốc

3.2.2. Tan máu ngoài hồng cầu không do cơ chế miễn dịch

a. Đái huyết sắc tố kịch phát do lạnh

Chỉ gặp ở người lớn, do giang mai, thường xảy ra ban đêm có thể do pH giảm. Do tế bào sinh máu có một nhóm bất thường, nhóm này rất nhạy với bổ thể. Khi bổ thể bị hoạt hóa, hồng cầu rất dễ vỡ.

b. Thiếu máu huyết tán mắc phải không do kháng thể tự sinh

- Vỡ hồng cầu trong huyết quản
- + Nhiễm độc thạch tín, rắn cắn, nấm
- + Nhiễm khuẩn (có thể sau sẩy thai)
- + Ký sinh vật (sốt rét)
- + Bỏng
- Vỡ hồng cầu kèm ban xuất huyết do giảm tiểu cầu
- + Ung thư biểu mô di căn tuỷ
- + Hội chứng Moschcowitz.
- Có thể gặp sau một số bệnh
- + Xơ gan (sau hội chứng Banti)
- + Lách to

Điều trị cơn tan máu:

Trong nhóm máu tan máu do bẩm sinh hoặc do mắc phải đều dùng depersolon hoặc prednison.

Liều lượng dùng từ 1-3mg/kg/ngày.

Điều trị: trong hai tuần. Sau đó kiểm tra lại công thức máu để điều chỉnh liều lượng thuốc.

Khi có triệu chứng thiếu máu nặng cần truyền hồng cầu rửa một lần 250mg. Một tuần từ 2-3 lần.

NGOÀI RA CÒN CÁC CÁCH PHÂN LOẠI KHÁC:

1. Theo vị trí tan máu
 - 1.1. Tan máu trong lòng mạch
 - Chấn thương
 - Thiếu men hồng cầu: G6PD
 - Tan máu miễn dịch: do kháng thể
 - Nhiễm trùng, sốt rét.
 - 1.2. Tan máu ngoài lòng mạch
 - Tự miễn dịch: tăng thực bào

- Bệnh gan
- Không có β lipoprotein.
- Rối loạn chuyển hoá hồng cầu:
- + Thiếu pururat kinase
- + Giảm phosphat máu
- + Thiếu pyrimidin.

2. Tan máu bẩm sinh và mắc phải

- Bẩm sinh: có tính chất gia đình thiếu máu không hồi phục.
- Mắc phải: thường xuất hiện đột xuất, có quá trình bệnh lý, có khả năng hồi phục.

3. Tan máu cấp và mạn

- Tan máu cấp xảy ra nhanh chóng thiếu máu nặng mà không có mất máu, chảy máu, thường có cơn tan máu.
- Tan máu mạn: tan ít một diễn biến lâu dài.

4. KẾT LUẬN

Thiếu máu tan máu là một bệnh lý rất rộng có liên quan đến nhiều lĩnh vực.

Huyết học, miễn dịch và di truyền được thể hiện trên lâm sàng rất đa dạng và phong phú. Cần chẩn đoán và tìm nguyên nhân đúng để điều trị tốt cho người bệnh. Phương pháp cắt lách để điều trị cho bệnh nhân bị tan máu tự miễn là một chỉ định cần thiết.

BỆNH HUYẾT SẮC TỐ (Thalassemia và huyết sắc tố bất thường)

Đây là nhóm bệnh do rối loạn tổng hợp chuỗi globin (thalassemia) hay tổng hợp nên các huyết sắc tố (HST) bất thường.

1. THALASSEMIA (thiếu hụt chuỗi globin)

1.1. Định nghĩa: là bệnh thiếu máu tan máu di truyền gây ra do giảm hoặc mất hẳn sự tổng hợp của một loại chuỗi globin.

1.2. Phân loại: bình thường phân tử huyết sắc tố là $\alpha_2\beta_2$, có sự cân bằng giữa tổng hợp chuỗi α và chuỗi β . Quá trình tổng hợp một loại chuỗi bị rối loạn sẽ gây thiếu loại chuỗi đó và thừa tương đối chuỗi còn lại làm xuất hiện tình trạng bệnh lý. Nếu tổng hợp thiếu hoặc không tổng hợp được chuỗi α sẽ gây bệnh α thalassemia. Nếu tổng hợp chuỗi β bị hạn chế hay ngừng hẳn sẽ gây bệnh β thalassemia.

1.2.1. α thalassemia

Như đã trình bày ở phần HST, các gen α nằm trên nhiễm sắc thể 16, nếu vùng gen đó tổn thương không tổng hợp được chuỗi gọi là α^0 (còn gọi α_1 thalassemia), nếu tổn thương nhưng vẫn tổng hợp được chuỗi α với số lượng ít thì được gọi là α^+ (còn gọi α_2 thalassemia). Do đó có thể có các kiểu tổ hợp ở người thalassemia

- Đồng hợp tử : α^0/α^0 Thal
- Đồng hợp tử : α^+/α^+ Thal
- Dị hợp tử α^0 : α^0/α Thal
- Dị hợp tử α^+ : α^+/α Thal
- Dị hợp tử α^0, α^+ : α^0/α^+ Thal

1.2.2. β thalassemia: gen chỉ đạo tổng hợp chuỗi β (gen β) nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể 11 cùng các gen δ, γ, ϵ . Nếu NST (nhiễm sắc thể) tổn thương mất hoàn toàn khả năng chỉ đạo tổng hợp chuỗi β gọi là β^0 .

Nếu gen β tổn thương làm giảm tốc độ tổng hợp chuỗi β gọi là β^+ . Như vậy các kiểu tổ hợp:

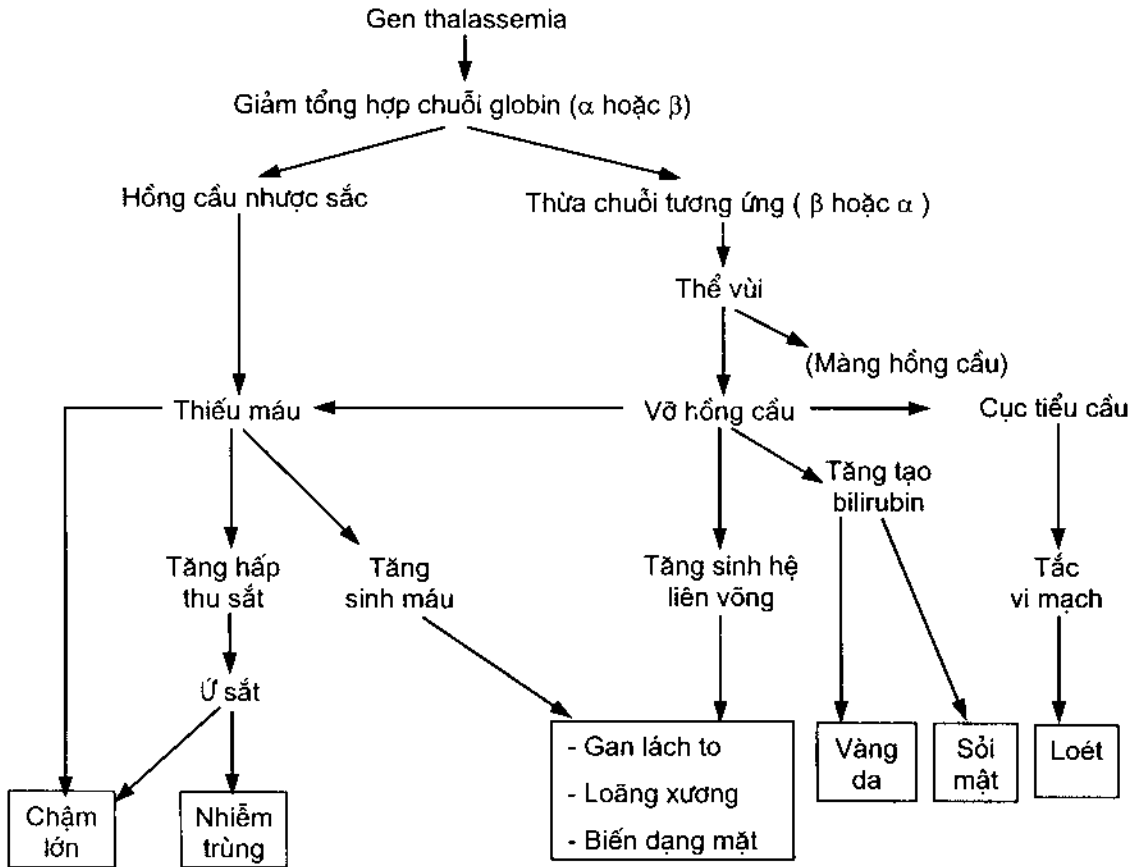
- Đồng hợp tử β^0 Thal : β^0/β^0
- Dị hợp tử β^0 Thal : β^0/β
- Đồng hợp tử β^+ Thal : β^+/β^+
- Dị hợp tử β^+ Thal : β^+/β
- Dị hợp tử β^0/β^+ Thal : β^0/β^+

1.2.3. γ, δ thalassemia: không tổng hợp được chuỗi γ và δ : ít có ý nghĩa lâm sàng.

1.3. Phân bố địa lý

β Thal: Phân bố từ Địa Trung Hải, châu Phi qua Nam Ấn đến châu Á và Đông Nam Á, ở Việt Nam tỷ lệ mắc bệnh cao ở dân tộc ít người theo mức giảm dần từ vùng Bắc đến Trung đến Nam.

α Thal: Gặp nhiều ở châu Á, nhất là Đông Nam Á. Ở Việt Nam: tỷ lệ mắc bệnh cao ở dân tộc ít người theo thứ tự các vùng Trung - Nam - Bắc.



Sơ đồ 2.12. Cơ chế hình thành triệu chứng lâm sàng trong thalassemia

1.4. Cơ chế hình thành các biểu hiện lâm sàng

Khi gen globin bị tổn thương, chuỗi globin đó không được tổng hợp hay tổng hợp bị giảm nên thiếu huyết sắc tố gây thiếu máu. Nhưng căn nguyên gây bệnh chính là thừa tương đối chuỗi tương ứng. Các chuỗi globin thừa này sẽ trùng hợp tạo nên các thể vùi HST. Những thể vùi này không có tác dụng vận chuyển oxy và gắn lên màng hồng cầu làm thay đổi tính thấm, tính mềm dẻo của màng hồng cầu làm hồng cầu dễ vỡ. Hồng cầu vỡ gây thiếu máu và các biểu hiện lâm sàng (sơ đồ 2.12)

1.5. α thalassemia

Là bệnh do giảm hoặc mất hẳn sự tổng hợp chuỗi α

1.5.1. Cơ chế phân tử và sinh bệnh

Bình thường gen α nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể 16, mỗi NST có hai gen α như vậy một cơ thể bình thường có bốn gen α .

- α Thal do mất đoạn nhiễm sắc thể.

Tổn thương mất đoạn NST có thể mất một hoặc hai gen.

Trường hợp mất một gen còn gen kia vẫn hoạt động, đó là α Thal 2, còn gọi α^+ thalassemia (α^+ Thal)

Trường hợp mất cả hai gen là α Thal 1 còn gọi là α^0 Thal.

- α Thal không phải do mất đoạn NST.

Có nhiều đột biến điểm: thay thế, thêm hoặc mất một vài base nitơ sẽ làm giảm hoặc mất hẳn tổng hợp chuỗi α . Ví dụ, đột biến điểm ở codon (bộ ba) kết thúc từ TAA thành CAA, vì đột biến đó mà quá trình sao chép không dừng lại ở chỗ đáng dừng mà kéo dài, tạo ARNm không bền vững nên quá trình tổng hợp chuỗi α bị giảm hẳn (α Thal 2 hay α^+ Thal).

Như vậy tùy theo số gen α bị mất mà tạo nên các tình trạng bệnh lý (hình 2.4).

1.5.2. Biểu hiện lâm sàng

Như đã trình bày trên, có nhiều mức độ tổn thương các gen α (từ mất 1 đến mất 4 gen α). Do đó khả năng tổng hợp chuỗi α cũng giảm tùy theo các kiểu tổ hợp gen. Từ đó các bệnh cảnh lâm sàng có khác nhau. Các dạng thể hiện lâm sàng là:

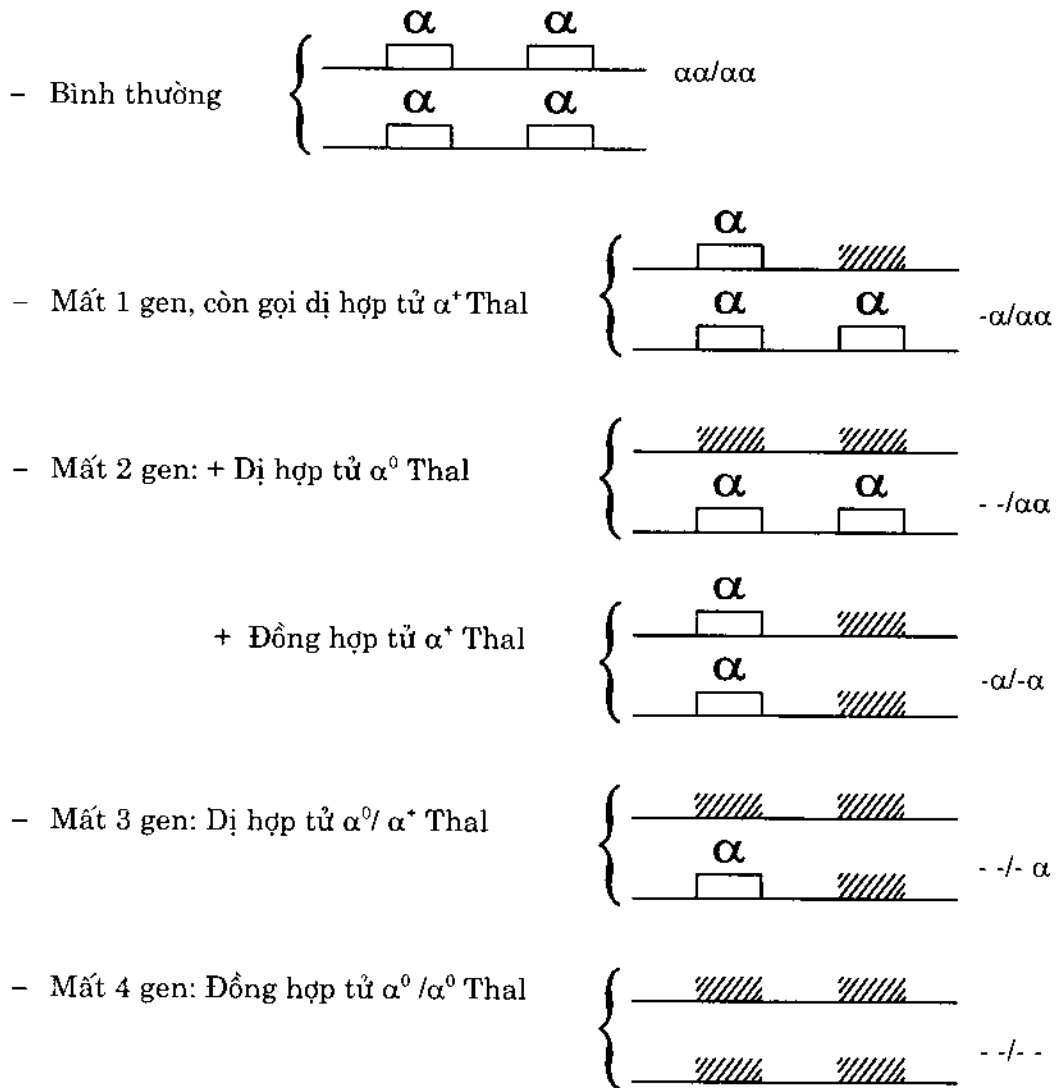
a. Huyết sắc tố Bart's (bệnh phù thai)

Cấu tạo phân tử là γ_4 :

Đây là dạng thalassemia nặng nhất, 100% chết trước hoặc ngay sau khi đẻ. Biểu hiện là thai phù, vàng da và thiếu máu, gan to, rau to và mụn, mẹ thường bị ngộ độc thai nghén khi mang thai. Xét nghiệm điện di huyết sắc tố thấy thành phần huyết sắc tố chủ yếu là Hb Bart's.

Do ở bào thai bình thường huyết sắc tố chủ yếu là Hb F gồm 2 chuỗi α và 2 chuỗi γ . Khi mất cả 4 gen α cơ thể không tổng hợp được chuỗi α nên 4 chuỗi γ trùng hợp (γ_4) tạo Hb Bart's. Huyết sắc tố Bart's có ái lực cao với oxy nên không thể nhả oxy cho tổ chức do vậy gây thiếu oxy và tử vong.

Bệnh được phát hiện khi thấy thai phù, chết lúc đẻ hoặc sẩy, nhất là vùng Đông Nam Á.



Hình 2.4. Các kiểu tổ hợp gen trong α thalassemia

b. Bệnh Hb H

Chỉ còn 1 gen α hoạt động (do mất đoạn hoặc đột biến làm ngừng tổng hợp ở 3 gen). Biểu hiện tan máu nhẹ có thể xuất hiện khi mới sinh (ít gặp), thường nhất là có các cơn tan máu nặng lên khi có đợt nhiễm trùng, xét nghiệm thấy hồng cầu nhỏ, nhược sắc, có thể Heinz (thể vùi).

Điện di HST có: Hb A, Hb H (khi mới sinh có Hb Bart's).

c. α Thal thể nhẹ: mất hai gen α

Thường không có biểu hiện lâm sàng, xét nghiệm có thể thấy hồng cầu nhỏ, lúc mới sinh nếu điện di Hb có thể thấy Hb Bart's (khoảng 2-5%).

d. α Thal thế ẩn: chỉ mất một gen α

Không có triệu chứng lâm sàng, nếu xét nghiệm điện di Hb lúc trẻ mới sinh có thể thấy Hb Bart's khoảng 1-2%.

1.6. β thalassemia

Là bệnh gây ra do giảm hoặc mất hẳn sự tổng hợp chuỗi β globin.

1.6.1. Cơ chế phân tử và sinh bệnh

Có rất nhiều khuyết tật ở gen β gây β Thal. Các đột biến chủ yếu là thay thế hay mất một vài gốc base, làm ảnh hưởng đến quá trình sao chép ARN, chín ARN và dịch mã.

- Các đột biến ở vùng khởi động làm giảm tốc độ sao chép, gây β^+ Thal.

- Đột biến ở một số bộ ba mã hoá (codon) làm thành mã chấm hết, không tạo được ARNm đầy đủ gây β^0 Thal.

- Các đột biến ở đoạn đầu sao chép hay đoạn cuối sao chép làm rối loạn quá trình sao chép ARNm, gây giảm tốc độ tổng hợp chuỗi β đó là β^+ Thal.

- Các đột biến ở vùng intron làm chậm quá trình chín của ARNm gây β^+ Thal

* Chuỗi β giảm hoặc không được tổng hợp sẽ làm cơ thể tăng cường tổng hợp chuỗi khác để bù:

- Tổng hợp chuỗi δ , tạo $\alpha_2\delta_2$ đó là Hb A₂.

- Tổng hợp chuỗi γ , tạo $\alpha_2\gamma_2$ đó là Hb F.

* Các chuỗi α thừa ra lắng đọng vào màng hồng cầu gây vỡ hồng cầu và có các hậu quả bệnh lý.

1.6.2. Biểu hiện lâm sàng (các thể lâm sàng)

Tùy theo mức độ tổn thương của gen β (β^0 và các mức độ β^+ Thal).

Tùy theo tổ hợp gen: (đồng hợp tử hay dị hợp tử) mà có các biểu hiện lâm sàng khác nhau.

a. Thể β thalassemia nặng (thiếu máu Cooley) là thể gây ra do đồng hợp tử β Thal.

- Lâm sàng: biểu hiện rất sớm khi trẻ mới sinh được vài tháng đến vài tuổi (lúc mà đáng ra gen β hoạt động thay gen γ) thể hiện vàng da, gan có thể to, X quang xương có hình chân tóc, thiếu máu nặng.

- Xét nghiệm:

+ Huyết đồ: hồng cầu nhỏ, nhược sắc, có mảnh hồng cầu, HST giảm nặng, hồng cầu biến dạng, tăng hồng cầu lưới.

+ Điện di Hb: HbA giảm hoặc không có, Hb A₂ tăng (8-9%), Hb F tăng cao (20 - 99%).

- Các kiểu gen: β^0/β^0 ; β^0/β^+ ; β^+/ β^+ .

b. Thể β Thal trung gian

Thường có biểu hiện thiếu máu muộn hơn thể nặng và bệnh cảnh lâm sàng nhẹ hơn, triệu chứng chính là thiếu máu.

Xét nghiệm:

- Huyết đồ: hồng cầu nhỏ, nhược sắc, biến dạng, có hình răng cưa, tăng hồng cầu lưới.

- Điện di HST: Hb A giảm, Hb A₂ tăng (có thể đến 10%); Hb F tăng có thể 90 - 99%.

- Kiểu tổ hợp gen β^0/β ; β^+/ β^+ ; β^+/ β^0 ; $\beta^+ / (\alpha\beta^0)$.

c. Thể nhẹ

Biểu hiện nhẹ hoặc không có dấu hiệu lâm sàng.

Xét nghiệm:

- Huyết học: tăng số lượng hồng cầu, hồng cầu nhỏ, nhược sắc.

- Kiểu gen: β^+/ β ; β^0/β ; β^+/ β^+ .

2. HUYẾT SẮC TỔ BẤT THƯỜNG (tổng hợp chuỗi globin bất thường)

2.1. Khái niệm: các chuỗi globin vẫn được tổng hợp. Phân tử HST vẫn hình thành nhưng có thay đổi ở cấu trúc bậc 1 - một acid amin bình thường được thay thế bằng một acid amin khác.

Do đột biến gen cấu trúc làm thay một hoặc một số base nitơ này bằng base nitơ khác, chuỗi globin vẫn được tổng hợp nhưng một hoặc một số acid amin bị thay thế bằng acid amin khác (có nhiều trường hợp thay đổi một base nitơ mà bộ ba vẫn mã hoá cùng một acid amin nên globin không thay đổi, người ta gọi là tính đa dạng ADN).

2.2. Một số huyết sắc tố bất thường

Tuỳ theo sự thay đổi mà có các biểu hiện khác nhau, rất nhiều loại thay đổi được phát hiện.

Tên các HST bất thường được đặt theo địa dư phát hiện nhưng có tên thống nhất.

HST E: $\alpha_2\beta_2^{26\text{glu-lysin}}$

HST C: $\alpha_2\beta_2^{6\text{glu-lysin}}$

HST S: $\alpha_2\beta_2^{6\text{glu-val}}$

2.2.1. Hb S: bệnh hồng cầu hình liềm

- Phân bố chủ yếu ở châu Phi.
- Lâm sàng:
- + Dị hợp tử: biểu hiện không rõ.
- + Đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép Hb E/Hb S hoặc Hb S/ β Thal.

Biểu hiện thiếu máu, lách to, vàng da, tắc mạch, hồng cầu có dạng hình liềm.

2.2.2. Hb E: gặp nhiều ở Việt Nam và Đông Nam Á.

- Dị hợp tử: thường không biểu hiện lâm sàng.
- Đồng hợp tử: biểu hiện lâm sàng là thiếu máu nhẹ, hồng cầu nhỏ có thể hình bia, HbE 100%.

- Dị hợp tử kép: HbE/ β Thal biểu hiện nặng gần giống β / β Thal (Cooley).

Phân bố một số HST bất thường ở Việt Nam.

HbE gặp ở dân tộc ít người theo thứ tự Trung - Nam - Bắc (20 - 30%) và dân tộc Kinh - miền Nam (4,5%) - miền Trung (1,5%).

3. ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH

3.1. Điều trị

- Truyền máu
- Thải sắt (DFO: Deferoxamin tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch liên tục 12 giờ/ngày).

Liều 5-6 ngày/tuần (20 - 50 mg/kg).

- Cắt lách: nhất là bệnh huyết sắc tố H.
- Ghép tủy.
- Mới đây người ta dùng thuốc kích thích tổng hợp chuỗi γ .

3.2. Phòng bệnh

- Tư vấn di truyền:
- + Những đôi trai gái muốn kết hôn mà trong gia đình có người mắc bệnh, nên kiểm tra.
- + Những cặp vợ chồng sinh con bị bệnh: có nên tiếp tục đẻ con hay không.
- Chẩn đoán trước sinh: lấy gai rau và phân tích ADN tìm gen bệnh. Nếu không có gen bệnh có thể đẻ sinh con.

THIẾU MÁU TAN MÁU MIỄN DỊCH

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ THIẾU MÁU TAN MÁU MIỄN DỊCH

Thiếu máu tan máu miễn dịch là hậu quả của sự hình thành các kháng thể bất thường chống lại kháng nguyên có trên hồng cầu, kháng thể bất thường đó là tự kháng thể.

1.1. Bản chất của thiếu máu tan máu miễn dịch

– Hậu quả của sự hình thành các kháng thể bất thường chống lại kháng nguyên có trên hồng cầu của bệnh nhân mà thường gặp là kháng thể IgG, IgM gắn bề mặt, do đó gây nên hiện tượng vỡ hồng cầu.

– Hiện tượng vỡ hồng cầu nội mạch (trong lòng mạch) là phản ứng kháng nguyên - kháng thể - bề mặt trên bề mặt hồng cầu bởi IgG hoặc IgM.

– Hiện tượng vỡ hồng cầu ngoại mạch (trong tổ chức liên võng: gan, lách, ngoài lòng mạch...) bởi hiện tượng thực bào, chúng ăn các hồng cầu gắn kháng thể.

1.2. Khái niệm sơ lược về kháng thể miễn dịch

1.2.1. Miễn dịch đồng loại

Thiếu máu tan máu miễn dịch do kháng thể miễn dịch đồng loại, thường gặp trong một số các trường hợp sau:

– Thiếu máu tan máu trẻ sơ sinh do bất đồng nhóm máu hệ Rh giữa mẹ và con (mẹ Rh⁻ mà con Rh⁺), hoặc hệ ABO mà thường là mẹ nhóm máu O, con nhóm máu A.

– Do truyền nhóm máu “O nguy hiểm”, do anti A hoặc anti B hiệu giá cao bất thường.

– Do truyền nhầm nhóm máu hệ ABO không phù hợp.

– Do sự thành lập kháng thể miễn dịch bất thường trong trường hợp truyền máu không đồng nhóm máu phụ, không đồng hệ thống kháng nguyên bạch cầu, không đồng nhóm máu hệ tiểu cầu và không đồng nhóm máu hệ Rh.

1.2.2. Miễn dịch khác loại

a. Hậu quả của sự kích thích do một kháng nguyên động vật hay thực vật mà cấu trúc hoá học rất giống kháng nguyên của nhóm hồng cầu, thể hiện trong các trường hợp sau:

- Tình trạng tăng miễn dịch bằng cách tiêm một thứ thuốc có mang kháng nguyên như: các vaccin có kháng độc tố (chống bạch hầu, uốn ván...v.v...) vì trong các thành phần này có kháng nguyên A và B.

- Hoặc dùng một số thuốc điều trị bào chế từ động vật (tinh chất dạ dày, gan, thành phần kháng hemophilie của lợn...)

- Hoặc gây miễn dịch ở những người tình nguyện với chất Witebiky để điều chế huyết thanh mẩu.

b. Do mất chức năng ức chế bình thường của lympho T

Nhiều giả thuyết được nêu lên trong cơ chế tan máu tự miễn mà kháng thể tự sinh chỉ chống lại một cách đặc biệt các kháng nguyên nhóm hồng cầu, là một cơ chế thiếu máu tan máu tự miễn dịch rất phức tạp, nhưng có một điểm rất chung là: "Mất chức năng ức chế bình thường của lympho T", bởi một nguyên nhân nào đó làm cho lympho T không dung nạp được nữa thì lympho B sẽ tự do sinh sản ra kháng thể bất thường, được thể hiện trên một số các trường hợp sau đây:

- Cơ chế phản ứng chéo: khi bị nhiễm liên cầu khuẩn (*Streptococcus*) sẽ gây nên kháng thể chống tim, chống thận vì *Streptococcus* có kháng nguyên chung với thận và tim. Lympho T đặc hiệu cho kháng nguyên *Streptococcus* thay chỗ của kháng nguyên tim, thận và do đó lympho B không bị cản trở nữa sẽ sản xuất ra kháng thể tự sinh.

- Cơ chế kháng nguyên bị che lấp: trong quá trình phát triển bào thai có một số tổ chức không có huyết quản nên không tiếp xúc với các clon lympho tương ứng, do đó chúng "không bị cấm", nếu vì một sự chấn thương mà tổ chức không có huyết quản đó đi vào tuần hoàn sẽ có phản ứng đặc hiệu chống lại, thí dụ tinh thể mắt, tinh hoàn v.v...

- Vai trò của virus: cơ chế kháng nguyên riêng của virus có thể hiện trên màng tế bào bị nhiễm và gây tổn thương lympho bằng cách virus sát nhập vào genom tế bào làm mất chức năng bình thường của lympho T và chuyển thành ác tính. Vì vậy thiếu máu tan máu miễn dịch cũng có gặp trong một số bệnh ác tính.

1.3. Phân biệt kháng thể tự nhiên và kháng thể miễn dịch

Sự phân biệt này rất cơ bản về nhận thức của thiếu máu tan máu miễn dịch. Kháng thể tự nhiên bản chất là kháng thể hoạt động tốt nhất ở 37°C (còn gọi là kháng thể nóng). Hai loại kháng thể tự nhiên và kháng thể miễn dịch được phân tích trên một khoảng chi tiết sau đây:

Bảng 2.14. Sự phân biệt kháng thể tự nhiên và kháng thể miễn dịch

Kháng thể tự nhiên	Kháng thể miễn dịch
Xuất hiện sớm vào tháng đầu tiên của đời sống. Không phải do kích thích miễn dịch cụ thể.	Chỉ xuất hiện khi tiếp xúc với một kháng nguyên tương ứng một cách không bình thường.
Hoạt động tốt nhất ở 4°C nên gọi là kháng thể lạnh: có thể hoạt động ở nhiệt độ 22°C - 37°C	Hoạt động tốt nhất ở 37°C nên gọi là kháng thể nóng.
Là kháng thể loại đủ, có khả năng ngưng kết hồng cầu tương ứng trong môi trường muối.	Là kháng thể thiếu, không có khả năng ngưng kết hồng cầu tương ứng trong môi trường muối.
Hoạt động ở môi trường albumin không mạnh hơn ở môi trường muối.	Chỉ ngưng kết hồng cầu tương ứng ở môi trường albumin.
Gây cảm nhiễm và gây ngưng kết trực tiếp với hồng cầu tương ứng.	Không gây ngưng kết ở môi trường muối. Sự cảm nhiễm hồng cầu chỉ có thể phát hiện được bằng nghiệm pháp Coombs gián tiếp.
Hoạt năng không tăng khi hồng cầu xử lý bằng enzym (men)	Làm ngưng kết hồng cầu được xử lý bằng men (pepsin, trypsin) ở môi trường muối
Bị trung hoà hoàn toàn bởi chất A và B (kháng nguyên A ; kháng nguyên B)	Không bị trung hoà bởi chất A và B (kháng nguyên A ; kháng nguyên B)
Bị huỷ hoàn toàn khi đun nóng ở nhiệt độ 70°C/10 phút.	Không bị huỷ khi đun nóng ở nhiệt độ 70°C/10 phút.

1.4. Kháng thể nóng và kháng thể lạnh

Bệnh lý thiếu máu tan máu miễn dịch có liên quan chặt chẽ đến kháng thể nóng và kháng thể lạnh.

1.4.1. Kháng thể nóng

- Bản chất của nó là loại kháng thể thiếu.
- Không hoạt động ở môi trường muối
- Tiến hành phát hiện bằng các kỹ thuật sau:
 - + Phản ứng trong môi trường albumin
 - + Nghiệm pháp Coombs gián tiếp
 - + Xử lý hồng cầu bằng men
- Ở nhiệt độ 70°C/10 phút kháng thể không bị huỷ nên gọi là kháng thể chịu nhiệt.
 - Không bị trung hoà bởi chất Witebsky
 - Nếu có bổ thể có thể gây tan máu
 - Hiệu giá kháng thể miễn dịch rất thay đổi tăng lên rõ rệt ở môi trường albumin, còn hiệu giá kháng thể tự nhiên tăng lên rõ rệt ở môi trường muối.
 - Kháng thể nóng thường là loại IgG và chỉ phản ứng với hồng cầu ở nhiệt độ 37°C và còn hơn nữa.

1.4.2. Kháng thể lạnh

- Kháng thể lạnh thuộc typ IgM gây ngưng kết hồng cầu ở nhiệt độ lạnh (< 37°C).

- Kháng thể lạnh của bệnh nhân tan máu đều phản ứng với một kháng nguyên mang tên kháng nguyên I (kháng nguyên I này có mặt hầu hết ở những người bình thường, nhưng ở trẻ sơ sinh chưa có kháng nguyên I).

- Kháng thể lạnh IgM gặp trong các trường hợp thiếu máu tan máu miễn dịch thứ phát.

- Kháng thể lạnh hoạt động tốt nhất ở nhiệt độ 4°C có thể hoạt động được ở nhiệt độ 22°C - 37°C

Tóm lại:

Thiếu máu tan máu miễn dịch có liên quan đến nhiều lĩnh vực tế bào, miễn dịch, sinh hoá...v...v...

Bệnh lý thiếu máu tan máu miễn dịch rất phức tạp vì gặp nhiều nguyên nhân bệnh gây nên nó.

Trong điều trị thiếu máu tan máu miễn dịch kháng thể nóng dùng corticoid liệu pháp và cắt bỏ lách có hiệu quả hơn trong thiếu máu tan máu miễn dịch kháng thể lạnh.

2. BỆNH LÝ THIẾU MÁU TAN MÁU MIỄN DỊCH DO KHÁNG THỂ ĐỒNG LOẠI VÀ ĐIỀU TRỊ

2.1. Do yếu tố Rh

Gặp trong thiếu máu trẻ sơ sinh do bất thường hệ Rh giữa mẹ và con (mẹ Rh⁻ và con Rh⁺).

Thiếu máu tan máu ở trẻ sơ sinh vẫn là một bệnh tan máu do mắc phải. Bệnh xảy ra do hồng cầu của thai nhi bị vỡ bởi kháng thể đồng loại của mẹ tràn qua rau thai mà vào thai nhi.

2.1.1. Lâm sàng

Sự bất đồng nhóm máu mẹ và con, thường biểu hiện:

- Mẹ tiền sử sảy thai liên tiếp (thường sảy thai vào tháng thứ tư)
- Trẻ đẻ non, hoặc đẻ ra chết ngay vì có triệu chứng phù, thiếu máu nặng, gan to, lách to.
- Nếu trẻ ra đời mà còn sống thì cũng có triệu chứng thiếu máu, vàng da, vàng niêm mạc, gan to, lách to, có thể có hội chứng xuất huyết và nếu có hội chứng vàng da nặng sẽ gây nên tổn thương hệ thần kinh không hồi phục.

2.1.2. Xét nghiệm

- Số lượng hồng cầu giảm nặng
- Hồng cầu lưới tăng
- Hồng cầu non ra máu ngoại vi
- Bilirubin toàn phần tăng, bilirubin gián tiếp tăng cao (bilirubin bình thường toàn phần $17\mu\text{mol/lít}$, gián tiếp $12,7\mu\text{mol/l}$, trực tiếp $4,3\mu\text{mol/l}$).
- Nghiệm pháp Coombs trực tiếp (+) ở máu, chứng tỏ hồng cầu còn đã bị cảm nhiễm bởi kháng thể của mẹ.
- Nghiệm pháp Coombs gián tiếp với huyết thanh mẹ dương tính (+) chứng tỏ có hiện tượng kháng thể không bình thường ở mẹ.
- Xác định nhóm máu hệ ABO và hệ Rh ở cả mẹ và con thì có sự bất đồng (có thể xét nghiệm ở người cha về nhóm máu).
- Tìm đặc hiệu của kháng thể với Panel hồng cầu.
- Nếu một người mẹ đã có tiền sử sẩy thai liên tiếp vào tháng thứ tư, khi mang thai lại thì phải làm hiệu giá kháng thể bất thường ở mẹ vào các tháng thứ 3, 6, 7 và tháng thứ 9.

2.1.3. Điều trị cho con

Cần thay máu khi trẻ mới ra đời:

- Thay vào 3 giờ đầu thường có kết quả tốt. Thay máu vào 6 giờ đầu vẫn còn tốt. Nếu thay máu muộn khi đã có triệu chứng nhiễm độc thần kinh thì điều trị không có kết quả.
- Lượng máu dùng để thay máu khoảng 300ml - 500ml (200ml/kg).
- Sử dụng máu để thay:

Máu cùng nhóm hệ ABO và hệ Rh(+) (truyền vào sẽ hút bớt kháng thể tự do). Thực tế thay máu lần đầu vẫn dùng hệ Rh(-) sẽ tốt hơn Rh(+) (vì kháng thể miễn dịch của mẹ tràn vào máu con làm vỡ hồng cầu RS + mà có ở con). Không nên cho trẻ bú sữa mẹ.

2.2. Do truyền máu nhóm O nguy hiểm

Nhóm máu O có kháng thể kháng A tự nhiên và kháng thể kháng B tự nhiên.

Ví dụ: nếu đem truyền nhóm máu O cho người bệnh nhân có nhóm máu A (trên hồng cầu người có nhóm máu A thì có kháng nguyên A). Vì thế, nếu muốn truyền máu nhóm O cho người có nhóm máu khác cần tách phần plasma mà chỉ nên truyền khối huyết cầu hoặc hồng cầu khối.

2.2.1. Lâm sàng: có hội chứng thiếu máu, hội chứng vàng da mắt.

2.2.2. Xét nghiệm

- Làm hiệu giá kháng thể
- Xác định lại hệ nhóm máu ABO.

2.2.3. Điều trị

- Truyền hồng cầu rửa
- Corticoid liệu pháp.

2.2.4. Dự phòng

- Nên truyền máu cùng nhóm
- Nếu truyền máu nhóm O thì chỉ truyền khối huyết cầu hoặc hồng cầu và chỉ truyền khi thấy cần thiết

2.3. Do tai biến miễn dịch vì truyền máu không đồng nhóm máu phụ

Thường là tan máu nội mạc, do sự thành lập kháng thể miễn dịch sau từ 4 đến 14 ngày sau truyền máu trong trường hợp truyền máu không đồng nhóm máu phụ (các hệ Kell, MNSs, Lewis, P, Lutheran, Duffy, Kidd...), có thể truyền máu không đồng nhóm hệ thống kháng nguyên bạch cầu người HLA (có mặt trên tất cả các mô trừ trên hồng cầu, nhưng nó cũng có can thiệp vào trong một số vấn đề truyền máu vì nó vẫn có mặt trên bạch cầu và tiểu cầu), nhóm máu hệ tiểu cầu và hệ Rh.

Hoặc do trong máu người nhận (người được truyền máu nhiều lần đã xuất hiện kháng thể chống lại bạch cầu, tiểu cầu...).

2.3.1. Lâm sàng

Hội chứng thiếu máu tan máu miễn dịch thường xảy ra rõ nhất sau 4 - 14 ngày truyền máu: vàng da, vàng niêm mạc.

2.3.2. Xét nghiệm

- Số lượng hồng cầu giảm
- Xác định là nhóm máu hệ ABO, và hệ nhóm máu phụ bằng Panel hồng cầu.
- Hiệu giá kháng thể
- Bilirubin (toàn phần, gián tiếp).

2.3.3. Điều trị

- Corticoid liệu pháp: liều dùng từ 1 - 3 mg/kg/ngày, điều trị 2 tuần liên tục, tuần thứ 3 giảm liều dần và hết tuần thứ 4.

Các biệt dược: Prednison 5 mg/ viên
Depersolon 30 mg/ ống
Solumedrol 40 mg/ ống

- Kết hợp truyền hồng cầu rửa khi có thiếu máu nặng.

2.3.4. Biện pháp phòng ngừa: Chỉ truyền máu khi thật cần thiết.

3. BỆNH LÝ THIẾU MÁU TAN MÁU DO KHÁNG THỂ TỰ MIỄN DỊCH VÀ ĐIỀU TRỊ

(Thiếu máu tan máu miễn dịch do kháng thể khác loại)

3.1. Lâm sàng

3.1.1. Các triệu chứng chung: dù bất cứ nguyên nhân nào của thiếu máu tan máu tự miễn dịch thì cũng biểu hiện các triệu chứng là: thiếu máu, vàng da, nước tiểu đỏ, sốt, gan lách có thể to hoặc không.

3.1.2. Bệnh cảnh lâm sàng trên, đồng thời có kèm theo triệu chứng của bệnh nguyên nhân gây nên tan máu tự miễn.

3.1.3. Tiến triển lâm sàng và biến chứng của thiếu máu tan máu tự miễn sẽ dẫn đến là:

- Hội chứng vàng da kép “biểu hiện thêm của tình trạng sỏi mật và tắc mật”.
- Hồng cầu vỡ nặng có thể dẫn đến suy ống thận cấp - vô niệu.
- Tăng sắt huyết thanh sẽ dẫn đến xơ gan và bệnh cơ tim.
- Có thể có triệu chứng tắc mạch thường gặp ở lách và các chi.

3.2. Xét nghiệm

3.2.1. Các xét nghiệm chung để xác định hội chứng thiếu máu tan máu

a. Các xét nghiệm về sinh hoá

- Bilirubin máu:
 - + Toàn phần tăng (bình thường $17\mu\text{mol/lít}$)
 - + Trực tiếp không tăng (bình thường $12,3\mu\text{mol/lít}$)
 - + Gián tiếp (bình thường $12,3\mu\text{mol/lít}$)
- Stercobilinogen ở phân tăng (bình thường 200 - 300mg/24giờ)
 - + Urobilinogen niệu tăng (bình thường 200 - 300mg/24giờ)
 - + Huyết sắc tố niệu tăng (bình thường 40mg/lít)
 - + Sắt huyết thanh tăng: Nam 15 - $27\mu\text{mol/lít}$
Nữ 11 - $22\mu\text{mol/lít}$

Tuy nhiên cũng có trường hợp sắt huyết thanh không tăng vì hồng cầu vỡ ít hoặc tuỷ xương vẫn còn hoạt động tốt.

- Haptoglobin: là một α mucoprotein, haptoglobin giảm nặng khi vỡ hồng cầu trong huyết quản hoặc vỡ ngoài huyết quản. Haptoglobin là một protein làm nhiệm vụ vận chuyển HST tự do trong huyết tương - huyết thanh về gan, theo tỉ lệ 2 phần tử hemoglobin (Hb) cho một phần tử haptoglobin (bình thường haptoglobin trong máu là 128 mg/lít).

- Có hemosiderin niệu (phát hiện được bằng nhuộm Derls và những chất lắng đọng của nước tiểu mà bình thường không có trong nước tiểu).

- Tìm chất methé - albumin trong máu. Chất này còn tồn tại trong máu nhiều giờ sau cơn tan máu, trong khi Hb (hemoglobin) trong máu đã trở lại bình thường.

Méthé - albumin trong máu là chất do hemoglobin phối hợp với albumin huyết tương tạo thành.

Tuy nhiên xét nghiệm để tìm chất methé - albumin trong máu rất khó xác định, nhưng đây là một xét nghiệm có giá trị chẩn đoán.

b. Các xét nghiệm về huyết đồ và tuỷ đồ

- Số lượng hồng cầu giảm.

- Hồng cầu non tăng trong tuỷ xương và ra máu ngoại vi (loại hồng cầu non đa sắc và hồng cầu non ưa acid)

- Hồng cầu lưới tăng trong tuỷ và máu.

- Bạch cầu và tiểu cầu ít thay đổi (cơ thể tăng nhẹ hoặc giảm nhẹ)

c. Đời sống hồng cầu và nơi phân huỷ hồng cầu bằng phóng xạ Cr^{51}

- Lách là nơi phân huỷ hồng cầu mạnh.

- In vitro: bình thường $T/2 = 30 \pm 3$ ngày

- In vivo: bình thường 120 ngày.

- Đời sống hồng cầu giảm

3.2.2. Các xét nghiệm để chẩn đoán xác định thiếu máu tan máu tự miễn dịch

a. Các xét nghiệm để phát hiện kháng thể miễn dịch nóng và lạnh

- Kháng thể nóng (1 pha): IgG

- Kháng thể lạnh (2 pha): IgM và một số kỹ thuật mới về miễn dịch.

b. Nghiệm pháp Coombs (trực tiếp và gián tiếp).

c. Xác định các hệ nhóm máu:

- Hệ ABO

- Hệ Rh.

- Hệ dưới nhóm (nhóm máu phụ theo Panel hồng cầu)

- Hệ tiểu cầu

- Hệ kháng nguyên bạch cầu người (HLA)

3.2.3. Các xét nghiệm về bệnh nguyên gây nên thiếu máu tan máu tự miễn và các biến chứng bằng:

- Siêu âm (các tạng cần thiết)

- Điện tâm đồ
- X quang (X.quang để chẩn đoán hình thái)
- Vi khuẩn
- Virus
- Chức năng gan
- Chức năng thận và xét nghiệm đặc trưng để chẩn đoán bệnh nguyên nhân gây nên thiếu máu tan máu tự miễn.

3.3. Chẩn đoán nguyên nhân và phân loại thiếu máu tan máu tự miễn dịch

3.3.1. Dựa vào mối liên quan “tự kháng thể lạnh” IgM, thường gặp thiếu máu tan máu tự miễn thứ phát trong các trường hợp sau:

- Viêm phổi tiên phát không điển hình (do Myoplasma pneumonie).
- Bệnh huyết cầu tố niệu lạnh kích phát (kháng thể này phản ứng trong điều kiện lạnh với các hồng cầu của chính bệnh nhân hoặc với hồng cầu của người bình thường có kháng nguyên.

Nhóm máu hiếm thuộc hệ P, có kháng thể như Anti - PP, PK; gặp 2/3 số phụ nữ miền đông Australia bị dọa sẩy thai), hồng cầu vỡ trong huyết quản do đó có huyết cầu tố niệu tăng cao, vàng da, vàng niêm mạc, lách to và hội chứng Reynaud.

- Bệnh giang mai
- Bệnh thương hàn
- Sau nhiễm virus: cúm, thủy đậu, quai bị, tăng bạch cầu đơn nhân
- Gặp sau chấn thương (kháng nguyên được giải phóng từ tổ chức tổn thương mà kháng nguyên này có cả ở hồng cầu, tiểu cầu và các tổ chức khác), làm xuất hiện kháng thể lạnh chống kháng nguyên do tổ chức bị biến đổi.

3.3.2. Dựa vào mối liên quan tự kháng thể nóng IgG, thường gặp thiếu máu tan máu tự miễn trong các trường hợp sau:

Lơxêmi cấp dòng lympho, lơxêmi kinh dòng lympho, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, bệnh Reticulose sarcom (sarcom lưới) hoặc Reticulose (Bệnh tăng võng). Bệnh này chỉ phản ứng với hồng cầu của một số ít người trưởng thành mà không có kháng nguyên I, bệnh u nang buồng trứng, bệnh hệ thống “lupus ban đỏ rải rác”, ung thư biểu mô, viêm khớp dạng thấp, thấp tim, xơ gan, viêm gan, do kháng thể dị ứng thuốc.

3.4. Điều trị thiếu máu tan máu tự miễn

3.4.1. Các phương pháp điều trị chung

a. Corticoid liệu pháp

Phương pháp này có hiệu quả cho loại tự kháng thể nóng (IgG),ít có hiệu quả cho loại tự kháng thể lạnh (IgM).

Các biệt dược nên dùng:

Prednison 5 mg (viên)

Depersolon 30 mg (ống)

Solu-medrol 40 mg, 80 mg, 120 mg/ ống

Liều lượng có thể dùng: từ 1-3 mg/kg/ngày, dùng từ 1 đến 2 tuần và tùy thuộc vào cơn tan máu có thể tăng liều từ 4 - 5 mg/kg/ngày, hoặc giảm liều dần khi hết triệu chứng tan máu, không được dùng corticoid trong các trường hợp cao huyết áp, đái tháo đường, bệnh dạ dày - tá tràng và các trường hợp có chống chỉ định khác.

b. Các thuốc ức chế miễn dịch

Chỉ nên dùng khi liệu pháp corticoid không có hiệu quả .

Cyclophosphamid 50 mg × 2 - 4 viên / ngày

Dùng trong 2 tuần, rồi theo dõi tiến triển của bệnh, nếu bệnh chưa đỡ có thể dùng tiếp 2 tuần và tiếp tục theo dõi tiến triển của bệnh nhân .

– Hoặc dùng 6 MP 50 mg × 2- 4 viên /ngày.

– Hoặc dùng azathioprin (Imuran, Imurel, Imurek)

Viên 50 mg ; ống 100 mg (tiêm T/m

1 - 1,5 mg/kg/ngày

(Theo dõi như dùng cyclophosphamid)

c. Truyền máu “ khối hồng cầu rửa”

Từ 1- 2 đơn vị /ngày . Đối với loại thiếu máu tan máu tự miễn kháng thể lạnh cần sưởi ấm chai máu truyền cho bệnh nhân

Không được dùng máu tươi toàn phần vì sẽ đưa thêm bổ thể vào sẽ tạo thuận lợi cho cơn tan máu nặng .

d. Phương pháp điều trị phẫu thuật cắt bỏ lách

Chỉ định cắt bỏ lách khi đã điều trị nội khoa sau một năm mà không có kết quả và bệnh nhân dưới 40 tuổi thì kết quả tốt hơn (nhưng cũng phải phụ thuộc vào nguyên nhân bệnh, nếu nguyên nhân bệnh là ác tính không cần chỉ cắt lách).

Kháng thể nóng IgG không cố định bổ thể sẽ tốt hơn kháng thể nóng IgG cố định bổ thể.

Kháng thể IgM “lạnh” thì cắt lách không có kết quả tốt .

3.4.2. Điều trị thiếu máu tan máu tự miễn theo nguyên nhân bệnh

Trong trường hợp do dị ứng thuốc phải ngừng ngay thuốc gây nên tan máu .

3.4.3. Điều trị các biến chứng

a. Chống vô niệu - suy ống thận cấp

Lasix 20 mg × 2- 4 ống / tiêm tĩnh mạch/1lần. Và cứ 6 giờ tiêm 1 lần trong ngày đầu, các ngày sau giảm liều dần nếu bệnh nhân có đáp ứng tốt (nếu sau 2 ngày diễn biến xấu có chỉ định chạy thận nhân tạo) .

Mannitol 20% - 200ml/nhỏ giọt tĩnh mạch/20 phút. Nếu bệnh nhân có đáp ứng tốt thì dùng thêm 200ml (nếu sau hai ngày diễn biến xấu có chỉ định lọc ngoài thận - thận nhân tạo).

b. Chống sốc - chống trụy tim mạch

Thở oxy .

Isoproterenol (Isoprel) × 1- 2 mg/ngày/TM (có tác dụng hơn khi phối hợp dùng corticoid)

Depersolon 30 mg × 4- 6 ống/ngày/TM

Truyền khối hồng cầu rửa: 1- 2 đơn vị/ngày (trong khi truyền máu cần theo dõi phù phổi cấp vì tăng thể tích dịch và máu trong tuần hoàn)

3.5. Điều trị thải sắt huyết thanh

Desferal × 25- 45 mg/kg/ngày (thuốc được pha vào dung dịch clorua natri 0,9%) truyền dưới da chậm, 1 lần truyền kéo dài từ 8-12 giờ. Một tuần có thể truyền từ 3-5 lần (tuỳ theo lượng sắt huyết thanh)

3.6. Điều trị các biến chứng khác (nếu có)

Kết luận:

Bệnh lý thiếu máu tan máu miễn dịch rất phức tạp, chẩn đoán khó khăn, tiên lượng và điều trị còn phụ thuộc vào nguyên nhân gây bệnh.

CHUYỂN HÓA SẮT - THIẾU MÁU THIẾU SẮT

1. SƠ BỘ VỀ VAI TRÒ CỦA SẮT TRONG CƠ THỂ NGƯỜI

Sắt có vai trò quan trọng trong tổng hợp hemoglobin (huyết sắc tố) - là chất vận chuyển oxy cho các tế bào trong cơ thể. Hem - một trong hai thành phần chính của hemoglobin (hem và globin) được cấu tạo từ protoporphyrin và ion sắt hoá trị hai (Fe^{2+}).

Ngoài ra sắt còn tham gia vào thành phần một số men oxy hoá khử trong các tế bào và có trong myoglobin (là sắc tố hô hấp của cơ).

Do vậy thiếu hụt sắt trong cơ thể sẽ gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến sự tổng hợp hemoglobin và gây thiếu máu do thiếu sắt. Ngoài ra thiếu sắt cũng làm ảnh hưởng đến hoạt động chuyển hoá của tế bào do thiếu hụt các men có chứa sắt.

Ngược lại sự quá tải sắt trong cơ thể cũng gây những hậu quả nghiêm trọng do ứ đọng sắt ở các mô gây rối loạn chức năng các mô và cơ quan đó.

2. PHÂN BỐ SẮT TRONG CƠ THỂ

Khoảng hai phần ba lượng sắt trong cơ thể chứa trong hemoglobin. Khoảng 30% sắt được dự trữ ở trong ferritin và hemosiderin trong hệ liên võng nội mô tại gan, lách, tuỷ xương. Còn lại một lượng sắt nhỏ có trong thành phần các men có chứa sắt (cytochrom, catalase, peroxydase), trong myoglobin của cơ và gắn với protein vận chuyển sắt là transferrin. Do tỷ lệ khác nhau này mà khi cơ thể thiếu sắt trước tiên sẽ ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp hemoglobin và lượng sắt dự trữ còn sắt có trong các men của tế bào thường chỉ giảm trong các trường hợp thiếu sắt nặng.

Bảng 2.15. Phân bố sắt trong cơ thể người

	Nam (g)	Nữ (g)	%
Hemoglobin	2,4	1,7	65
Feritin và hemosiderin	1,0 (0,3-1,5)	0,3 (0-1,0)	30
Myoglobin	0,15	0,12	3,5
Các men có sắt	0,02	0,015	0,5
Sắt gắn với transferrin	0,004	0,003	0,1

3. HẤP THU SẮT

Trong thức ăn sắt ở dưới dạng ferric (Fe^{3+}). Sắt có thể ở dưới dạng vô cơ hoặc hữu cơ. Sắt có thể nằm dưới dạng hydroxyd hoặc liên hợp với protein. Hàm lượng sắt khác nhau trong từng thức ăn nhưng nhìn chung các thức ăn từ thịt chứa nhiều sắt hơn các thức ăn thực vật, trứng hay sữa. Khẩu phần ăn hàng ngày trung bình có chứa khoảng 10- 15 mg sắt.

Chỉ có khoảng 5-10% sắt trong lượng sắt nói trên được cơ thể hấp thu (tỷ lệ này có thể tăng lên đến 20-30% trong trường hợp thiếu sắt hoặc tăng nhu cầu sử dụng sắt như ở phụ nữ có thai). Tỷ lệ này dao động từ khoảng dưới 5% với thức ăn thực vật đến 16-22% đối với thịt.

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến quá trình hấp thu sắt, cụ thể như sau:

Bảng 2.16. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự hấp thu sắt trong cơ thể

Yếu tố làm tăng hấp thu sắt	Yếu tố làm giảm hấp thu sắt
Dạng ferrous (Fe^{2+})	Dạng ferric (Fe^{3+})
Sắt vô cơ	Sắt hữu cơ
Môi trường acid (HCl), vitamin C	Môi trường kiềm
Các yếu tố hòa tan (acid amin,...)	Các yếu tố gây kết tủa (phitat, phosphat)
Thiếu sắt trong cơ thể	Thừa sắt
Tăng tổng hợp hồng cầu	Giảm tổng hợp hồng cầu
Tăng nhu cầu (có thai)	Nhiễm khuẩn, viêm mạn tính
Hemochromatose	Các thuốc thải sắt (desferriosamin) Chè

Quá trình hấp thu sắt bắt đầu tại dạ dày nhưng chủ yếu diễn ra tại hành tá tràng và ở mức độ ít hơn tại đoạn đầu ruột non. Để có thể hấp thu được sắt phải chuyển từ dạng ferric (Fe^{3+}) sang dạng ferrous (Fe^{2+}). Pepsin tách sắt khỏi các hợp chất hữu cơ và chuyển thành dạng gắn với các acid amin hoặc đường. Acid chlohydric khử Fe^{3+} thành Fe^{2+} để dễ hấp thu. Vitamin C cũng có vai trò tương tự trong quá trình này. Sự kiểm soát quá trình hấp thu sắt và lượng sắt được hấp thu vào máu tĩnh mạch của phụ thuộc vào nhu cầu sắt của cơ thể và kho dự trữ sắt của cơ thể. Trong trường hợp thiếu sắt một lượng sắt lớn hơn được hấp thu qua niêm mạc ruột vào tế bào niêm mạc ruột và vào máu đi về tĩnh mạch cửa. Ngược lại trong trường hợp cơ thể quá tải sắt lượng sắt được hấp thu vào tế bào niêm mạc ruột sẽ giảm đi. Một yếu tố khác ảnh hưởng đến quá trình hấp thu sắt là sự điều hoà hấp thu sắt ngay tại niêm mạc ruột non. Lượng sắt được hấp thu thừa sẽ kết hợp với apoferritin để hình thành ferritin nằm trong bào tương tế bào niêm mạc ruột. Ferritin này sẽ được thải vào lòng ruột khi tế bào biểu mô ruột bị bong ra.

Ngoại trừ một số ít trường hợp quá tải sắt nặng, sắt tự do không có trong huyết tương do sắt được gắn với transferrin ở máu tĩnh mạch cửa.

4. VẬN CHUYỂN SẮT

Sắt được vận chuyển bởi transferrin. Transferrin là một protein có trọng lượng phân tử 80000. Transferrin được tổng hợp tại gan và có nửa đời sống khoảng 8-10 ngày. 1 phân tử transferrin có thể gắn với 2 phân tử sắt. Sau khi sắt tách ra transferrin tiếp tục gắn với những nguyên tử sắt mới. Bình thường có khoảng 1/3 transferrin bão hoà sắt. Tỷ lệ này có thể thay đổi trong các bệnh lý thiếu hoặc quá tải sắt.

Transferrin chủ yếu lấy sắt từ các đại thực bào của hệ liên võng nội mô. Chỉ có một lượng nhỏ sắt được lấy từ sắt hấp thu qua đường tiêu hoá hàng ngày. Người ta thấy rằng các đại thực bào giải phóng sắt theo chu kỳ trong ngày với lượng sắt giải phóng cao nhất vào buổi sáng và thấp nhất vào buổi chiều. Do đó nồng độ sắt trong huyết tương cũng được thấy cao nhất vào buổi sáng và thấp nhất vào buổi chiều.

Các nguyên hồng cầu lấy sắt cần thiết cho quá trình tổng hợp hemoglobin từ transferrin. Các nguyên hồng cầu rất giàu các receptor với transferrin. Ngoài ra một lượng nhỏ sắt cũng được chuyển đến các tế bào không phải hồng cầu (ví dụ để tổng hợp các men chứa sắt). Trong trường hợp quá tải sắt, lượng sắt trong huyết tương tăng lên và transferrin bị bão hoà hết. Khi đó sắt được chuyển đến các tế bào ở nhu mô các cơ quan khác nhau như gan, tim, các tuyến nội tiết gây các biểu hiện bệnh lý do ứ đọng sắt.

5. DỰ TRỮ SẮT VÀ CHU TRÌNH CHUYỂN HOÁ SẮT HÀNG NGÀY

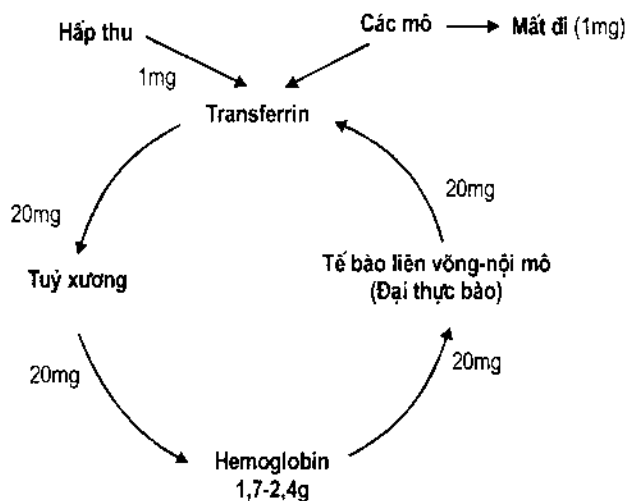
5.1. Dự trữ sắt

Bình thường các hồng cầu chết bị thực bào tại các tế bào đại thực bào của hệ liên võng nội mô. Một phần nhỏ sắt giải phóng ra từ sự phân huỷ hemoglobin sẽ đi vào huyết tương và phần lớn được dự trữ trong các đại thực bào dưới dạng ferritin và hemosiderin. Lượng dự trữ này nhiều hay ít tùy thuộc vào tình trạng và lượng sắt có trong cơ thể và nhu cầu của cơ thể.

Ferritin là một protein tan trong nước có trọng lượng phân tử 465000. Vô protein khi chưa liên kết với sắt gọi là apoferritin. Sau khi apoferritin liên kết với sắt tạo thành ferritin. Lượng sắt chứa trong ferritin chiếm khoảng 20% trọng lượng protein này. Mỗi phân tử apoferritin có thể liên kết với 4000-5000 nguyên tử sắt. Hemosiderin là một tổ hợp có chứa sắt không hoà tan trong nước. Lượng sắt trong thành phần hemosiderin có thể lên đến 37% trọng lượng của nó. Sắt chứa trong ferritin và hemosiderin là sắt ở dạng hoá trị ba (dạng ferric). Muốn sử dụng được trong quá trình tổng hợp hemoglobin sắt cần được khử thành dạng hoá trị hai (dạng ferous). Quá trình khử này có sự tham gia của vitamin C.

5.2. Chu trình chuyển hoá sắt hàng ngày của cơ thể

Sau khi hồng cầu chết đi, sắt được chuyển từ hemoglobin sang đại thực bào (khoảng 20 mg/ngày). Sau đó transferrin lấy sắt từ đại thực bào chuyển đến tủy xương cung cấp cho các nguyên hồng cầu tổng hợp hemoglobin mới (cũng khoảng 20mg/ngày). Lượng sắt mất đi hàng ngày là không đáng kể (vào khoảng 1mg/ngày) và được bù lại bằng lượng sắt hấp thu được trong thức ăn (khoảng 1mg/ngày được hấp thu). Sắt hấp thu từ thức ăn cũng được chuyển đến các nguyên hồng cầu bằng protein vận chuyển transferrin.



Sơ đồ 2.13. Chu trình chuyển hoá sắt

6. NHU CẦU SẮT CỦA CƠ THỂ

Hàng ngày có khoảng 6g hemoglobin được tổng hợp trong cơ thể và cần đến một lượng sắt xấp xỉ 20 mg chưa kể đến một lượng nhỏ sắt cần cho các tế bào không phải hồng cầu. Tuy nhiên đa số lượng sắt cần cho cơ thể được cung cấp từ sắt của hemoglobin các tế bào hồng cầu chết. Các hồng cầu sau khi già và chết đi bị thực bào bởi các đại thực bào và sắt phân hủy từ hemoglobin được tích trữ lại trong các đại thực bào. Lượng sắt mất đi hàng ngày do đó trung bình chỉ là 1 mg. Sắt mất đi thông qua phân, nước tiểu, mồ hôi, tế bào biểu mô bị bong ra. Lượng sắt này được cung cấp đủ để bù lại trong khẩu phần ăn hàng ngày.

Tuy nhiên lượng sắt mất đi có thể tăng lên trong nhiều trường hợp như qua số lượng máu mất qua kinh nguyệt ở phụ nữ, trong trường hợp chấn thương gây mất máu...

Lượng sắt được cung cấp hàng ngày trong khẩu phần ăn cũng có thể không đủ để đáp ứng với nhu cầu của cơ thể khi nhu cầu này tăng lên ví dụ phụ nữ có thai cần thêm sắt để cung cấp cho thai nhi, trẻ nhỏ 5-12 tháng hay các thiếu niên tuổi dậy thì cần sắt cho nhu cầu tăng lên của cơ thể.

Bảng 2.17. Nhu cầu sắt hàng ngày của người (đơn vị mg/ngày)

	Mất đi	Kinh nguyệt	Có thai	Tăng trưởng (trẻ dậy thì)	Tổng nhu cầu
Nam giới	0,5 - 1				0,5 - 1
Nữ giới có kinh nguyệt	0,5 - 1	0,5 - 1			1 - 2
Phụ nữ có thai	0,5 - 1		1 - 2		1,5 - 3
Trẻ em (nói chung)	0,5			0,6	1,1
Trẻ gái (12-15 tuổi)	0,5 - 1	0,5 - 1		0,6	1,2 - 2,6

7. THIẾU SẮT: NGUYÊN NHÂN, BIỂU HIỆN VÀ CÁC XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ THIẾU SẮT

7.1. Nguyên nhân thiếu sắt

- Thức ăn không cung cấp đủ sắt (thiếu thức ăn nguồn gốc động vật, thiếu sữa mẹ...)
- Giảm hấp thu sắt (cắt dạ dày, hội chứng kém hấp thu, bệnh ỉa chảy hoặc coliac...)
- Mất máu (giun móc, kinh nguyệt kéo dài, xuất huyết tiêu hoá, trĩ, u xơ tử cung...)
- Tăng dự trữ sắt trong đại thực bào và tế bào viêm trong các bệnh viêm nhiễm mạn tính
- Tăng nhu cầu về sắt ở:
 - + Phụ nữ có thai hoặc cho con bú,
 - + Trẻ em đẻ non, trẻ em 5- 12 tháng
 - + Trẻ đang lớn (nhất là trẻ em gái ở tuổi dậy thì)

7.2. Biểu hiện của thiếu sắt

Thiếu sắt có thể biểu hiện ở các mức độ khác nhau như:

- Thiếu sắt và giảm lượng sắt dự trữ trong cơ thể
- Thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ do thiếu sắt

– Rối loạn một số chức năng tế bào do thiếu các men chứa sắt (như chức năng chống nhiễm khuẩn bị ảnh hưởng do thiếu men myeloperoxidase trong bạch cầu, viêm niêm mạc thực quản, lưỡi do thiếu một số men oxy hoá khử trong tế bào...).

7.3. Xét nghiệm đánh giá mức độ thiếu sắt

– Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi nhằm đánh giá số lượng hồng cầu, các chỉ số hồng cầu (TTTBHC, TLHSTTBHC, NDHSTTBHC) và mức độ nhược sắc của hồng cầu.

– Định lượng nồng độ sắt huyết thanh và khả năng gắn sắt toàn thể.

– Định lượng nồng độ ferritin huyết thanh.

Ngoài ra tùy theo nguyên nhân thiếu sắt được nghi ngờ mà người ta có thể làm nhiều xét nghiệm khác nhau để tìm nguyên nhân gây thiếu sắt (ví dụ xét nghiệm soi dạ dày, tìm máu trong phân...)

8. QUÁ TẢI SẮT: NGUYÊN NHÂN, BIỂU HIỆN VÀ CÁC XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ SỰ QUÁ TẢI SẮT

8.1. Nguyên nhân quá tải sắt

Quá tải sắt thường là do truyền máu kéo dài nhiều lần dẫn đến một lượng sắt lớn được đưa vào cơ thể không thải ra kịp gây ứ đọng sắt ở nhu mô các cơ quan khác nhau. Trung bình trong mỗi đơn vị máu truyền vào (450 ml khối hồng cầu) chứa khoảng 250 mg sắt.

8.2. Biểu hiện quá tải sắt

Sắt ứ đọng có thể làm tổn hại đến chức năng gan, các tuyến nội tiết (gây chậm lớn, đái tháo đường, suy giáp), tổn thương cơ tim gây suy tim hoặc loạn nhịp. Thường thì sau khoảng 50 đơn vị máu truyền vào mà không có điều trị thải sắt sẽ có biểu hiện lâm sàng do ứ sắt tại các cơ quan nhưng tổn thương thực thể tại các cơ quan này còn xảy ra sớm hơn.

8.3. Các xét nghiệm đánh giá mức độ ứ sắt

– Định lượng nồng độ sắt huyết thanh và khả năng gắn sắt toàn thể

– Định lượng nồng độ ferritin huyết thanh

– Nhuộm Perls tiêu bản sinh thiết tuỷ xương để đánh giá tình trạng dự trữ sắt trong tuỷ xương

– Sinh thiết gan nhằm đánh giá tình trạng kho dự trữ sắt ở gan

8.4. Các xét nghiệm đánh giá mức độ tổn thương tại các mô bị nhiễm sắt do ứ sắt

– Tim: khám lâm sàng, chụp X quang tim, điện tâm đồ, siêu âm tim...

– Gan: sinh thiết gan, xét nghiệm chức năng gan

– Tuyến nội tiết: khám lâm sàng, các xét nghiệm nội tiết tùy theo tuyến nội tiết bị tổn thương do ứ sắt.

BỆNH LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

(Systemic Lupus Erythematosus - SLE)

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Bệnh tạo keo bao gồm bốn loại bệnh

- Bệnh xơ cứng bì toàn thể
- Bệnh viêm da và cơ hay viêm đa cơ
- Bệnh viêm nút quanh động mạch
- Bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống chiếm tỷ lệ 60% trong nhóm bệnh tạo keo.

1.2. Nguyên nhân sinh bệnh

Cho đến nay, người ta đã hướng đến đây là một bệnh “tự miễn” đã được chứng minh do cơ chế bệnh sinh.

Một số giả thuyết được nêu lên tình trạng miễn dịch của bệnh có thể là do nhiễm khuẩn, nhiễm virus hoặc sau dùng một số thuốc hydralazin, procainamid, rimifon, alphamethyldopa, aminazin, reserpin, sulfamid, MTu.v.v...

Bệnh này không phân biệt về địa lý và chủng tộc.

Bệnh gặp ở nữ giới chiếm đến 90% trường hợp.

Tuổi thường gặp từ 20 - 40 tuổi. Kháng nguyên bạch cầu người (HLA - DR3 và HLA - B8) ở bệnh lupus ban đỏ hệ thống có một tỷ lệ từ 40 - 50%, trong khi đó ở người bình thường chỉ có tỷ lệ 20%. Một số trường hợp bệnh biểu hiện tính chất gia đình có thể do liên quan đến kháng nguyên bạch cầu người (HLA - DR3 và HLA - B8).

1.3. Cơ chế bệnh sinh

1.3.1. Về phương diện huyết học

Người ta đã tìm thấy “yếu tố chống đông lupus” mà bản chất của nó là một kháng thể kháng phospholipid sẽ kết hợp với phospholipid trên bề mặt tiểu cầu làm chúng kết dính và kết tụ lại với nhau gây tắc mạch đồng thời làm giảm tiểu cầu và sẽ làm cho thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (Activated partial thromboplastin time = APTT) kéo dài hơn bình thường, độ ngưng tập tiểu cầu giảm. Đồng thời cũng gặp cả kháng thể kháng yếu tố VIII, IX, X, XI, XII và biểu hiện trên lâm sàng có hội chứng xuất huyết.

1.3.2. Về phương diện miễn dịch

Lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn do cơ chế kiểm soát miễn dịch đối với sự dung nạp các kháng nguyên của cơ thể bị phá vỡ sinh ra kháng thể bất thường chống lại các kháng nguyên dẫn đến sự tổn thương các mô, biểu hiện trên lâm sàng bằng nhiều triệu chứng của nhiều tạng trong cơ thể bệnh nhân.

Bằng xét nghiệm đã tìm thấy các kháng thể thể dịch là kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng các acid nhân, kháng histon, kháng các huyết cầu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu). Lượng bổ thể giảm rõ rệt trong máu (CH 50, C3, C4), phản ứng BW dương tính giả. Tỷ lệ các tế bào lympho T và B trong máu có thay đổi.

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

2.1. Triệu chứng toàn thân: sốt dai dẳng kéo dài, mệt mỏi, gầy sút cân, kém ăn...

2.2. Triệu chứng ở da, niêm mạc và tóc

– Ban đỏ hình cánh bướm ở mặt là triệu chứng rất đáng quan tâm để phát hiện bệnh.

- Ban đĩa ở ngoài da, ban nổi cục, mày đay....
- Da sạm
- Loét niêm mạc miệng, mũi
- Viêm mao mạch dưới da
- Viêm tổ chức dưới da
- Rụng tóc

2.3. Triệu chứng về huyết học: có hội chứng thiếu máu, hội chứng xuất huyết kèm theo có thể có lách và hạch to.

2.4. Triệu chứng về thần kinh: có thể có biểu hiện hội chứng não, màng não, hội chứng thần kinh trung ương, hội chứng thần kinh ngoại biên và động kinh.

2.5. Triệu chứng tâm thần: có rối loạn

2.6. Triệu chứng hô hấp: có thể có tràn dịch màng phổi, xơ phổi, viêm phổi kẽ.

2.7. Triệu chứng tuần hoàn: có thể có tràn dịch màng tim, viêm cơ tim, viêm nội tâm mạc, hội chứng Raynaud, tắc mạch (tắc động mạch hoặc tắc tĩnh mạch).

2.8. Triệu chứng thận - tiết niệu: có thể có hội chứng thận hư, viêm cầu thận mạn, suy thận.

2.9. Triệu chứng tiêu hoá: có thể có rối loạn tiêu hoá, rối loạn chức năng gan.

2.10. Triệu chứng ở mắt: viêm võng mạc, viêm kết mạc, hội chứng teo tuyến lệ.

Triệu chứng lâm sàng biểu hiện trên nhiều tạng trong cơ thể bệnh nhân, nhưng thường gặp nhiều hơn là sốt, triệu chứng ở da, triệu chứng cơ - khớp, triệu chứng về huyết học, thận và tim mạch.

Trong một số trường hợp bệnh nhân có hội chứng xuất huyết do giảm tiểu cầu và viêm cầu thận xảy ra trước khi chẩn đoán bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

3. TRIỆU CHỨNG XÉT NGHIỆM

3.1. Xét nghiệm rất quan trọng là tìm các kháng thể thể dịch

3.1.1. Kháng thể kháng nhân (ADN, ARN) bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp để phát hiện kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng nhân có nhiều hình thái: phát sáng đồng nhất, phát sáng lốm đốm, phát sáng hạt nhân.

Kháng thể kháng nhân được nhận định kết quả bằng cách pha loãng huyết thanh bệnh nhân 1/2. Khi độ pha loãng dưới 1/32 là dương tính. Trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống dương tính 80% trường hợp bệnh nhân.

3.1.2. Kháng thể kháng các thành phần của nhân và bào tương bằng các phương pháp miễn dịch huỳnh quang, miễn dịch phóng xạ, người ta đã tìm thấy nhiều loại kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống.

– Kháng thể kháng ADN (desoxy nucleic acid) rất đặc hiệu trong lupus ban đỏ hệ thống và còn có giá tiên lượng (ds ADN).

– Các kháng thể chống lại các kháng nguyên nhân hoà tan, đó là:

+ Kháng thể kháng ARN (acid ribo nucleic - có trong nguyên sinh chất và hạt nhân), kháng thể kháng ARN (sm) + gặp 50% trường hợp.

+ Kháng thể kháng ARN + gặp 30% trong số bệnh nhân và thường gặp trong hội chứng Sharp.

– Kháng thể kháng SSA hay kháng Ro trong hội chứng Sjogren.

– Kháng thể kháng histon (H₂A, H₂B, H₁, H₃, H₄).

– Kháng thể kháng rARN, ss ARN.

3.1.3. Kháng thể kháng hồng cầu (Test coombs) kháng tiểu cầu, kháng bạch cầu lympho có thể có dương tính từ 10 - 30% số bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống.

3.1.4. Xét nghiệm tìm yếu tố dạng thấp có thể (+)

3.1.5. Giảm bổ thể trong máu (CH₅₀, C₃, C₄)

3.1.6. Giảm tỷ lệ lympho T so với lympho B

3.2. Xét nghiệm tế bào Hargraves (hay còn gọi là tế bào LE = Lupus Erythematos)

Bệnh lupus ban đỏ hệ thống là bệnh tự miễn trong huyết thanh có chứa IgG đặc hiệu của yếu tố LE. Các yếu tố này sẽ bám vào các nhân tế bào bị vỡ. Các nhân

này bị hút thực bào của bạch cầu đoạn trung tính, người ta gọi đó là tế bào LE, đôi khi có 2 - 3 hay nhiều bạch cầu đoạn trung tính bao quanh nhân tạo hình hoa hồng, hay tế bào LE hoặc tế bào Hargraves.

Nhận định kết quả tế bào LE là:

- + Dưới 2 tế bào trên tiêu bản +
- + Một tế bào từ 2 - 10 vi trường ++
- + Từ 1 - 5 tế bào 1 vi trường +++
- + Trên 5 tế bào 1 vi trường ++++

Tỷ lệ % của tế bào LE so với tổng số bạch cầu đoạn trung tính trong máu nếu có ở mức 5% thì đã có giá trị chẩn đoán xác định.

Trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống từ 30% - 80% số bệnh nhân có tế bào LE (tế bào Hargraves).

3.3. Các xét nghiệm về mô bệnh học bằng sinh thiết tổ chức

3.3.1. Sinh thiết da: có sự lắng đọng của những globulin miễn dịch IgM và IgG và bố thể thành một lớp giữa thượng bì và trung bì của da.

3.3.2. Sinh thiết thận: ở bệnh nhân có biểu hiện viêm cầu thận mạn thì có dấu hiệu: dày màng đáy, trong nhu mô thấy có mạch máu lắng đọng chất hematoxylin (hình đậm cứng như dây thép, vòng dây thép) hoặc tạo thành đám gọi là tiểu thể Gross, màng đáy dày do lắng đọng các globulin miễn dịch IgG, IgM và bố thể.

3.3.3. Sinh thiết màng hoạt dịch khớp có hình ảnh tổn thương gần giống viêm đa khớp dạng thấp.

3.4. Các xét nghiệm về huyết học

3.4.1. Giảm hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu ở máu ngoại vi (nhưng tủy sinh máu vẫn bình thường)

- Số lượng hồng cầu giảm (khi có triệu chứng thiếu máu huyết tán).
- Số lượng bạch cầu giảm (thường là giảm bạch cầu đoạn trung tính).
- Số lượng tiểu cầu giảm (có biểu hiện xuất huyết do giảm tiểu cầu).

3.4.2. Tốc độ lắng máu tăng, thường ở mức độ cao, gặp ở hầu hết số bệnh nhân.

3.4.3. Độ ngưng tập tiểu cầu giảm

(BT: Nam $66,59 \pm 6,25\%$, nữ $57,26 \pm 6,8\%$)

3.4.4. Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa kéo dài

(BT: 40 - 40 giây).

3.5. Các xét nghiệm về sinh hóa

- Điện di protein huyết thanh có gamma globulin tăng.
- Tiền sợi huyết tăng.

3.6. Các xét nghiệm về vi khuẩn

Phản ứng BW (+) giả hoặc TPI (bất động xoắn khuẩn giang mai)

3.7. Các xét nghiệm về chức năng và hình thái của: khớp - cơ xương, gan, thận, tim, phổi. Tuy nhiên các xét nghiệm để có giá trị chẩn đoán xác định bệnh lupus ban đỏ hệ thống là xét nghiệm về miễn dịch dịch thể, tế bào LE. Các xét nghiệm về huyết học để điều trị hỗ trợ và các xét nghiệm về chức năng gan - thận để có sự cân nhắc kỹ trong điều trị khi phải dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

4. CHẨN ĐOÁN BỆNH LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

4.1. Chẩn đoán xác định

Dựa theo tiêu chuẩn của Hội thập khớp học Mỹ (AC = American College Rheumatology) 1982, gồm có 11 tiêu chuẩn sau đây:

1. Ban đỏ cánh bướm ở mặt.
 2. Ban dạng đĩa ở da.
 3. Nhạy cảm với ánh nắng.
 4. Loét niêm mạc miệng, mũi.
 5. Viêm đa khớp
 6. Viêm màng tim hoặc phổi
 7. Tổn thương thận (protein > 0,5 g/24 giờ, hoặc có hồng cầu, hemoglobin), trụ hạt hoặc có hội chứng thận hư.
 8. Tổn thương thần kinh, tâm thần không do các nguyên nhân khác.
 9. Rối loạn về huyết học: thiếu máu huyết tán, hoặc bạch cầu < 4×10^9 /lít, hoặc lympho < $1500/\text{mm}^3$, hoặc số lượng tiểu cầu < 100×10^9 /lít).
 10. Rối loạn miễn dịch: tế bào LE hoặc kháng thể kháng DNA, hoặc kháng thể kháng RNA(S_m^+) hoặc VDRL + giả.
 11. Kháng thể kháng nhân dương tính bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang.
- Chẩn đoán xác định khi có từ 4 tiêu chuẩn trở lên.

4.2. Chẩn đoán thể bệnh

Lupus ban đỏ hệ thống có hai thể bệnh đó là:

4.2.1. Lupus ban đỏ dạng đĩa: có tổn thương da, ít tổn thương nội tạng (DLE = Discoid Lupus Erythematosus). Và thể này có thể chuyển thành lupus ban đỏ hệ thống.

4.2.2. Lupus ban đỏ hệ thống

(SLE = Sýtemic Lupus Erythematosus)

4.3. Chẩn đoán sự tiến triển của các thể bệnh có liên quan đến tiên lượng bệnh

4.3.1. Thể cấp tính: thường là nặng, biểu hiện tổn thương nhiều tạng, tiến triển nhanh, có thể tử vong sau vài tháng do tổn thương thận, thần kinh, tim phổi và nhiễm khuẩn.

4.3.2. Thể bán cấp tính: thể này tiến triển từng đợt, tổn thương nhiều nội tạng, các yếu tố thuận lợi để bệnh nặng lên do bệnh nhân có thai, sau cuộc phẫu thuật, bị stress và dùng thuốc không đúng chỉ định. Tử vong thường do tổn thương thận, thần kinh và nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, thể này được điều trị đúng và bệnh nhân được theo dõi tốt sẽ kéo dài đời sống trung bình từ 5 năm đến 10 năm.

4.3.3. Thể mạn tính: thường là nhẹ, chỉ biểu hiện ở ngoài da, tiến triển chậm và tiên lượng tốt.

4.3.4. Hội chứng Sharp (còn gọi là MCTD = Mixed connective tissue disease), đây là một thể bệnh đặc biệt của lupus ban đỏ hệ thống. Thể này phối hợp với xơ cứng bì có biểu hiện viêm đa khớp, hội chứng Raynaud, ngón tay sưng to (hình khúc dôi lộn), xơ hẹp thực quản, viêm da cơ, ít tổn thương ở thận, ở thần kinh, ở tim và điều trị với steroid có đáp ứng tốt. Do đó thể này diễn biến tốt hơn thể cấp tính và bán cấp tính.

5. ĐIỀU TRỊ

5.1. Điều trị triệu chứng

Triệu chứng sốt: có thể dùng một trong các loại thuốc sau: thuốc chống viêm không steroid hoặc corticoid.

Triệu chứng khớp: có thể dùng một trong các thuốc sau đây: aspirin, thuốc chống viêm không steroid, thuốc chống sốt rét tổng hợp.

Triệu chứng ở da: dùng corticoid bôi, uống và sau đó dùng thuốc chống sốt rét tổng hợp.

Khi có triệu chứng tăng huyết áp cần điều trị theo phác đồ tăng huyết áp.

5.2. Điều trị đặc hiệu

- Dùng nhóm corticoid chỉ định rộng rãi trong bệnh SLE. Các trường hợp không đáp ứng với corticoid thì có chỉ định dùng thuốc ức chế miễn dịch và đồng thời giảm liều corticoid.

- Thuốc ức chế miễn dịch gồm các loại biệt dược khác nhau, nhưng chỉ dùng một trong các thuốc sau:

- + Azathioprin (Imurel) viên 50mg, liều dùng 2-3 mg/kg/ngày.
- + Cyclophosphamid (Endoxan) viên 50mg. Liều dùng 1-2mg/kg/ngày.
- + Chlorambucil (Chloraminophen) viên 2,5mg. Liều dùng 0,1 -0,25mg/kg/ngày.
- + Methotrexat viên 2,5mg ống 5 và 20mg. Liều dùng 7,5 - 15mg/tuần (một liều duy nhất) trong một tuần.
- + Cyclosporin A: ít dùng trong lupus ban đỏ hệ thống vì có tác dụng làm tăng huyết áp và gây độc cho thận.

Khi dùng thuốc UCMD cần theo dõi tế bào máu và chức năng gan thận.

5.3. Điều trị các biến chứng

Khi có biểu hiện xuất huyết, thiếu máu, tim, phổi, nhiễm khuẩn, suy thận...

5.4. Các phương pháp điều trị khác

- Lọc huyết tương của bệnh nhân.
- Truyền gamma globulin tĩnh mạch.
- Dùng diamino-diphenylsulfon (Dapson): dùng cho thể bán cấp có tổn thương da, phỏng nước... (Liều bắt đầu 50mg/ngày và tăng dần lên tối đa 150mg/ngày).
- Danazol (androgen được làm yếu đi) có tác dụng khi giảm tiểu cầu trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Không dùng cho bệnh nhân đang cho con bú, đang chảy máu âm đạo và bệnh nhân có suy gan, suy thận.

Tóm lại: Bệnh lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn có tổn thương nhiều tạng, việc chẩn đoán và điều trị còn nhiều khó khăn.

CÁC BIỂU HIỆN DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LIÊN QUAN ĐẾN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

1. ĐẠI CƯƠNG

Các biểu hiện dị ứng và miễn dịch trong huyết học truyền máu chủ yếu và thường gặp nhất là các biểu hiện của bệnh tự miễn dịch. Cơ chế của bệnh chưa rõ ràng, song nhiều ý kiến cho rằng tự miễn dịch là trạng thái cơ thể không tự nhận biết được kháng nguyên của chính bản thân, do đó tế bào miễn dịch đã phản ứng tạo kháng thể dịch thể và tế bào T độc với tổ chức của cơ thể. Nguyên nhân không nhận biết được kháng nguyên của chính bản thân là do: các kháng nguyên đó chưa được tiếp xúc với tế bào miễn dịch ở thời kỳ phôi hoặc do tác nhân nào đó như tia xạ, hoá chất thuốc hoặc các gốc tự do... tác động vào tổ chức cơ thể, vào màng tế bào máu gây biến dạng, trở thành tự kháng nguyên, khi này chúng gây đáp ứng miễn dịch. Sự có mặt của tự kháng thể và T lympho hoạt hoá bởi tự kháng nguyên là

nguyên nhân gây nên các tổn thương tế bào và tổ chức như phản ứng tan máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu hoặc gây bệnh ở nhiều cơ quan, điển hình là bệnh lupus ban đỏ rải rác và một bệnh đặc hiệu cơ quan được phát hiện sớm nhất là bệnh tự miễn tuyến giáp Hashimoto. Kháng thể của Hashimoto phát hiện trong huyết thanh của bệnh nhân, kháng thể này chống lại thyroglobulin của bệnh nhân. Ngoài ra, còn có thể phát hiện được chúng chống lại các thành phần của bào tương, hoặc phản ứng với kháng nguyên bề mặt của tế bào của biểu mô tuyến giáp.

Các phản ứng dị ứng miễn dịch trong huyết học và truyền máu thường do các thành phần gây dị ứng của bạch cầu, tiểu cầu hoặc do tự kháng thể chống lại tự kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu, bạch cầu hoặc tiểu cầu.

Có thể nói phần lớn các bệnh miễn dịch - dị ứng đều có liên quan đến máu và các thành phần của máu.

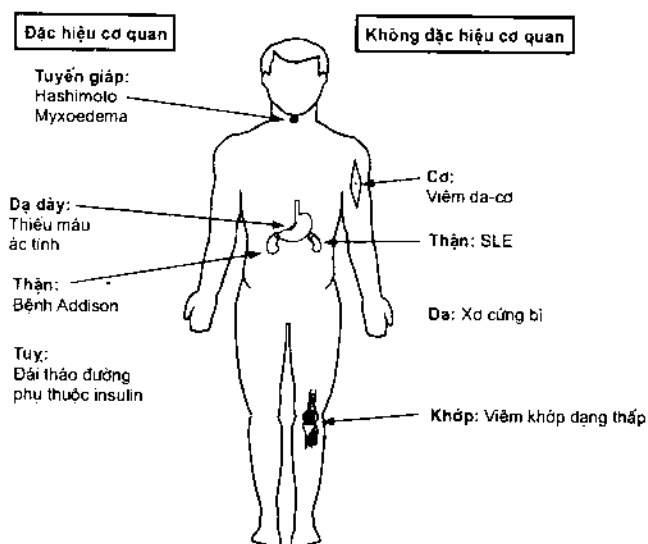
2. PHÂN LOẠI: xin nêu hai cách phân loại sau đây:

2.1. Phân loại theo đặc hiệu cơ quan

Các bệnh miễn dịch - dị ứng có liên quan đến máu thường gặp hơn cả là bệnh tự miễn dịch. Dựa trên tính đặc hiệu cơ quan bệnh tự miễn dịch theo Ivan Roitt (1998) có thể chia hai nhóm:

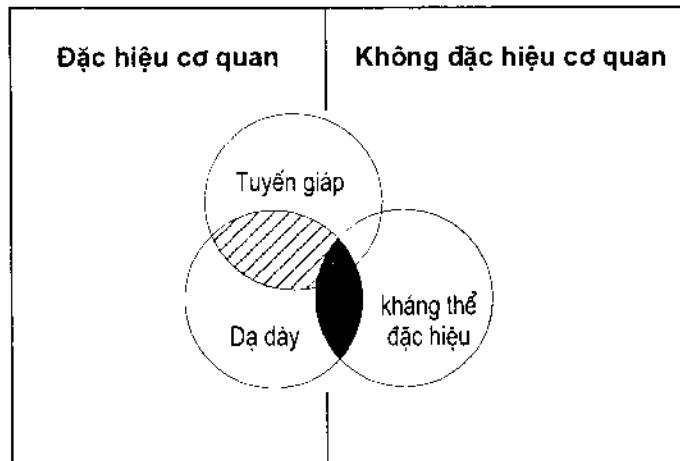
– Nhóm đặc hiệu cơ quan: nhóm này gồm nhiều bệnh thuộc nhiều cơ quan khác nhau, điển hình là bệnh tự miễn tuyến giáp: Hashimoto và bệnh myxoedema nguyên phát; bệnh thiếu máu ác tính do viêm da dày; bệnh Addison do suy tuyến thượng thận, bệnh đái tháo đường do thiếu insulin của tụy...

– Nhóm không đặc hiệu cơ quan: bệnh xuất hiện ở nhiều cơ quan, nhiều bộ phận khác nhau như viêm da- cơ, SLE, thấp khớp... (H.2.5).



Hình 2.5. Hai loại tự miễn dịch: đặc hiệu cơ quan, không đặc hiệu cơ quan. Điển hình hai bệnh không đặc hiệu cơ quan là SLE và viêm khớp dạng thấp; Bệnh đặc hiệu cơ quan là bệnh tuyến giáp Hashimoto

Cả hai loại tự miễn đặc hiệu cơ quan và không đặc hiệu cơ quan, có tính cá thể nổi trội. Thí dụ, ở bệnh nhân viêm dạ dày tự miễn có biểu hiện lâm sàng là bệnh thiếu máu ác tính hồng cầu to do thiếu sinh tố B12, đồng thời có cả biểu hiện của bệnh tuyến giáp; hoặc ở nhóm không đặc hiệu cơ quan như viêm khớp tự miễn có các biểu hiện lâm sàng của SLE. Nhưng cốt lõi của bệnh là kháng thể đặc hiệu thì giữa hai nhóm lại rất khác nhau: nhóm đặc hiệu cơ quan thì kháng thể có thể bao trùm lên nhau trong một cá thể, nhưng không hoặc rất ít bao trùm lên các cá thể bị bệnh thuộc nhóm không đặc hiệu cơ quan và ngược lại (H. 2.6)



Hình 2.6. Đặc điểm bao trùm của kháng thể tự miễn giữa hai loại bệnh: đặc hiệu cơ quan và không đặc hiệu.

Kháng thể kháng nhân của nhóm đặc hiệu cơ quan có thể trùm lên các cơ quan khác trong cùng một cá thể. Nhưng rất ít trùm lên nhóm không đặc hiệu cơ quan.

2.2. Phân loại theo bệnh chính của máu và tạo máu

Cách phân loại trên đây bao trùm cho bệnh tự miễn nói chung, không nêu được đặc điểm bệnh tự miễn do chính cơ quan tạo máu và các rối loạn về máu do bệnh tự miễn ở cơ quan khác. Vì vậy, để phục vụ cho chẩn đoán và chăm sóc người bệnh, có thể phân ra hai nhóm bệnh tự miễn:

- Nhóm rối loạn về máu do bệnh lý tự miễn ở cơ quan khác không phải máu và tạo máu.
- Nhóm rối loạn về máu do bệnh lý chính cơ quan tạo máu và máu gây nên.

2.2.1. Các rối loạn về máu do các bệnh tự miễn ngoài hệ máu và tạo máu

a. Thiếu máu do các bệnh mạn tính

- Điều kiện dẫn đến thiếu máu:
 - + Nhiễm trùng mạn: bệnh phổi mạn tính, bệnh thận, bệnh nhiễm trùng tim mạch, viêm cơ xương mạn...
 - + Các bệnh viêm mạn: thấp khớp, lupus ban đỏ, lao, xơ cứng bì, viêm tắc mạch...
 - + Bệnh suy giảm miễn dịch: HIV/AIDS

- Bệnh sinh:
- + Thiếu chất kích thích tạo hồng cầu (erythropoietin):
 - . Do sản xuất kém tại thận và gan
 - . Do bị ức chế bởi các cytokin: TNF và IL -1 ức chế tạo ra erythropoietin.
 - . Do rối loạn chuyển hoá sắt: thường gặp giảm sắt huyết tương và sắt dự trữ tăng, nguyên nhân của hiện tượng này là do cytokin TNF, IL-1, IFN.
- + Do cung cấp các chất dinh dưỡng không đầy đủ, do thiếu đạm, thiếu các chất vi lượng cần thiết cho tạo hồng cầu.

b. Thiếu máu do các bệnh ác tính

Các bệnh ác tính nhất là các bệnh ung thư máu có thể gây thiếu máu tan máu tương tự như tan máu tự miễn trong bệnh lỵxêmi mạn dòng hạt (CML), u lympho, Hodgkin, CLL. Kháng thể nóng thường gặp hơn kháng thể lạnh, kháng thể lạnh gặp trong bệnh CLL, Waldenström. Ngoài ra, yếu tố ung thư có thể gây ức chế sản xuất hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

- Suy tuỷ dòng hồng cầu tự miễn gặp trong ung thư tuyến ức (Thymoma) chiếm khoảng 50% số bệnh nhân, ở các bệnh nhân này phát hiện thấy kháng thể tự miễn chống nguyên hồng cầu.

- Gây biến đổi dòng bạch cầu:

- + Bạch cầu trung tính: tăng trong bệnh Hodgkin; giảm trong nhiều bệnh ung thư máu khác: di căn tuỷ xương, cường lách, hoá trị liệu.

- + Bạch cầu ái kiềm: tăng trong hội chứng tăng sinh tuỷ mạn ác tính: CML, xơ tuỷ (lách to sinh tuỷ).

- + Bạch cầu ái toan: tăng trong bệnh Hodgkin, u T lympho, di căn ung thư, dị ứng, nhiễm trùng cơ hội.

- + Monocyt: tăng trong Hodgkin, carcinoma; giảm trong điều trị hoá chất.

- + Lympho: tăng trong bệnh ung thư dòng lympho (ALL, CLL) sau cắt lách, nhiễm trùng cơ hội giai đoạn đầu, giảm trong điều trị hoá chất, tia xạ, u lympho, nhiễm trùng cơ hội giai đoạn toàn phát.

- Biến đổi dòng tiểu cầu:

- + Giảm tiểu cầu do điều trị hoá chất, di căn tuỷ...

- + Tăng huỷ tiểu cầu: cường lách, rối loạn đông máu nội mạch (DIC), tăng urê máu do thuốc, giảm tiểu cầu tự miễn dịch.

- + Do bất thường chức năng tiểu cầu: giảm chức năng thường gặp trong tăng tiểu cầu nguyên phát, hội chứng rối loạn sinh tuỷ (MDS), bệnh Waldenström do IgM bất thường; cũng có thể gặp trạng thái tăng ngưng tập tiểu cầu trong ung thư khi tế bào ung thư giải phóng adenosin diphosphat (ADP), prostaglandin, thrombin.

- Rối loạn đông máu trong các bệnh ác tính:
 - + Hội chứng chảy máu: thường gặp trạng thái DIC cấp hoặc mạn, đặc biệt trong leukemia cấp tiền tuỷ bào (M3).
 - + Tiêu sợi huyết
 - + Giảm chức năng tiểu cầu mắc phải
 - + Có chất ức chế: anti thrombin, protein C, protein S.
 - + Chất kháng đông lưu hành: yếu tố ức chế yếu tố V, II, VIII, yếu tố ức chế Von Willebrand, kháng đông gặp trong CLL, u lympho, bệnh paraprotein.
- Bệnh tự miễn của tổ chức liên kết liên quan đến máu
 - + Gây thiếu máu: như thấp khớp cấp, lupus, MDS.
 - + Gây Rối loạn bạch cầu:
 - . Giảm bạch cầu trung tính
 - . Tăng bạch cầu toan tính
 - . Rối loạn chức năng bạch cầu: giảm thực bào, mất hạt bạch cầu.
 - + Gây rối loạn tiểu cầu:
 - . Giảm tiểu cầu do miễn dịch, không do miễn dịch
 - . Rối loạn chức năng ngưng tập, chức năng dính tiểu cầu
 - + Rối loạn máu trong bệnh lupus (SLE): toàn bộ dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu đều suy giảm (pancytopenia).
 - + Rối loạn đông máu: gây rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC).

c. Bệnh thận

Trong bệnh thận, bất thường về huyết học là rất quan trọng, có thể coi là quan trọng nhất vì tình trạng thiếu máu do thiếu EPO. Rối loạn về máu trong bệnh thận bao gồm:

- Thiếu máu:
 - + Do giảm sản xuất EPO
 - + Do tan máu: do tăng urê máu (hemolytic uremia = syndrome HUS)
 - + Do giảm sắt huyết tương, giảm acid folic.
 - + Do cường tuyến giáp
- Tăng hồng cầu (polycythemia): ung thư thận, thận ứ nước, hội chứng cường thận, ghép thận.
- Giảm tiểu cầu: do HUS, DIC; bất thường chức năng tiểu cầu như ngưng tập bất thường với ADP và collagen, giảm chức năng gắn (dính) của tiểu cầu, giảm chuyển hóa theo đường cyclooxygenase.

- Rối loạn đông máu: có thể gặp một trong hai hiện tượng:
- + Giảm đông (hypocoagulation) như giảm yếu tố XII, yếu tố IX, prothrombin, yếu tố XIII.
- + Tăng đông máu (hypercoagulation) do giảm protein C, giảm antithrombin, giảm tiêu sợi huyết.

d. Bệnh nội tiết

Những thay đổi về máu trong bệnh nội tiết có thể gặp:

- Dòng hồng cầu:
- + Gây thiếu máu do độc bởi thyroid, do đái tháo đường, nhiễm trùng, bệnh tim, bệnh thận, cường phó giáp trạng...
- + Gây tăng hồng cầu (polycythemia) do có hội chứng Cushing.
- Dòng bạch cầu: tăng sinh bạch cầu trung tính (do hội chứng Cushing) tăng sinh lympho (do cường giáp), có thể làm giảm bạch cầu khi dùng thuốc chống cường giáp, giảm chức năng bạch cầu do đái tháo đường.
- Dòng mẫu tiểu cầu: rối loạn chức năng do cường giáp trạng.
- Rối loạn đông máu: có thể gặp hội chứng Von Willebrand, hoặc gây bệnh lý ngưng tập tiểu cầu, tăng yếu tố VIII, giảm AT (anti - thrombin) và prostacyclin.

e. Bệnh gan: Bệnh gan gây nhiều rối loạn về máu:

- Dòng hồng cầu:
- + Thiếu máu, thiếu acid folic, thiếu sắt.
- + Suy tuỷ dòng hồng cầu
- + Sideroblastic (hồng cầu non nhiễm sắt)
- + Lách to
- + Rối loạn đông máu: DIC (hiếm gặp)
- + Bệnh lý vi mạch
- Dòng bạch cầu: có thể gặp các hiện tượng:
- + Tăng bạch cầu trung tính: do nhiễm trùng, chảy máu tan máu.
- + Rối loạn chức năng bạch cầu: giảm thực bào
- + Tăng bạch cầu ái toan
- Dòng tiểu cầu:
- + Giảm tiểu cầu: bệnh tự miễn, xơ gan
- + Rối loạn đông máu: DIC
- + Tăng tiểu cầu: hiếm gặp, nếu có là do u gan ác tính.
- + Có thể có giảm chức năng tiểu cầu do có các yếu tố ức chế.

f. Thay đổi về máu do nhiễm virus: nhiễm virus có thể gây:

- Dòng hồng cầu:
 - + Thiếu máu: do tự miễn dịch tạo nên bởi các virus HBV, CMV, EBV, HIV, influenza... thường gây tan máu.
 - + Do giảm sản xuất hồng cầu tại tủy. Nguyên nhân là do các virus tấn công tế bào tủy: HIV, CMV, HBV.
- Dòng bạch cầu: Có thể xảy ra hai hiện tượng:
 - + Tăng bạch cầu hạt do nhiễm trùng bởi các virus: HBV, HIV, CMV, influenza
 - + Giảm bạch cầu: do virus gây suy tủy, suy tủy tự miễn dịch sau nhiễm virus.
 - + Tăng lympho: tăng T - CD8 làm cho tỷ lệ CD4/CD8 đảo ngược.
 - + Giảm lympho gặp trong nhiễm HIV/giai đoạn AIDS.
- Dòng tiểu cầu: gây giảm tiểu cầu tự miễn (AITP), giảm sản xuất tiểu cầu (suy tủy).
 - Rối loạn đông máu: có thể gặp trạng thái tăng đông (DIC) do nhiều virus khác nhau: rubella, sốt xuất huyết Dengue...
 - Tăng thực bào: bạch cầu ăn tiểu cầu, ăn hồng cầu gặp trong nhiễm virus Herpes, adenovirus, CMV.

g. Rối loạn máu do nhiễm vi khuẩn và nấm: thường xảy ra do nhiễm trùng mạn, trạng thái mạn có thể gây nhiều rối loạn kiểu tự miễn.

- Gây thiếu máu: nguyên nhân có thể do:
 - + Thiếu máu tan máu: miễn dịch (sốt rét, giang mai); tăng urê máu; DIC, do chính vi khuẩn gây nên tan máu (liên cầu, E - Coli).
 - + Mất máu
 - + Máu bị pha loãng
- Gây rối loạn bạch cầu:
 - + Tăng bạch cầu: thường gặp sốt nhiễm trùng
 - + Giảm bạch cầu: hiếm gặp, trừ trường hợp độc tố vi khuẩn quá mạnh.
 - + Tăng lympho gặp trong các nhiễm virus đặc biệt: Rickettsia.
 - + Tăng mono: thường gặp ở bệnh nhân nhiễm trùng mạn như lao.

h. Rối loạn về máu do thai nghén: Trong thai nghén thường gặp thiếu máu:

- Nguyên nhân thiếu máu: do máu bị pha loãng, do thiếu sắt, thiếu acid folic, suy tủy do thai nghén.
- Dòng bạch cầu: thường tăng sinh dòng bạch cầu hạt

- Dòng tiểu cầu: giảm tiểu cầu do ITP, do tăng urê máu, do DIC, do thuốc.
- Rối loạn đông máu có ba nhóm:
 - + Tăng các yếu tố làm tăng đông: tăng yếu tố VIII, VII, IX, X, tăng fibrinogen.
 - + Tăng các yếu tố ức chế đông máu: tăng protein C, giảm protein S và giảm AT.
 - + Tiêu sợi huyết: DIC.

i. Rối loạn về máu do bệnh của hệ tổ chức liên kết

- Thiếu máu:
 - + Kéo dài, dai dẳng
 - + Thiếu sắt, thiếu acid folic
 - + Suy tuỷ dòng hồng cầu
 - + Thiếu máu trong bệnh SLE.
 - + Thiếu máu tan máu do tự miễn: tan máu trong SLE.
- Rối loạn bạch cầu:
 - + Giảm bạch cầu trung tính
 - + Có thể gặp tăng bạch cầu ái toan
 - + Rối loạn chức năng bạch cầu, biến đổi hình thái bạch cầu.
- Rối loạn đông máu:
 - + Yếu tố ức chế lupus
 - + Giảm yếu tố đặc hiệu
 - + Rối loạn đông máu nội mạch (DIC +)
- Tăng xơ tuỷ (myelofibrosis)
- Các rối loạn gây nên do thuốc
- Hội chứng bột hoá (amyloidosis)

2.2.2. Bệnh tự miễn do chính cơ quan tạo máu và máu

Nhóm này thường gặp các bệnh tự miễn sau đây:

- Tan máu tự miễn không có nguyên nhân
- Tan máu tự miễn do thuốc
- Xuất huyết giảm tiểu cầu không rõ nguyên nhân
- Giảm bạch cầu hạt trung tính vô căn.
- Suy tuỷ không rõ nguyên nhân

a. Tan máu do kháng thể tự miễn chống hồng cầu

- *Phân loại:* tan máu miễn dịch do tự kháng thể gây ra có thể phân làm 4 loại:
 - Thiếu máu tan máu tự miễn (autoimmune hemolytic anemia = AIHA).
 - + Tan máu tự miễn do kháng thể nóng: có 2 loại:
 - . Không rõ nguyên nhân (idiopathic)
 - . Thứ phát sau CLL, lymphoma, SLE.
 - + Do ngưng kết lạnh: Hồng cầu dễ dàng ngưng kết ở nhiệt độ lạnh - gặp trong các trường hợp sau:
 - . Không rõ nguyên nhân
 - . Thứ phát sau: nhiễm mycoplasma, nhiễm trùng tăng mono, nhiễm virus, lymphoma.
 - + Đái HST kịch phát về đêm (paroxysmal cold hemoglobinuria)
 - . Không rõ nguyên nhân
 - . Hậu quả nhiễm trùng: virus, xoắn khuẩn giang mai.
 - Tan máu tự miễn không phân loại được:
 - . Thiếu máu tan máu Coombs (-)
 - . Tan máu hỗn hợp.
 - Thiếu máu tan máu miễn dịch do thuốc
 - Thiếu máu tan máu miễn dịch do kháng thể đồng loài:
 - + Phản ứng tan máu sau truyền máu
 - + Thiếu máu tan máu ở trẻ sơ sinh
- *Chẩn đoán về miễn dịch*
 - Trong huyết thanh của bệnh nhân bị tan máu tự miễn thường có các thành phần miễn dịch sau đây:
 - + IgM: IgM tham gia vào phản ứng tan máu với sự có mặt của bổ thể.
 - + IgG: có 4 typ: IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄ trong đó có hai typ tham gia vào phản ứng tan máu với bổ thể đó là IgG₁, IgG₃; hai typ khác IgG₂ và IgG₄ nồng độ thấp và thường bám vào hồng cầu nên khó phát hiện trong huyết thanh.
 - + Kháng thể IgG đơn hoá trị: kháng thể này bám vào bề mặt hồng cầu, phát hiện bằng phản ứng Coombs.
 - + Các thành phần bổ thể hoạt hoá như C3b, C3d, C5b... Sự có mặt của các thành phần này chứng tỏ bổ thể bị hoạt hoá. Trong tan máu bổ thể hoạt hóa mạnh, nên C3b, C3d cũng có giá trị chẩn đoán cao.
- Tóm lại, các yếu tố có giá trị chẩn đoán tan máu tự miễn là kháng thể đơn hoá trị thuộc lớp IgG và C3.

- Để chẩn đoán các yếu tố trên, dùng thử nghiệm ngưng kết hồng cầu trực tiếp bằng kháng γ - globulin (anti γ globulin) (Coombs test). Có hai loại kháng thể kháng γ - globulin.

+ Kháng thể đa giá: được sản xuất bằng huyết thanh người toàn phần hoặc γ - globulin toàn phần: có thể phát hiện cả IgG và C3d.

+ Kháng thể đơn giá: chỉ đặc hiệu với IgG hoặc C3d.

Kết quả chẩn đoán bằng Coombs test đối với IgG và C3d cho thấy hai yếu tố này có giá trị chẩn đoán cao (bảng 2.18).

Bảng 2.18. Giá trị chẩn đoán IgG và C3 của xét nghiệm ngưng kết trực tiếp với anti γ - globulin (coombs test)

Chẩn đoán	IgG (đơn hoá trị)	C3d
- Tan máu kháng thể nóng (thiếu máu tan máu tự miễn)		
67%	+	+
20%	+	0
13%	0	+
- Ngưng kết lạnh	0	+
- Đái HST kịch phát	0	+
- Tan máu do thuốc:		
+ Penicillin, methyldopa	+	0
+ Thuốc khác	0	+
- Bệnh hệ thống (SLE)	+	0

- Trên cơ sở giá trị chẩn đoán của các yếu tố nói trên ta có thể phân loại và chẩn đoán phân biệt các typ tan máu tự miễn khác nhau (bảng 2.19).

Bảng 2.19. Chẩn đoán phân biệt và phân loại tan máu tự miễn (AIHA)

Chẩn đoán	Tế bào		Huyết thanh	
	Coombs trực tiếp	Typ Ig	Đặc điểm huyết thanh	Tính đặc hiệu
1. Thiếu máu tan máu tự miễn (AIHA) - chiếm 80%	<ul style="list-style-type: none"> - IgG (không bổ thể) 20% - IgG và bổ thể: 67% - Chỉ có bổ thể: 13% (C3d) 	IgG (đôi khi là IgA hoặc IgM)	Coombs trực tiếp (+) 57% Ngưng kết hồng cầu đã xử lý men (37° C): 90% Tan hồng cầu đã xử lý men (37° C): 13% Ngưng kết hồng cầu không xử lý ở 20° C: 35% Ngưng kết hồng cầu không xử lý ở 37° C: 5%	<ul style="list-style-type: none"> - Hệ Rh - Hoặc đặc hiệu khác (LW, Wr, En, I, K)
2. Ngưng kết lạnh - chiếm 18%	Với bổ thể C3d	IgM	Kháng thể lạnh hiệu giá cao (>1024, 4°C) Phản ứng (+) khi có mặt của albumin ở 30°C. Protein đơn dòng (chuỗi nhẹ K)	Thường là kháng thể kháng I
3. Đái HST kích phát: 2%	Với bổ thể (IgG kháng thể lạnh)	IgG	Ngưng kết yếu, ngưng kết hồng cầu ở nhiệt độ lạnh, qua đó tan hồng cầu ở nhiệt độ 37°C	Anti P, Pk

b. Tan máu miễn dịch gây nên do thuốc

Có khoảng 15% thiếu máu tan máu miễn dịch liên quan đến dùng thuốc. Trong đó, quan trọng nhất và thường gặp nhất là do methyldopa và penicillin; còn các loại khác hiếm gặp hơn. Nhưng cần phải chú ý các trường hợp thiếu máu tan máu mà không có kháng thể (phản ứng Coombs âm tính), vì phản ứng có thể xảy ra ngay cả với hồng cầu bình thường.

• *Thiếu máu tan máu tự miễn do methyldopa*: Phản ứng tan máu này khác với các loại khác, kháng thể sinh ra do thuốc phản ứng cả với hồng cầu bình thường ngay cả khi không có thuốc.

– Đặc điểm:

+ Phản ứng Coombs trực tiếp (+) 15%, thay đổi từ 10 - 30%.

+ Kháng thể thuộc lớp IgG- phản ứng Coombs dùng anti γ -globulin IgG thì độ nhạy rất cao.

+ Phản ứng Coombs thường xuất hiện chậm sau 3 - 6 tháng, phụ thuộc vào liều thuốc dùng. Càng tăng liều thì phát triển kháng thể càng mạnh.

+ Phản ứng Coombs có thể trở về âm tính nếu dùng methyldopa 1 lần.

– Chẩn đoán: dựa vào:

+ Lâm sàng: tan máu sau dùng thuốc > 2 tuần (lần đầu).

+ Kháng thể thuộc lớp kháng thể nóng, liên quan đến methyldopa.

• *Thiếu máu tan máu tự miễn do penicillin*

Thông báo dị ứng penicillin được đăng tải đầu tiên bởi Ley và cộng sự năm 1958

– Đặc điểm:

+ Các tác giả đã phát hiện kháng thể chống penicillin trong máu bệnh nhân.

+ Penicillin có khả năng gắn chặt vào bề mặt hồng cầu cả in vivo và in vitro.

+ Thuốc không bị loại khi rửa hồng cầu bằng nước muối sinh lý 0,9%.

+ Khi gắn một cách hoá học vào màng hồng cầu, penicillin như là một hapten, chúng tạo ra nhiều nhóm kháng nguyên khác nhau, từ đó, tạo ra nhiều kháng thể khác nhau. Typ kháng thể chính là IgM (80%), IgG rất ít (13%).

+ Coombs (+): cơ chế của phản ứng này là do IgG phản ứng với thuốc trên bề mặt hồng cầu, phản ứng này không đòi hỏi bổ thể nên không gây tan máu trong lòng mạch, hồng cầu bị phá huỷ ngoài lòng mạch bởi hiện tượng thực bào.

– Chẩn đoán: tìm kháng thể chống penicillin typ IgG trong huyết thanh:

+ Làm test Coombs trực tiếp (+) khoảng 3%.

+ Thử nghiệm dị ứng nhanh: test bì (test lấy da với penicillin). Tuy nhiên phản ứng này có thể trở thành nguy hiểm đối với cá thể rất nhạy.

+ Nuôi cấy chuyển dạng lympho với penicillin

- *Tan máu tự miễn do các thuốc khác*: có nhiều thuốc gây dị ứng - miễn dịch giống methylidopa:

Quinidin	Streptomycin
Quinin	Procainamid (Pronestyl)
Sulfonamid	Cephalosporin
Chlopromazin	Stibophen
Pyramidon (aninopynise)	Insulin
Melphalan	Tetracyclin

- Cơ chế gây dị ứng miễn dịch của thuốc: tới nay nhiều người cho rằng thuốc tạo kháng thể, kháng thể này kết hợp với thuốc thành phức hợp miễn dịch (immune - complex). Phức hợp này gắn lên bề mặt hồng cầu, hoặc tiểu cầu. Tới nay chưa rõ vì sao phức hợp này chỉ gắn lên bề mặt hồng cầu và tiểu cầu mà không gắn trên tế bào khác.

- Phát hiện: để chẩn đoán dị ứng hoặc phản ứng tan máu do thuốc cần:
 - + Dựa vào biểu hiện lâm sàng + tiền sử dùng thuốc
 - + Tìm tính nhạy của lympho với thuốc nghi ngờ (nuôi cấy chuyển dạng lympho).
 - + Tìm kháng thể tuần hoàn, typ IgG.
 - + Làm Coombs test trực tiếp.

c. Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn

Là bệnh thường gặp ở phụ nữ trẻ, không rõ nguyên nhân, xuất huyết nhiều nơi, nhiều dạng đáp ứng tốt với corticoid liều cao.

- Cơ chế của bệnh biểu hiện chưa rõ, ngoài tính chất miễn dịch đã được chứng minh, kháng thể chống tiểu cầu còn có thể do:

- + Tự kháng nguyên: tự kháng nguyên được tạo thành do tác động của hoá chất, tia xạ.
- + Do kháng nguyên tiểu cầu HPA, trong đó chủ yếu là do glycoprotein GP IIb/IIIa (xem bài kháng nguyên máu).
- + Do kháng nguyên đồng loài HLA, thường do hậu quả truyền máu hoặc do bất đồng kháng nguyên mẹ và con ở các bà mẹ sinh đẻ nhiều lần. Tiểu cầu có HLA - A, B, C của lớp I, không có lớp II.
- + Có kháng nguyên nhóm máu ABH.

Kháng thể được hình thành là typ IgG, phản ứng với tiểu cầu, tạo phức hợp miễn dịch hoạt hoá thực bào: giảm tiểu cầu là do thực bào tiểu cầu, cũng có thể có typ IgM gây tan tiểu cầu với sự có mặt của bổ thể.

- Phát hiện kháng thể chống tiểu cầu:

- + Phản ứng ngưng kết tiểu cầu: huyết thanh bệnh nhân phản ứng với tiểu cầu đồng loài nhóm O, đây là phản ứng có sớm nhất.
- + Kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trực tiếp và gián tiếp
- + Kỹ thuật ELISA phát hiện kháng thể trong huyết thanh.
- + PCR phát hiện GPIIb/IIIa.

d. Giảm bạch cầu hạt trung tính miễn dịch

- Bạch cầu trung tính có các kháng nguyên sau:
 - + Kháng nguyên HLA - A, B, C không có kháng nguyên lớp II.
 - + Kháng nguyên riêng của bạch cầu trung tính: Na (Na1, NA2). NB, ND. Trong hệ Na (Neutrophil antigen) mạnh nhất. Nó thuộc thụ thể Fc γ RIIIb (CD16) thuộc thụ thể Fc của IgG.
 - + Kháng nguyên đồng loài CD11a, CD11b.
 - + Không có kháng nguyên ABH.
- Phát hiện kháng thể chống bạch cầu trung tính (antineutrophil antibody) có nhiều kỹ thuật phát hiện kháng thể bạch cầu trung tính: khởi đầu là kỹ thuật ngưng kết lạnh; kỹ thuật độc tế bào trong ống nghiệm, trên đĩa (Terasaki); kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang; kỹ thuật PCR phát hiện kháng nguyên NA, NB cũng đang được nghiên cứu; sử dụng kháng thể đơn dòng phát hiện kháng nguyên NA bằng kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA).
- Cơ chế hình thành kháng thể kháng bạch cầu trung tính:
 - + Kháng nguyên đồng loài từ con sang mẹ trong thời kỳ phối.
 - + Do truyền máu nhiều lần.

2.2.3. Điều trị và chăm sóc bệnh máu tự miễn và các rối loạn về máu do các bệnh tự miễn của các cơ quan khác

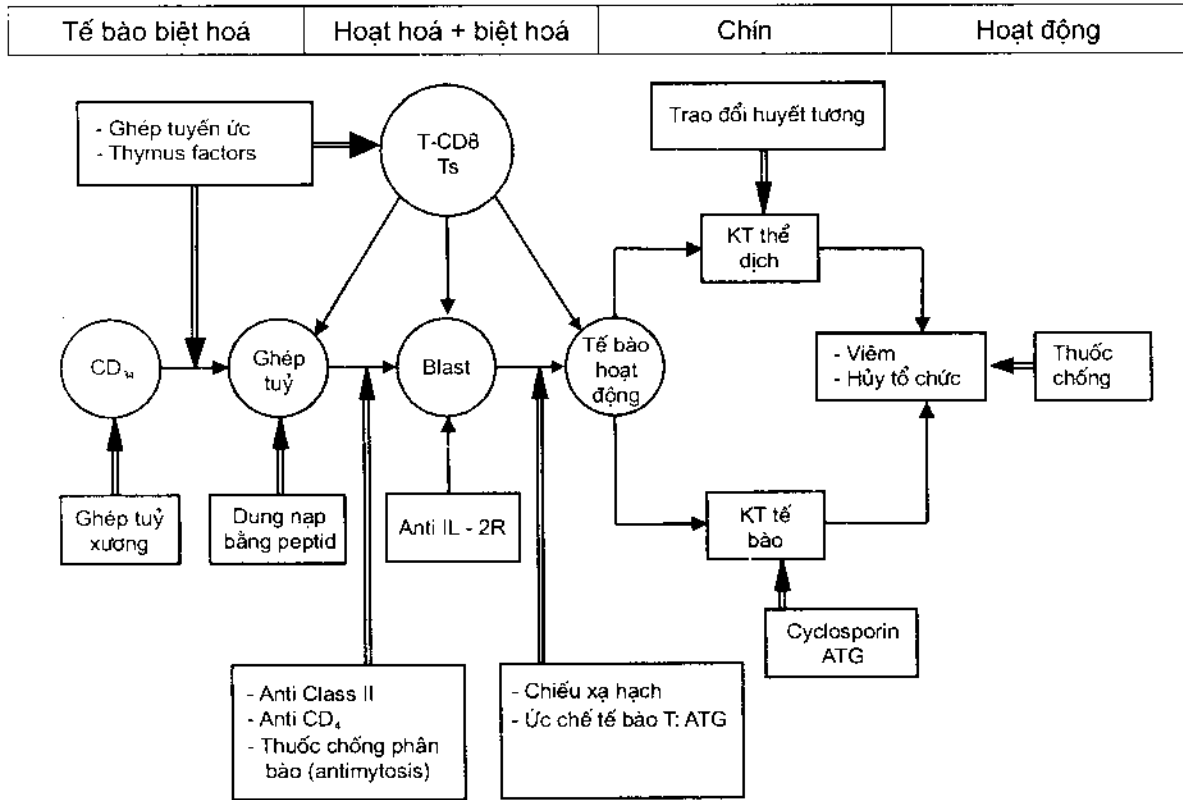
Để điều trị các bệnh tự miễn nói riêng và biểu hiện máu tự miễn nói chung người ta dựa trên các nguyên tắc sau đây:

1. Bệnh tự miễn đặc hiệu cơ quan chống chuyển hoá: bồi phụ yếu tố thiếu, hoặc hủy yếu tố tăng, thí dụ:
 - Thyrosin thiếu năng tuyến giáp, thuốc chống nội tiết tố tuyến giáp đối với cường giáp.
 - Sinh tố B12 đối với thiếu máu ác tính do bệnh tự miễn của dạ dày.
 - Thuốc ức chế cholinesterase đối với bệnh nhược cơ.
2. Các thuốc ức chế miễn dịch: chống hoạt hoá T lympho: ATG, ALG, cyclosporin, hoá trị liệu, corticoid... làm giảm sản xuất kháng thể.
3. Loại bỏ kháng thể trong huyết thanh: trao đổi huyết tương (plasmapheresis).

4. Chống viêm: dùng các thuốc chống viêm bao gồm cả corticoid.

5. Chống huỷ hoại tổ chức và rối loạn chuyển hoá

Có thể tóm tắt nguyên tắc điều trị ở sơ đồ sau (sơ đồ 2.14)



Sơ đồ 2.14. Sơ đồ diễn biến của tự miễn và nguyên tắc điều trị (Ivan Roih, 1998)

- TB: Tế bào hoạt động (effector cells)
- Một mũi tên: Phát triển của bệnh tự miễn
- Hai mũi tên: Hướng điều trị và chăm sóc

Phần III

BỆNH LÝ ĐÔNG CẦM MÁU

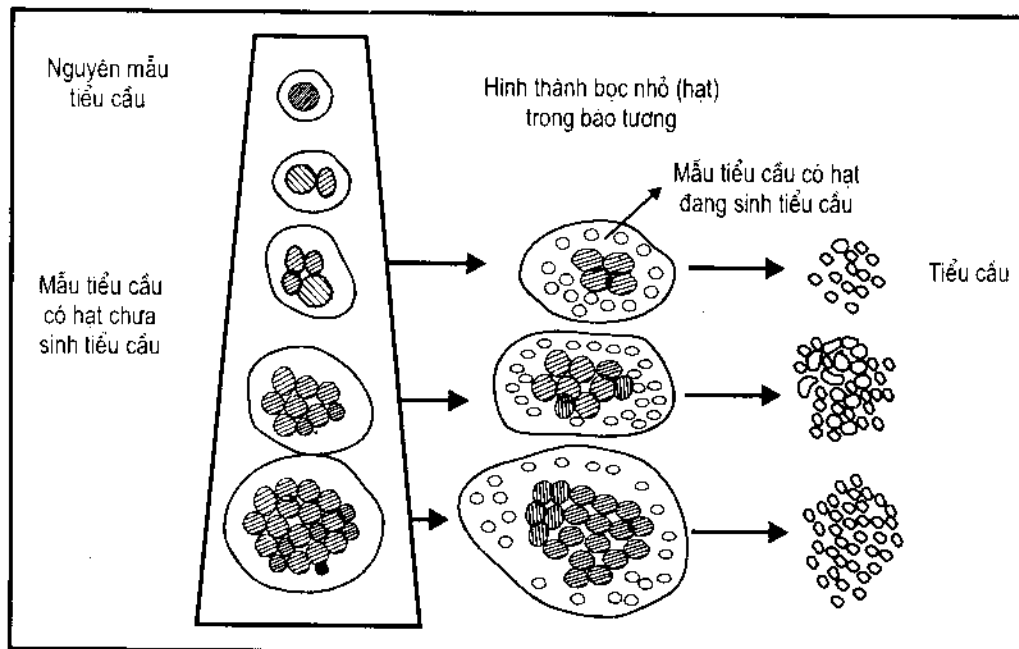
TIỂU CẦU VÀ BỆNH XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU

I. TIỂU CẦU

1. NGUỒN GỐC PHÁT TRIỂN, CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG

1.1. Tiểu cầu là tế bào máu nhỏ nhất, đường kính 3-4 μ m, số lượng khoảng từ 150.000 - 400.000/ μ l (150 - 400G/l) đóng vai trò quan trọng trong cơ chế đông máu, nhất là giai đoạn cầm máu ban đầu.

1.2. Tiểu cầu được sinh sản từ mẫu tiểu cầu, nguyên mẫu tiểu cầu bắt nguồn từ tế bào nguồn dòng tủy (CFU - GEMM), do tế bào gốc sinh máu tạo nên (H.3.1). Mỗi mẫu tiểu cầu có thể tạo được 3000 tiểu cầu.



Hình 3.1. Sơ đồ phát triển và trưởng thành tiểu cầu

1.3. Đời sống của tiểu cầu: tiểu cầu có đời sống ngắn, khoảng từ 8 - 14 ngày. Hiện nay có thể giữ tiểu cầu trong 7 ngày ngoài cơ thể ở nhiệt độ 20-22°C, lặc liên tục.

1.4. Cấu trúc

Cũng như các tế bào khác, tiểu cầu gồm có lớp màng, các hạt, hệ thống vi ống, hệ thống nội NSC (nội sinh nguyên chất).

1.4.1. Màng tiểu cầu: gồm hai lớp lipid (lớp lipid kép). Trong đó có thành phần quan trọng là glycoprotein (GP), chúng có trọng lượng phân tử khoảng 140kD, có các thành phần sau đây:

- GPIb: là protein xuyên màng có nhiệm vụ liên kết với yếu tố Von - Willebrand (vWF). Đây là bước đầu tiên trong hoạt động đông cầm máu của tiểu cầu.

- GPIIb/IIIa: là protein màng, hoạt động phụ thuộc vào Ca^{++} , có nhiệm vụ liên kết với fibrinogen, giúp cho tiểu cầu ngưng tập thành "đình cầm máu".

1.4.2. Hệ thống các hạt đặc hiệu: có hai loại hạt

- Hạt đặc: trong chứa nhiều chất: ADP, calci, serotonin và các nucleotid khác. Các chất này được giải phóng khi tiểu cầu bị kích thích.

- Các hạt α : chứa nhiều protein khác nhau: thromboglobulin, yếu tố phát triển (GF), fibrinogen, yếu tố V, vWF và nhiều protein quan trọng khác như thrombospondin, fibronectin, giúp cho hiện tượng dính của tiểu cầu.

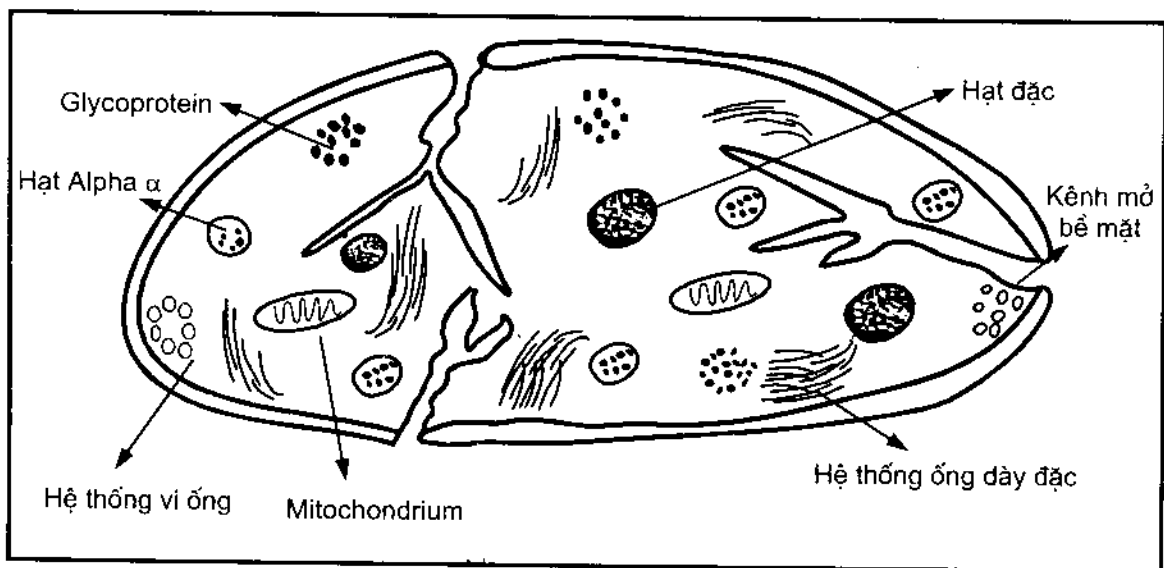
1.4.3. Hệ thống vi ống và vi sợi

- Các vi ống: nằm ngay cạnh màng tiểu cầu, hệ thống này tạo nên khung đỡ của tiểu cầu và tham gia vào hiện tượng co rút khi tiểu cầu bị kích thích.

- Các ống dày đặc: đó là khối vật chất không định hình, dày đặc điện tử, đóng vai trò là kho dự trữ Ca^{++} , đồng thời là nơi tổng hợp cyclooxygenase và prostaglandin của tiểu cầu.

- Các vi sợi: gồm các sợi actin tham gia vào tạo giả túc của tiểu cầu.

1.4.4. Hệ thống các kênh mở: gồm các kênh mở vào trong tiểu cầu như các không bào (vacuole) làm tăng diện tích bề mặt của tiểu cầu, các hạt tiểu cầu phóng thích các chất giải phóng qua hệ thống kênh này.



Hình 3.2. Cấu trúc tiểu cầu: màng tiểu cầu gồm hai lớp lipid màng và các thành phần của nội bào

1.4.5. Các glycoprotein quan trọng (bảng 3.1)

Bảng 3.1. Các glycoprotein quan trọng

Tên gọi	Đối tượng hoạt động	Chức năng
GPIa/IIa	Collagen	Dính tiểu cầu vào collagen
GPIb/IX	vWF	Gắn tiểu cầu vào lớp nội mạc
GPIc/IIa	Fibronectin	Gắn tiểu cầu vào vách thành mạch
GPIIb/IIIa	Fibrinogen	Ngưng tập tiểu cầu, gắn collagen
GP IV	Thrombospondin	Ngưng tập tiểu cầu, gắn collagen
GP V	Thrombin	Chưa rõ chức năng
7 - GPs	Thrombin, adrenalin, ADP	Ngưng tập tiểu cầu và chế tiết

1.5. Chức năng tiểu cầu

1.5.1. Chức năng dính

- Hiện tượng: bình thường tiểu cầu không dính vào thành mạch, có lẽ do một chất có tác dụng ức chế dính của tiểu cầu - chất đó có thể là prostaglandin. Tuy nhiên khi có đứt mạch máu thì lập tức tiểu cầu được hoạt hoá và dính vào nơi tổn thương.

- Các thành phần tham gia vào hiện tượng dính:

+ Collagen: chất quan trọng để tiểu cầu bám dính, kích thích tiểu cầu ngưng tập - collagen tồn tại ở vùng gian bào mạch máu.

+ GPIb: giúp cho hoạt động của chức năng dính.

- + GP IIb/IIIa: giúp liên kết giữa các tiểu cầu qua cầu nối fibrinogen.
- + vWF: gắn với tiểu cầu qua GPIb như cầu nối tiểu cầu với lớp nội mô bị tổn thương.
- + Các yếu tố khác bao gồm: fibronectin, thrombospondin, Ca^{++} cần thiết cho hiện tượng dính.

1.5.2. Chức năng ngưng tập tiểu cầu

Bản chất của hiện tượng ngưng tập: đây là hiện tượng tiểu cầu tập trung thành “nút” qua hiện tượng dính. Hiện tượng dính đã hoạt hoá tiểu cầu, tạo điều kiện cho hiện tượng ngưng tập (aggregation) xảy ra. In vitro hiện tượng ngưng tập được kích thích bởi một số chất: ADP, thrombin, adrenalin.

a. *Ngưng tập in vitro*: chức năng ngưng tập chỉ được đánh giá thông qua ngưng tập trong ống nghiệm (in vitro) với các chất kích thích ngoại sinh bổ sung vào.

- Các hiện tượng ngưng tập tiểu cầu in vitro

- + Thay đổi về hình thái tiểu cầu: dưới tác dụng của fibrinogen, tiểu cầu thay đổi từ hình đĩa sang hình cầu gai, làm giảm mức độ truyền ánh sáng qua hỗn hợp.

- + Ngưng tập tiên phát: với sự có mặt của ADP từ ngoài đưa vào thì tiểu cầu sẽ ngưng tập.

- + Ngưng tập thứ phát: sau kích thích ban đầu bởi ADP ngoại lai, các hạt chế tiết sẽ giải phóng ADP tiếp tục tăng quá trình ngưng tập: đồng thời sợi fibrinogen, vWF được giải phóng làm tăng kết dính tiểu cầu.

- + Vai trò của acid arachidonic: hoạt hoá ngưng tập tiểu cầu làm hoạt hoá phospholipase, sự hoạt hoá này sẽ giải phóng acid arachidonic. Acid arachidonic sẽ hoạt hoá men cyclooxygenase (có trong hệ thống dày đặc của tiểu cầu) tạo ra prostaglandin và thromboxan A₂ - thromboxan A₂ có tác dụng kích thích ngưng tập tiểu cầu.

- + Aspirin và các chất chống viêm không thuộc steroid có tác dụng ức chế men cyclooxygenase làm giảm chức năng của tiểu cầu.

- Ngưng tập tiểu cầu do ristocetin: có giá trị đánh giá hoạt động tương tác giữa GPIb và vWF. Ristocetin có tác dụng kích thích vWF gắn với GPIb. Vì vậy, nếu thiếu 1 trong 2 yếu tố này thì tiểu cầu sẽ không ngưng tập.

b. *Ngưng tập in vivo*: ngưng tập in vivo tới nay chưa có kỹ thuật đánh giá. Tuy nhiên có một số hiện tượng tương tự như ngưng tập tiểu cầu in vitro.

- Tiểu cầu dính vào lớp nội mạc sẽ là yếu tố kích thích ngưng tập.

- Fibrinogen bám vào thụ thể trên bề mặt tiểu cầu nhờ phức hợp GPIIb/IIIa sẽ làm tiểu cầu ngưng tập.

- Giải phóng ADP của tiểu cầu và TXA₂ là yếu tố gây ngưng tập.

- Thrombin kích thích ngưng tập kéo dài.

c. Vai trò tiểu cầu đối với dòng thác đông máu

- Tiểu cầu cung cấp diện tích (-) tạo điều kiện hoạt hóa yếu tố XII, là bước đầu của quá trình đông máu.

- Tiểu cầu gắn với yếu tố Xa tăng hoạt hoá prothrombin, yếu tố Xa thực chất là yếu tố Va.

1.5.3. Chức năng chế tiết của tiểu cầu: với sự có mặt của collagen hoặc thrombin hoạt hóa sẽ dẫn đến tăng chế tiết của các hạt tiểu cầu bao gồm ADP, serotonin, fibrinogen, men lysosom, β -thromboglobulin, heparin; collagen và thrombin hoạt hóa quá trình tổng hợp prostaglandin tiểu cầu. Các chất trên không chỉ làm tăng hoạt hóa tiếp theo của tiểu cầu mà còn có tác dụng làm tăng thấm mạch, hoạt hóa protein C, tạo thromboxan A₂ và prostacyclin. Từ đây một chuỗi phản ứng, bao gồm tăng thấm mạch, giảm Ca⁺⁺, ức chế ngưng tập tiểu cầu sẽ xảy ra.

II. BỆNH XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU

1. PHÂN LOẠI XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU

Xuất huyết giảm tiểu cầu có nhiều nguyên nhân, do đó có nhiều cách xếp loại: Xếp loại theo rối loạn số lượng và chất lượng, xếp loại theo sản xuất và tiêu hủy, xếp loại nguyên nhân gây bệnh. Sau đây nêu hai cách xếp loại: theo nguyên nhân gây bệnh và theo rối loạn số lượng và chất lượng.

1.1. Phân loại theo sinh lý bệnh

1.1.1. Giảm tiểu cầu do sản xuất giảm

- Do tiểu cầu bị ức chế sinh sản gặp trong điều trị hóa chất, thuốc, virus.

- Do giảm sinh tủy: do thuốc độc tế bào, tia xạ, do suy tủy, lỵxêmi, rối loạn sinh tủy, xơ tủy, thâm nhiễm tủy (lymphoma, carcinoma), đa u tủy xương, nhiễm HIV.

1.1.2. Giảm tiểu cầu do tăng hủy ở ngoại vi

- Do miễn dịch: tự miễn dịch, do thuốc, hóa chất, bệnh hệ thống lymphoma, CLL, do virus, do sốt rét, heparin, sau truyền máu, xuất huyết giảm tiểu cầu thai nhi.

- Do rối loạn đông máu nội mạch (DIC= Disseminated intravascular coagulation).

- Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối.

1.1.3. Cường lách do phân phối không bình thường tiểu cầu: cắt lách

1.1.4. Do pha loãng máu: truyền máu khối lượng lớn.

1.2. Phân loại theo tổn thương số lượng và chất lượng tiểu cầu

1.2.1. Xuất huyết giảm tiểu cầu do giảm số lượng

- Do giảm sản xuất tiểu cầu tại tủy: hóa chất, tia xạ...

- Do tiêu hủy tăng ở ngoại vi:
- + Do miễn dịch: bệnh tự miễn, thuốc, heparin, xuất huyết giảm tiểu cầu sau truyền máu.
- + Do rối loạn đông máu nội mạch.
- + Do huyết khối
- + Do cường lách.

1.2.2. Xuất huyết giảm tiểu cầu rối loạn chất lượng tiểu cầu: tập trung vào ba chức năng của tiểu cầu: chức năng dính, chức năng ngưng tập, chức năng chế tiết.

Loại này có thể chia hai nhóm:

- Do di truyền
- + Bệnh Glanzmann (Glanzmann disease) - nguyên nhân là do giảm khả năng ngưng tập tiểu cầu, giảm GPIIb, IIIa.
- + Hội chứng Bernard Soulier do giảm GPIb làm giảm chức năng dính của tiểu cầu.
- Xuất huyết giảm tiểu cầu mắc phải: do các nguyên nhân sau đây:
- + Điều trị bằng heparin
- + Do tăng γ globulin.
- + Hội chứng tăng sinh tủy.
- + Tăng urê máu.

2. GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH

2.1. Phân loại: xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch có thể chia làm ba nhóm sau đây:

2.1.1. Miễn dịch đồng loài (allo immune): có ba thể

- Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch thời kỳ phôi: do kháng nguyên HPA của con sang mẹ, mẹ tạo kháng thể chống lại tiểu cầu con (thai nhi).
- Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch sau truyền máu.
- Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch do truyền tiểu cầu.

2.1.2. Tự miễn dịch

- Xuất huyết giảm tiểu cầu không rõ nguyên nhân.
- Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn thứ phát.
- Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn sau nhiễm virus.

2.1.3. Giảm tiểu cầu do thuốc: có hai loại: phụ thuộc vào thuốc và không phụ thuộc vào thuốc.

2.2. Các xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch thường gặp

2.2.1. Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh

a. Nguyên nhân

Giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh là do bất đồng kháng nguyên HPA giữa mẹ và con, gây miễn dịch ở mẹ và giảm tiểu cầu ở con. Hầu hết các trường hợp được chẩn đoán sau đẻ.

Nguyên nhân của phản ứng này là do kháng nguyên HPA - 1a của con miễn dịch cho mẹ, thường chiếm > 85%, HPA - 5b chiếm 7%. Ngoài ra kháng nguyên hệ HLA lớp I trên bề mặt tiểu cầu, kháng nguyên hồng cầu hệ ABO cũng có thể gây xuất huyết giảm tiểu cầu ở trẻ thời kỳ phôi.

b. Lâm sàng

- Có thai lần đầu chiếm trên 50% các trường hợp (Waters 1999).
- Biểu hiện lâm sàng thường có dấu hiệu xuất huyết dạng chấm, nốt dưới da, hoặc xuất huyết não chiếm tỷ lệ cao (89/127 chiếm 70% trường hợp), hội chứng thân kinh (26/127 chiếm 20,5%), tử vong (7/127 chiếm 7%), có một số ít không có (chiếm 2,5%) (Kaplan 1991).
- Các biểu hiện trên có thể xuất hiện ngay sau đẻ hoặc sớm hơn, có thể thấy chảy máu ngay trong tử cung mẹ, còn hầu hết các trường hợp xuất hiện chậm giữa 30-35 tuần sau đẻ, có một số ít xuất hiện sớm hơn 20 tuần hoặc 14-16 tuần.

c. Chẩn đoán

- Tỷ lệ sống thấp, khoảng 20% của xuất huyết giảm tiểu cầu nói chung.
- Loại trừ DIC, tiểu cầu của mẹ bình thường, không có tiền sử ITP.
- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm labo.
- + Kháng thể kháng tiểu cầu của bố, tiểu cầu của bố sử dụng làm kháng nguyên trong phản ứng này.
- + Tìm kháng nguyên phản ứng với HLA và kháng nguyên hồng cầu A và B.
- + Tìm kháng thể chống HPA-1a, HPA-5b.

d. Điều trị

- Truyền tiểu cầu qua cuống rốn với hướng dẫn của siêu âm, tuy nhiên phải làm ở các cơ sở có kinh nghiệm.
- Tiêm truyền IgG (1g/kg x 3 ngày).

2.2.2. Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch sau truyền máu

Xuất huyết giảm tiểu cầu do truyền máu bao gồm cả truyền tiểu cầu thường xuất hiện sau truyền máu khoảng một tuần, gặp nhiều ở phụ nữ tuổi trung niên hoặc già, sau truyền máu lần đầu có thể xuất hiện ban xuất huyết ở da, chảy máu ở niêm mạc.

a. Đặc điểm về huyết học

- Tiểu cầu giảm nặng, có khi < 10 G/lít.
- Xuất hiện 5-10 ngày sau truyền máu.
- Mẫu tiểu cầu tủy bình thường hoặc tăng nhẹ.
- Rối loạn đông máu không có gì đặc biệt.

b. Xét nghiệm huyết thanh

- Tìm kháng thể đặc hiệu: HPA - 1a (+), thường phát hiện được typ IgG₁ và IgG₃.
- Tìm kháng thể đặc hiệu HLA của bạch cầu. Dùng kháng thể đơn dòng, bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang có thể phát hiện và phân biệt hai loại kháng thể: HPA và HLA.

Gần đây người ta thấy kháng thể chống HPA thường gặp là phức hợp hệ HPA-1 với hệ HPA3 và 4. Đó là phức hệ GPIIb/IIIa.

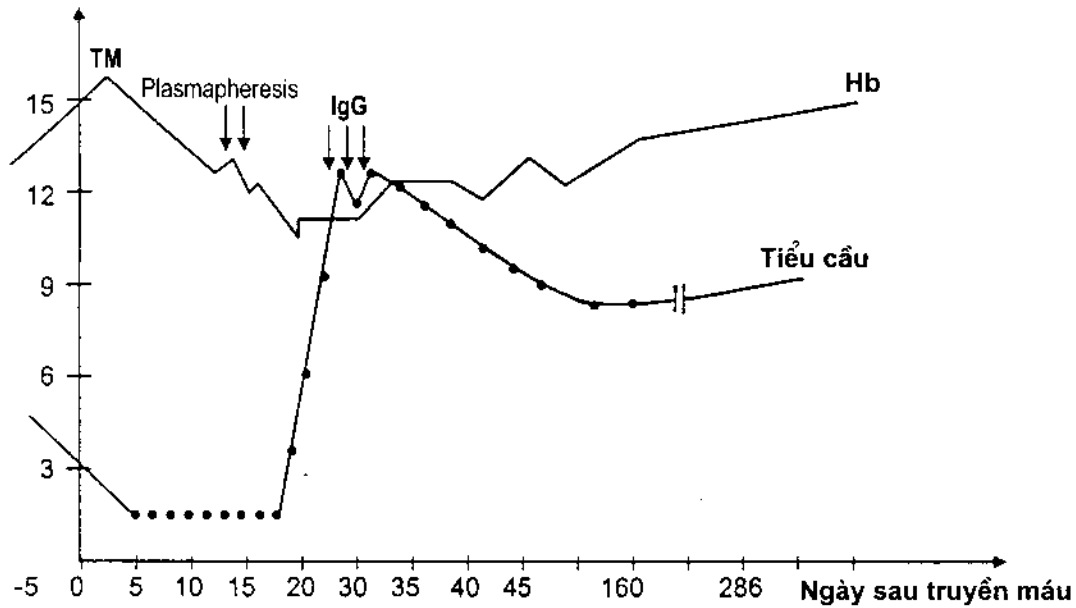
c. Bệnh sinh học

Giảm tiểu cầu kiểu này là do tan tiểu cầu trên cơ sở phản ứng đặc hiệu kháng nguyên - kháng thể - bổ thể. Vậy:

- Kháng thể ở đây là gì ? Kháng thể này là do cơ thể sản xuất chống lại kháng nguyên tiểu cầu người cho máu. Kháng thể thuộc typ IgG₁, IgG₃
- Kháng nguyên đặc hiệu ở đây là gì ? Người ta cho rằng kháng nguyên GP IIb/IIIa của tiểu cầu người cho khi vào cơ thể sẽ liên kết với tiểu cầu của chính bệnh nhân, tạo thành phức hợp, phức hợp này trở thành đối tượng của kháng thể đặc hiệu được tạo ra bởi truyền máu.

d. Điều trị

- Phản ứng đặc hiệu này có thể gây xuất huyết và chảy máu nhất là chảy máu não.
- Gần đây người ta sử dụng tiêm tĩnh mạch liều cao IgG (0,4g/kg ngày) làm tăng tiểu cầu
- Corticoid tác dụng giảm xuất huyết.
- Trao đổi huyết tương (plasmapheresis) nhằm làm giảm hàm lượng kháng thể.
- Truyền tiểu cầu cùng HLA.
- Gần đây hơn người ta dùng phối hợp corticoid và IgG liều cao có kết quả tốt (H.3.3).



Hình 3.3. Xuất huyết giảm tiểu cầu cấp 6 ngày sau truyền máu, tác dụng của truyền γ -globulin typ IgG

e. Nguyên tắc truyền máu đối với các bệnh nhân này

- Truyền máu đồng HLA.
- Tự thân.
- Hồng cầu rửa

2.2.3. Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn dịch (Auto Immune Thrombopenia - AITP)

a. Đặc điểm chung

Giảm tiểu cầu tự miễn dịch thường gặp nhiều hơn giảm tiểu cầu miễn dịch đồng loài, thường kèm theo tan máu tự miễn. Trên lâm sàng có thể chia ba loại:

- Xuất huyết giảm tiểu cầu không có nguyên nhân (Idiopathic T.P) thường gặp ở phụ nữ trẻ (Autoimmune thrombopenia pupura = AITP).
- Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn thứ phát, thường liên quan đến các bệnh tự miễn, bệnh ung thư.
- Xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn do virus cấp, thường gặp ở trẻ em, sau 3 tuần lễ nhiễm virus.

Các điều kiện liên quan đến giảm tiểu cầu tự miễn thứ phát:

- Bệnh tự miễn khác: hội chứng Evans, lupus.
- Bệnh tăng sinh dòng lympho: CLL, lymphoma.
- Ung thư: các ung thư tạng đặc.

- Rối loạn miễn dịch: nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch, hóa trị liệu, tia xạ, ghép tủy.

- Sau nhiễm virus.

b. **Đặc điểm lâm sàng:** Có thể chia hai thể: cấp và kinh

Về lâm sàng có một số đặc điểm riêng:

	Cấp	Kinh
Tuổi (năm)	2 - 8	20 - 40
Giới	Nam = Nữ	3 nữ / 1 nam
Thời gian	< 6 tháng	> 6 tháng
Bệnh liên quan	Nhiễm virus	Bệnh nguyên phát hoặc thứ phát

c. **Đặc điểm xét nghiệm**

- Số lượng tiểu cầu: $< 80 \times 10^9/lít$.
- Tìm kháng thể chống tiểu cầu.
- Một số điều kiện liên quan:
 - + Giảm tiểu cầu miễn dịch do thuốc
 - + Giảm tiểu cầu sau truyền máu
 - + Giảm tiểu cầu giả (pseudo thrombopenia).
- Phát hiện kháng thể tiểu cầu:
 - + Huỳnh quang miễn dịch
 - + ELISA

Hai kỹ thuật trên sử dụng để phát hiện kháng thể kháng các protein màng tiểu cầu như GP IIb, GP IIIa và GP Ib. Các typ kháng thể có thể gặp:

- IgG chiếm tuyệt đối (< 90%).
- IgM chiếm tuyệt đối (42%).
- IgA chiếm tuyệt đối (9%).
- IgG₁ hoặc IgG₃ thường gặp nhất
IgG₁ (82%); IgG₂ (11%); IgG₃ (50%); IgG₄ (29%).

d. **Điều trị**

• **Điều trị AITP mạn**

- Corticoid: 2-4mg/kg/ngày với trẻ em x 2 - 4 tuần.

Sau 3 tháng nếu không nhạy với corticoid số lượng tiểu cầu vẫn giảm < 30 G/lít thì có thể chuyển phương pháp khác.

– Cắt lách: cắt lách đạt kết quả tốt ở hầu hết các cá thể, cắt lách có thể tái phát, nếu có tái phát thì dùng lại corticoid, hoặc IgG, hoặc dùng các thuốc ức chế miễn dịch như dexamethason, cyclophosphamid, cần chú ý cắt lách ở trẻ nhỏ có thể gây giảm miễn dịch, để hạn chế tình trạng nhiễm trùng có thể dùng vaccin trước.

– Tiêm tĩnh mạch IgG: thường dùng điều trị ITP mạn, liều 0,4mg/kg/ngày x 3 ngày. Sau khi tiêm IgG số lượng tiểu cầu tăng trong một tuần và có thể kéo dài 3 tuần.

Có thể dùng anti D liều tương tự IgG.

Tác dụng của tiêm tĩnh mạch liều cao IgG là phong bế thụ thể Fc trên bề mặt đại thực bào, hạn chế thực bào, đồng thời bảo vệ tiểu cầu không bị tấn công bởi kháng thể đặc hiệu.

– Truyền tiểu cầu: truyền tiểu cầu có thể làm tan tiểu cầu nhanh chóng do tự kháng thể chống tiểu cầu. Trường hợp này có thể tiêm tĩnh mạch IgG liều cao, 1mg/kg/ngày, rồi lại truyền tiểu cầu.

• Chăm sóc AITP ở phụ nữ có thai

Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch thường gặp ở phụ nữ trẻ đang tuổi sinh đẻ, không có tiền sử AITP, rất khó tìm thấy các điều kiện xuất hiện của bệnh.

– Chăm sóc đối với mẹ, kết hợp giữa các thầy thuốc sản khoa và huyết học. Phối hợp sử dụng corticoid và IgG tĩnh mạch nếu cần thì cắt lách xong nên để sau đẻ thì hơn.

– Chăm sóc thai: do kháng thể kháng tiểu cầu chuyển qua nhau nên con có thể bị giảm tiểu cầu từ trong bụng mẹ. Vì vậy có thể truyền tiểu cầu cho thai để tránh xuất huyết do sang chấn trước khi đẻ. Tuy nhiên việc áp dụng kỹ thuật này chỉ dành cho các cơ sở có kinh nghiệm, vì tai biến do kỹ thuật truyền qua cuống rốn có khi còn lớn hơn chảy máu khi đẻ.

• Chăm sóc AITP sau nhiễm virus cấp

Xuất huyết giảm tiểu cầu sau nhiễm virus thường gặp ở trẻ em (90% theo tài liệu Mỹ 1999), tiếp đến là tuổi trẻ trưởng thành, ngoại trừ loxêmi cấp. Loxêmi cấp cũng gây xuất huyết do giảm tiểu cầu và cũng thường gặp ở tuổi trẻ. Lâm sàng thường gặp thể xuất huyết nặng. Do vậy điều trị nhằm nâng cao số lượng tiểu cầu là rất cần thiết, có thể dùng IgG liều cao 0,8g/kg/ngày. Liều này làm tăng tiểu cầu nhanh chóng, bổ sung prednisolon uống. Đối với trẻ em dùng corticoid và IgG là rất có hiệu quả. Có thể cắt lách, nhưng ở trẻ em thường gây giảm miễn dịch, do đó dễ bị nhiễm trùng, có thể phòng ngừa tình trạng này bằng các vaccin trước phẫu thuật và cho kháng sinh (các vi khuẩn thường gặp: phế cầu, liên cầu, tụ cầu).

2.2.4. Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch do thuốc

Giảm tiểu cầu miễn dịch do thuốc là trạng thái bệnh lý thường gặp.

a. Bệnh nguyên học (pathogenesis) có thể có hai nguyên nhân sau đây:

– Hướng tế bào đích của kháng thể. Từ 1983 Ackroyd đã nêu giả thiết thuốc tạo liên kết vững bền với tế bào, phức hợp này chính là nguồn gốc của giảm tiểu cầu

miễn dịch do thuốc. Giả thuyết này tới nay có nhiều bằng chứng minh họa. Thuốc tác động lên màng tế bào, hoặc các thành phần chuyển hóa của thuốc liên kết với màng tế bào tạo nên tự kháng nguyên, kháng nguyên này sẽ kích thích tạo kháng thể. Kháng thể này phản ứng cả với thuốc và cấu tử màng tế bào, nhưng không tách ra được khỏi màng tế bào.

- Hướng tế bào đích của thuốc: kháng thể của thuốc có thể nhận biết các kháng thể tiểu cầu gpIIb, IIIa, Ib- IX. Nhưng vì sao thuốc lại gắn được vào màng tế bào thì tới nay chưa giải thích được. Người ta cho rằng do tính đa dạng (polymorphism) của các kháng nguyên màng tế bào, làm cho chúng hoạt động như các thụ thể của thuốc.

b. Đặc điểm lâm sàng

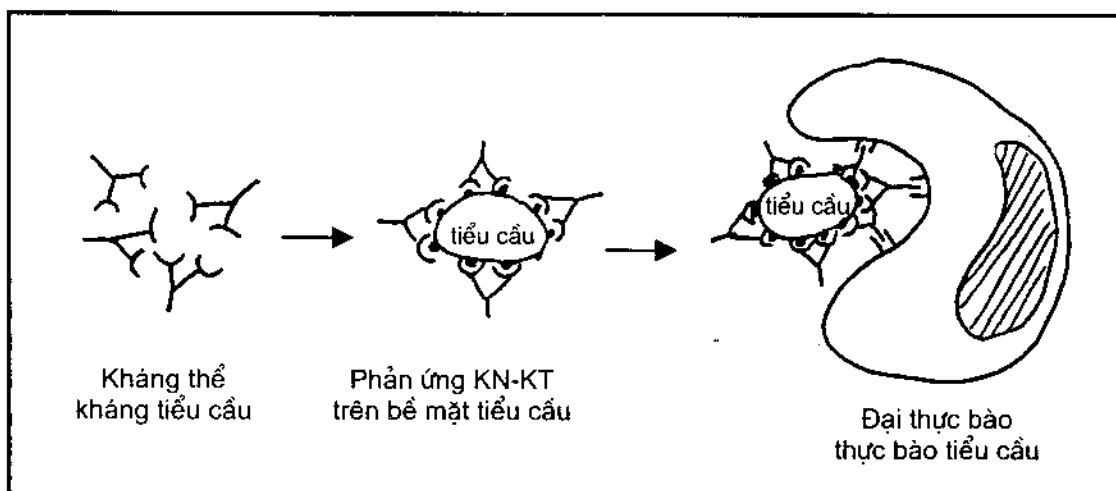
- Rất nhạy với thuốc, có thể gây chảy máu nặng. Các thuốc sau đây thường gây giảm tiểu cầu: quinin, quinidin, sulphonamid, vàng, heparin.

- Thời gian xuất hiện giảm tiểu cầu thường 5-14 ngày sau khi uống thuốc, hoặc sau vài giờ với các trường hợp uống thuốc lần 2.

- Có thể xuất huyết, sốt, đau khớp, ớn lạnh...

- Xét nghiệm thấy số lượng tiểu cầu giảm, có thể có biểu hiện của tan máu miễn dịch, giảm tiểu cầu hạt trung tính, có thể phát hiện được kháng thể kháng tiểu cầu.

- Tế bào thực bào tăng, hiện tượng thực bào tăng (H.3.4).



Hình 3.4. Thực bào tiểu cầu trong xuất huyết giảm tiểu cầu

Chăm sóc điều trị:

- Giảm tiểu cầu do thuốc có tác dụng nhanh khi dùng thuốc, thường sau khi điều trị 2-3 ngày là số lượng tiểu cầu tăng lên nhanh chóng.

- Phương thức điều trị:

- + Corticoid liều cao (có thể dùng 5-10mg/kg cân nặng trong 3-5 ngày).
- + IgG liều 0,4 mg/kg

Nếu sau 1-2 tuần không có tiến triển tốt thì dùng IgG tiêm tĩnh mạch liều cao (1mg/kg) phối hợp với steroid.

Chú ý: Thời gian phục hồi số lượng tiểu cầu phụ thuộc vào:

- Do vàng trong điều trị thấp khớp thường chậm nhiều tuần lễ.
- Do heparin: ít khi gặp thể nặng, ít khi thấy xuất huyết chảy máu. Có thể gặp huyết khối.
- Do thấp khớp kéo dài nhiều tuần lễ.

CƠ CHẾ ĐÔNG - CẢM MÁU VÀ CÁC XÉT NGHIỆM THĂM DÒ

1. MỞ ĐẦU

Đông cầm máu là biểu hiện của quá trình sinh vật và sinh hoá, là sự thay đổi tình trạng vật lý của máu do sự biến chuyển của một protein hoà tan thành một gen rắn (sợi huyết). Sự biến chuyển này nhằm mục đích cuối cùng là hạn chế sự mất máu ở nơi có tổn thương thành mạch. Quá trình đông cầm máu còn tham gia giữ toàn vẹn của mạch máu và tình trạng lỏng của máu.

Quá trình đông cầm máu là sự tác động lẫn nhau giữa ba thành phần cơ bản: thành mạch máu, tế bào máu và các protein huyết tương dưới hình thức các phản ứng men.

Các phản ứng men hoạt động theo yêu cầu và bị điều hoà bởi các yếu tố tác động ngược chiều gọi là các chất ức chế sinh lý khiến cho sự hoạt hoá đông máu chỉ khu trú ở nơi tổn thương.

Nhờ sự cân bằng sinh lý giữa hai hệ thống một bên là xu hướng làm đông, một bên là hạn chế đông làm cho máu luôn giữ ở dạng lỏng để lưu hành trong hệ tuần hoàn và duy trì sự sống. Mất sự cân bằng này sẽ dẫn đến hậu quả tắc mạch hoặc chảy máu.

2. NHỮNG YẾU TỐ THAM GIA VÀO HOẠT HOÁ ĐÔNG MÁU

2.1. Nội mạc và dưới nội mạc huyết quản: khi có tổn thương thành mạch, làm lớp dưới nội mạc tiếp xúc với máu sẽ hoạt hoá tiểu cầu và các yếu tố tiếp xúc.

2.2. Tiểu cầu: chức năng dưỡng mạch, tạo nút tiểu cầu mà vấn đề chính cho chức năng này là những phản ứng: dính, giải phóng, ngưng tập tiểu cầu, làm co mạch ở chỗ tổn thương và tham gia vào quá trình đông máu và ảnh hưởng đến quá trình tiêu sợi huyết.

- Dính tiểu cầu: sau khi mạch máu bị tổn thương, tiểu cầu dính vào tổ chức liên kết dưới nội mạc. Chức năng chính này dựa vào một phần của yếu tố VIII trong huyết tương. Dính tiểu cầu cũng phụ thuộc vào glycoprotein của màng tiểu cầu.

- Phản ứng giải phóng: Collagen hoặc thrombin tác động đi đến giải phóng các chất từ hạt nhân tiểu cầu trong đó có ADP, serotonin, fibrinogen, lysosoman, enzym và yếu tố 4 tiểu cầu (yếu tố chống heparin) collagen và thrombin hoạt hoá tiểu cầu tổng hợp prostaglandin dẫn đến hình thành một chất không ổn định là thromboxan A₂ làm giảm cyclic AMP của tiểu cầu và bắt đầu phản ứng giải phóng. Phản ứng giải phóng bị ức chế bởi một chất có tác dụng làm tăng cyclic AMP của tiểu cầu, đó là prostaglandin, prostacyclin (PGI₂) được tổng hợp ở dưới nội mạc.

- Ngưng tập tiểu cầu: ADP và thromboxan A₂ được giải phóng tạo ra những đám dính tiểu cầu ở chỗ thành mạch bị tổn thương. ADP làm cho tiểu cầu trương lên và màng các tiểu cầu kề nhau dính chặt vào nhau, cứ như vậy phản ứng giải phóng tiếp ADP và thromboxan A₂ dẫn đến ngưng tập thứ phát kết quả dính tiểu cầu hình thành một khối tiểu cầu đủ lớn để nút vùng nội mạc bị tổn thương.

2.3. Các yếu tố đông máu huyết tương

Tên gọi: Mười hai protein đã được xác định và ký hiệu bằng chữ số Lamã, hai protein mới được xác định gần đây không mang chữ số Lamã.

2.3.1. Các yếu tố đông máu

Tên theo số Lamã	Tên thường dùng
I	Fibrinogen
II	Prothrombin
III	Yếu tố tổ chức, thromboplastin
IV	Ion calci
V	Proaccelerin, plasma accelerator globulin
VII	Proconvertin
VIII	Yếu tố chống hemophilia A
IX	Yếu tố chống hemophilia B, Yếu tố Christmas
X	Yếu tố Stuart
XI	Yếu tố chống hemophilia C, plasma thromboplastin antecedent
XII	Yếu tố Hageman, yếu tố tiếp xúc
XIII	Yếu tố ổn định sợi huyết
Prekallikrein	Fletcher Factor
High Molecular Weight Kininogen (H.M.W.K)	Fitzgerald Factor

Các yếu tố đông máu đều là những glycoprotein, về phương diện chức năng chúng thuộc những nhóm khác nhau tùy theo chúng là zymogen, đồng yếu tố hoặc chỉ là cơ chất như fibrinogen. Tám yếu tố là zymogen nghĩa là những protein có khả năng thu hoạch một hoạt tính men. Yếu tố XIII là zymogen của một transglutaminase. Prekallikrein và các yếu tố XII, XI, IX, X, VII, II đều là những zymogen của serin protease.

2.3.2. Các nhóm yếu tố

- Bốn yếu tố tham gia vào giai đoạn đầu, giai đoạn do tiếp xúc được gọi chung là các yếu tố tiếp xúc đó là: yếu tố XI, XII, prekallikrein, kininogen có đặc tính không phụ thuộc vào vitamin K khi tổng hợp, không phụ thuộc Ca^{++} trong quá trình hoạt hoá, ổn định tốt trong huyết tương lưu trữ và là những yếu tố bền vững.

- Nhóm prothrombin gồm các yếu tố II, VII, IX, X. Đây là các yếu tố phụ thuộc vào vitamin K khi tổng hợp: cần có Ca^{++} trong quá trình hoạt hoá, trừ yếu tố II các yếu tố kia không bị tiêu thụ trong quá trình đông máu (có mặt trong huyết thanh); ổn định trong huyết tương lưu trữ.

- Nhóm fibrinogen gồm các yếu tố I, V, VIII, XIII. Thrombin có tác dụng qua lại với tất cả các yếu tố này. Chúng bị tiêu thụ trong quá trình đông máu (không có mặt trong huyết thanh), yếu tố V và VIII mất hoạt tính trong huyết tương lưu trữ.

2.4. Yếu tố tổ chức

Sự tiếp xúc của máu với tổ chức dập nát sẽ phát động quá trình đông máu, chất có trách nhiệm là một lipoprotein gọi là yếu tố tổ chức hay thromboplastin ngoại sinh. Các phân lipid và protein của yếu tố tổ chức đều cần thiết cho đông máu nhưng tính đặc hiệu nằm trên phần protein.

Yếu tố tổ chức không có hoạt tính men nhưng tác động như một đồng yếu tố trong hoạt hoá yếu tố VII, X.

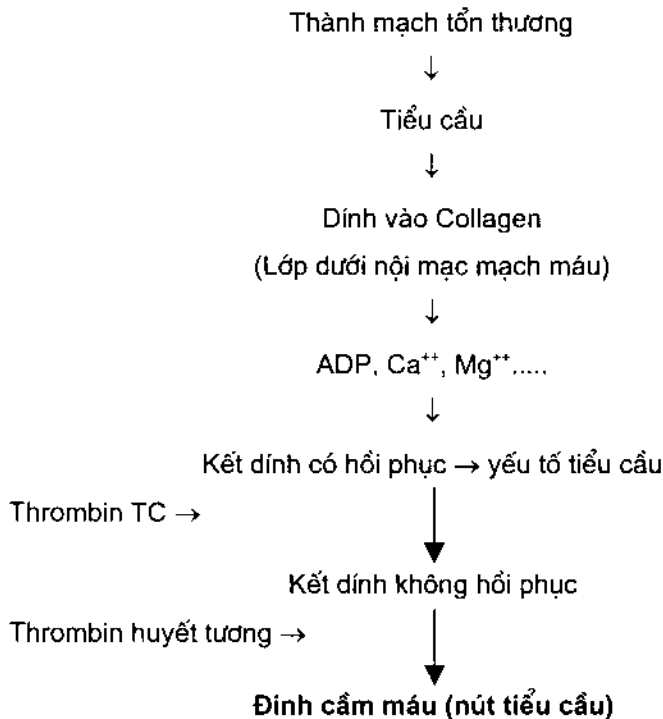
2.5. Ion calci

Ion calci tạo thuận lợi cho các protein phụ thuộc vitamin K kết hợp với phospholipid. Những Ion này cũng can thiệp vào các phản ứng không có liên quan đến protein phụ thuộc vitamin K, chúng cũng cần thiết cho sự thể hiện hoạt tính men của yếu tố XIIIa, cho sự ổn định yếu tố V và phức hệ yếu tố Willebrand và yếu tố VIII: C.

3. CÁC GIAI ĐOẠN CỦA CƠ CHẾ ĐÔNG CẢM MÁU (BA GIAI ĐOẠN)

- * Cầm máu ban đầu (giai đoạn thành mạch tiểu cầu),
- * Đông máu huyết tương,
- * Tiêu sợi huyết

3.1. Giai đoạn cầm máu ban đầu: Xảy ra ngay khi thành mạch bị tổn thương.



Khi thành mạch bị tổn thương, lớp dưới mạc bị bộc lộ. Tiểu cầu dính vào lớp dưới nội mạc với sự có mặt của yếu tố Von Willebrand và yếu tố tiểu cầu GPIb.

Tiểu cầu dính vào tổ chức dưới nội mạc, chúng giải phóng ra các sản phẩm ADP, serotonin, epinephrin và các dẫn suất của prostaglandin, đặc biệt là thromboxan A₂. Một số sản phẩm này thúc đẩy quá trình ngưng tập tiểu cầu.

Các tiểu cầu dính vào nhau, kết quả là hình thành nút tiểu cầu mà bắt đầu từ sự kết dính tiểu cầu vào lớp dưới nội mạc. Nút tiểu cầu nhanh chóng lớn lên về mặt thể tích và sau một vài phút hoàn thành nút chỗ mạch máu bị tổn thương.

Đây là quá trình phức tạp với phản ứng co mạch, kết dính tiểu cầu, phản ứng giải phóng, ngưng tập tiểu cầu và làm hoạt hoá quá trình đông máu.

Yếu tố 3 tiểu cầu là một phospholipid bề mặt được bộc lộ khi nút tiểu cầu hình thành và tham gia thúc đẩy quá trình đông máu. Nút tiểu cầu ban đầu chỉ đảm bảo cầm máu tạm thời ở những mạch máu nhỏ. Để cầm máu ở những mạch máu lớn bị tổn thương cần phải có sự hình thành cục đông qua từng bước của quá trình đông máu với sự tham gia của các yếu tố đông máu huyết tương.

3.2. Giai đoạn đông máu huyết tương

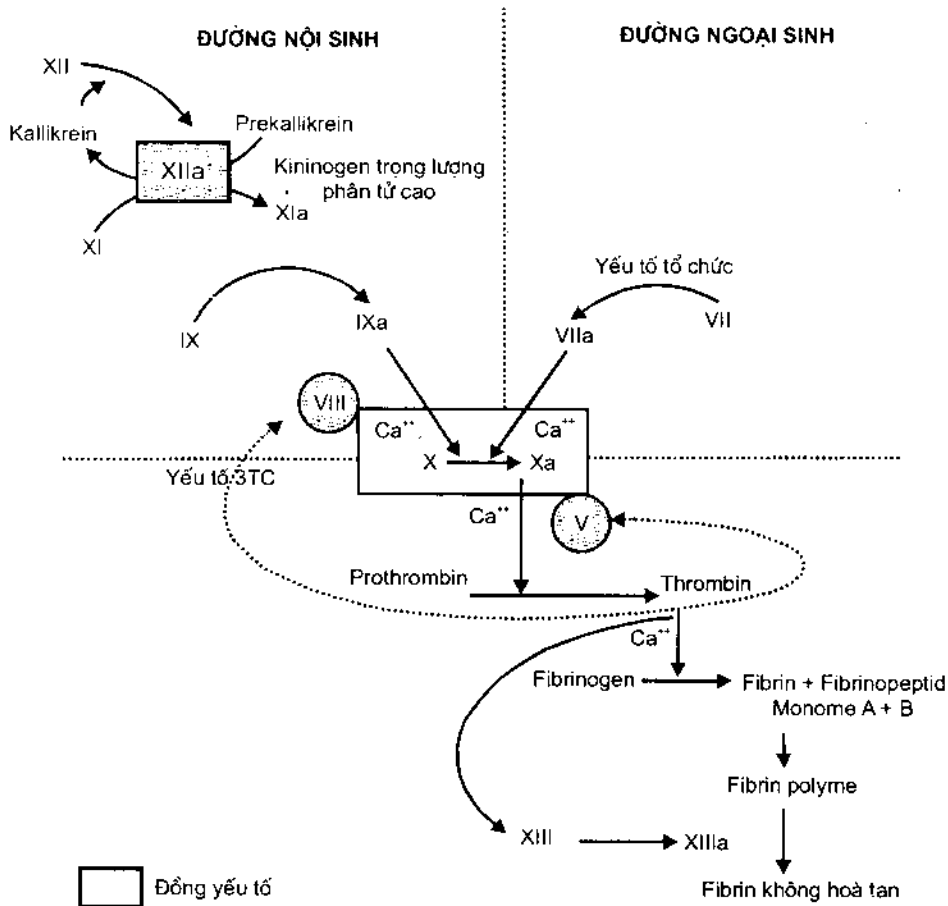
Sự hoạt hoá đông máu có thể phát động bằng đường nội sinh do sự tiếp xúc của máu với bề mặt mang điện tích âm (cấu trúc dưới nội mạc huyết quản in vivo, thuỷ tinh hoặc kaolin in vitro), hoặc bằng đường ngoại sinh do sự can thiệp của yếu tố tổ chức. Cả hai đường đều dẫn đến sự hoạt hoá yếu tố X - Xa, là yếu tố tác động

biến prothrombin thành thrombin, một men có nhiệm vụ chuyển fibrinogen thành fibrin mà yếu tố XIII có nhiệm vụ ổn định. Fibrin như cái lưới chứa các đám dính tiểu cầu ở chỗ tổn thương, nút tiểu cầu ban đầu không bền vững thành vững chắc và cuối cùng là cục máu ổn định có đủ khả năng cầm máu.

Cả dòng thác các phản ứng men với sự có mặt các yếu tố đông máu ở chỗ tổn thương. Trừ fibrinogen, các yếu tố đông máu khác là những tiền men hoặc đồng yếu tố. Tất cả các men, trừ yếu tố XIII, đều là các serin protease tức là các chất có khả năng thủy phân các dây peptid. Đây là hệ thống hoạt động rất mạnh: chỉ cần một phân tử gam yếu tố XI hoạt hoá, có thể liên tục hoạt hoá yếu tố IX, X và prothrombin để đi đến hình thành 2×10^8 phân tử gam fibrin.

Quá trình đông máu huyết tương có thể chia thành ba thời kỳ:

- Hình thành thromboplastin hoạt hoá (phức hợp prothrombinase) bằng hai con đường nội sinh và ngoại sinh.
- Hình thành thrombin.
- Hình thành fibrin.



Sơ đồ 3.1. Sơ đồ đông máu

3.2.1. Hình thành thromboplastin hoạt hoá

a. Theo đường nội sinh

Năm protein (yếu tố XII, prekallikrein, yếu tố XI, kininogen trọng lượng phân tử cao, kallikrein trọng lượng phân tử cao (H.M.W.K) và chất ức chế CI) là những yếu tố quyết định chính quá trình hoạt hoá và ức chế giai đoạn tiếp xúc đông máu.

Thành mạch bị tổn thương kích thích hoạt hoá bốn yếu tố nhóm tiếp xúc XII, XI, Prekallikrein, kininogen trọng lượng phân tử cao (H.M.W.K) làm hoạt hoá yếu tố IX. Sự hoạt hoá yếu tố X được thực hiện với sự tham gia của một phức hợp bao gồm men (yếu tố IXa), một đồng yếu tố (yếu tố VIII: C), ion Ca^{++} và phospholipid của tiểu cầu là sự hình thành thromboplastin (prothrombinase).

Yếu tố IXa không chỉ giới hạn tác dụng men trên yếu tố X, mà còn có khả năng hoạt hoá yếu tố VII tạo nên mối liên hệ giữa đường nội sinh và ngoại sinh.

b. Theo đường ngoại sinh

Yếu tố tổ chức (các lipoprotein từ tổ chức bị tổn thương) hoạt hoá yếu tố VII. Yếu tố này trực tiếp hoạt hoá yếu tố X.

Tổ chức tổn thương, các chất hoạt hoá của tổ chức hoạt hoá đông máu đi đến hình thành fibrin sẽ thúc đẩy nhanh con đường nội sinh bằng sự hoạt hoá đồng yếu tố VIII và V.

3.2.2. Hình thành thrombin

Thromboplastin hoạt hoá (phức hợp prothrombinase) nội sinh và ngoại sinh tác động chuyển prothrombin thành thrombin.

Thrombin đóng vai trò quan trọng trong các phản ứng của quá trình đông máu. Tác động men của nó ảnh hưởng đến nhiều cơ chất và can thiệp vào nhiều khâu, chủ yếu là chìa khoá của sự hình thành fibrin. Nó chuyển fibrinogen thành fibrin, hoạt hoá yếu tố XIII ổn định sợi huyết. Nó cũng tự làm tăng tốc độ hình thành của bản thân. Nó hoạt hoá yếu tố VIII: C và yếu tố VIII, như vậy làm gia tốc sự hình thành yếu tố Xa bằng cả hai đường nội sinh và ngoại sinh. Nó cũng hoạt hoá yếu tố V làm gia tốc sự hoạt hoá prothrombin bởi Xa. Hơn nữa nó cũng tác động lên tế bào, nó là chất kích thích tiểu cầu mạnh nhất bằng cách cố định lên tế bào và hoạt hoá chúng. Cố định lên tế bào nội mạc, kích thích sự sản xuất ra prostacyclin ức chế chất hoạt hoá plasminogen do nội mạc sản xuất và tăng sự phát triển tế bào do nội tiết tố sinh trưởng đặc hiệu. Nó cũng cố định lên tế bào sợi non (fibroblast) và kích thích chúng tăng sinh.

3.2.3. Hình thành fibrin

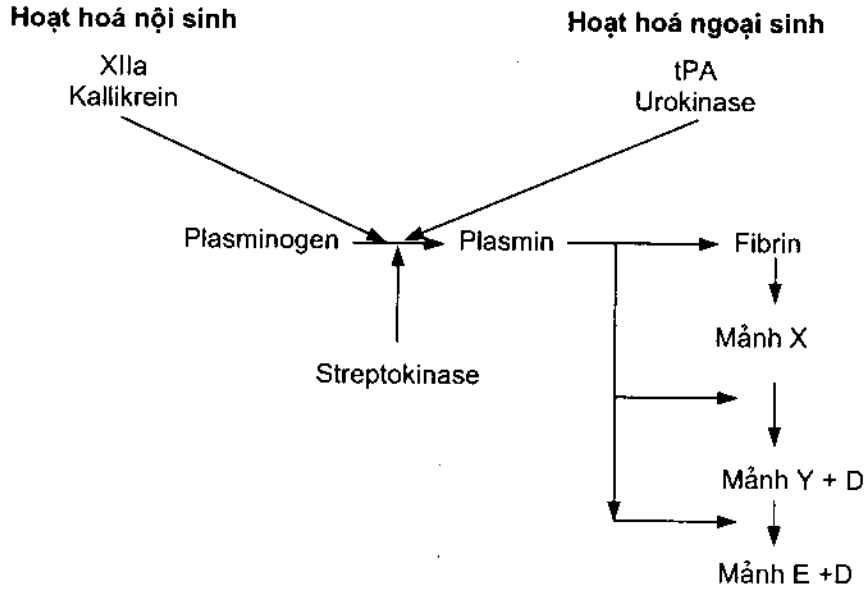
Thrombin tác động thuỷ phân fibrinogen thành fibrinopeptid A và B. Như vậy, fibrinogen được chuyển thành fibrin monome. Với sự thay đổi về điện tích, xuất hiện các lực hút tĩnh điện fibrin monome thành fibrin polyme.

Yếu tố XIII được hoạt hoá bởi thrombin và có ion Ca^{++} đã làm ổn định fibrin polyme. Fibrin được ổn định có đặc tính cầm máu nghĩa là có khả năng bịt vết

thương ở thành mạch làm ngưng chảy máu. Cục sợi huyết là những khối gel hoá được tạo thành bởi lưới fibrin đường kính khoảng 1 micromet. Mạng lưới này bao bọc hồng cầu, bạch cầu và nhất là tiểu cầu. Một protein tiểu cầu là actomyosin sẽ tác động làm cục máu co lại.

3.3. Giai đoạn tiêu sợi huyết

Mục đích cơ bản của quá trình tiêu sợi huyết là làm tan fibrin và trả lại sự thông thoáng cho mạch máu.



Tiêu sợi huyết là phản ứng cầm máu bình thường khi thành mạch bị tổn thương. Plasminogen là một β globulin ở dạng tiền men trong máu và dịch tổ chức, được chuyển thành một men tiêu protein là plasmin, nó được phóng thích từ thành mạch (hoạt hoá nội sinh) hoặc tổ chức (hoạt hoá ngoại sinh). Hoạt hoá quá trình tiêu sợi huyết phần lớn là theo sau sự giải phóng chất hoạt hoá plasminogen từ tổ chức (tPA) từ tế bào nội mạc.

Plasmin có hoạt tính rộng hơn cả thrombin. Nó có thể tiêu fibrinogen, fibrin, yếu tố V, VIII và nhiều protein khác. Chất hoạt hoá plasminogen tổ chức bị ức chế bởi PAI₁, plasmin trong tuần hoàn bị ức chế bởi α_2 antiplasmin và α_2 macroglobulin.

4. CÁC CHẤT ỨC CHẾ SINH LÝ

Sự tương tác của tiểu cầu và các yếu tố đông máu nhằm mục đích cầm máu ở vết thương thành mạch nhưng lại có thể gây ra tắc mạch. Sự đông máu không cần thiết trong tuần hoàn được ngăn ngừa bằng một hệ thống tự vệ: một mặt nếu các yếu tố đông máu được hoạt hoá địa phương sẽ bị pha loãng và bị gan thải ra, mặt khác có những chất ức chế huyết tương sẽ cản trở đông máu bằng cách bất hoạt các yếu tố đã được hoạt hoá hoặc làm thoái hoá một số đồng yếu tố của các phản ứng men. Vai trò của gan trong việc chống tắc mạch chưa rõ ràng, nhưng tầm quan trọng của một số chất ức chế sinh lý trong vấn đề này không thể phủ nhận. Nếu thiếu hụt một trong những chất đó có thể gây ra hiện tượng tắc mạch.

4.1. Chất ức chế đông máu được chia làm hai nhóm tùy theo cách hoạt động của chúng

Nhóm thứ nhất gồm các chất ức chế serin protease, những chất này tạo thành phức hợp với các men đông máu. Nhóm này gồm anti thrombin III (A.T.III), đồng yếu tố II của heparin, alpha macroglobulin, alpha 1 antitrypsin và chất ức chế C1S.

Nhóm thứ hai bao gồm 2 protein huyết tương (Protein C và S) và một protein màng là thrombomodulin. Hệ thống protein này can thiệp bằng cách làm thoái hoá hai đồng yếu tố của phản ứng men: yếu tố Va và VIII: C.

4.2. Đặc điểm các chất ức chế đông máu

Nhóm I

Ức chế của serinprotease	Nơi tổng hợp	Nồng độ ($\mu\text{m/l}$) trong huyết tương	Men bị ức chế
Antithrombin III	Tế bào gan, tế bào nội mạc	$4,1 \pm 3$	Thrombin, Xa, IXa, XIIa, kallikrein
α macroglobulin	Tế bào gan	$2,96 \pm 0,15$	Thrombin, kallikrein
$\alpha 1$ antitrypsin	Tế bào gan	$53,7 \pm 8,3$	Thrombin, kallikrein, XIa
C1 ức chế	Tế bào gan	$2,3 \pm 0,3$	Kallikrein, XIIa, XIa
Đồng yếu tố heparin	Tế bào gan	$1,37 \pm 0,4$	Thrombin

Nhóm II

Hệ thống	Nơi tổng hợp trong huyết tương	Nồng độ ($\mu\text{m/l}$) trong huyết tương	Chức năng
Protein C	Tế bào gan với sự có mặt vitamin K	0,08	Zymogen của serinprotease làm thoái hoá Va VIII: Ca đồng yếu tố hoạt hoá protein C bởi thrombin. Đồng yếu tố thoái hoá Va và VIII: Ca với protein C
Thrombomodulin	Tế bào nội mạc		
Protein S	Tế bào gan với sự có mặt vitamin K	0,29	

5. CÁC XÉT NGHIỆM THĂM DÒ QUÁ TRÌNH ĐÔNG CẢM MÁU

5.1. Thăm dò giai đoạn cầm máu ban đầu

- Thời gian máu chảy
- Số lượng, chất lượng tiểu cầu: đếm số lượng, co cục máu, dính TC, ngưng tập tiểu cầu, các yếu tố tiểu cầu.
- Nghiệm pháp dây thắt: đánh giá sức bền mao mạch.

5.2. Thăm dò giai đoạn đông máu huyết tương

5.2.1. Đông máu ngoại sinh

- Tỷ lệ phức hệ prothrombin.
- Định lượng yếu tố II, V, VII, X

5.2.2. Đông máu nội sinh

- Thời gian phục hồi calci của huyết tương (Howell)
- APTT (thời gian sinh thromboplastin hoạt hoá từng phần)
- Định lượng yếu tố: VIII, IX, XI và các yếu tố tiếp xúc.

5.2.3. Giai đoạn hình thành fibrin

- Định lượng fibrinogen, yếu tố XIII
- Thời gian thrombin

5.3. Nghiệm pháp Vonkaulla và nghiệm pháp Ethanol, định lượng P.D.F-D.Dimer và xét nghiệm định lượng yếu tố 4 tiểu cầu, ngưng tập tiểu cầu, các chất chống đông ATIII, protein C, protein S plasminogen, α_2 antiplasmin để đánh giá tình trạng tiêu sợi huyết, đông máu rải rác trong lòng mạch hoặc tình trạng tăng đông, tắc mạch.

HỘI CHỨNG MẮT SỢI HUYẾT - ĐÔNG MÁU RẢI RÁC TRONG LÒNG MẠCH

Đông máu rải rác trong lòng mạch là một hội chứng rối loạn đông máu mắc phải thuộc nhóm huyết khối - chảy máu, thứ phát sau nhiều quá trình bệnh lý khác, là kết quả của tiêu thụ nhiều tiểu cầu và các yếu tố đông máu, đặc biệt fibrinogen. Ở bệnh nhân với hội chứng đông máu rải rác có biểu hiện điển hình là chảy máu nhiều nơi. Ngoài chảy máu, trong đông máu rải rác còn thấy tắc mạch mặc dù hiếm gặp hơn và chỉ xác định được trong một thời điểm nhất định của chẩn đoán đông máu rải rác.

Vấn đề xác định chẩn đoán và điều trị đông máu rải rác trong lòng mạch đã được đông đảo các thầy thuốc điều trị nhất là các thầy thuốc sản, ngoại khoa quan tâm vì nó là cơ sở giải quyết những hiện tượng xuất huyết nguy kịch trong lâm sàng.

1. VÀI NÉT LỊCH SỬ

Đầu tiên người ta thấy rằng ở những bệnh nhân sau mổ, sau biện pháp can thiệp sản khoa máu không đông được là do không còn fibrinogen. Một lượng máu lớn và nhiều gam fibrinogen được đưa vào cho bệnh nhân trong nhiều giờ liên tục với hy vọng máu người bệnh có thể đông được, nhưng cuối cùng vẫn phải mổ lại và nhiều khi việc cầm máu vẫn không có kết quả.

Thời kỳ tiếp theo người ta phát hiện được yếu tố men trong tiêu sợi huyết, đó là thời kỳ vinh quang của các chất chống men. Chất ức chế Frey chất ức chế Kunitz đã làm nên những thành công. Trong những sản phụ bị tiêu sợi huyết cấp, các chất chống men tiêu fibrin được đưa vào cơ thể với liều lượng thích đáng kết hợp với truyền máu liên tục. Kết quả đã ngăn chặn được chảy máu, bệnh nhân thoát khỏi cơn nguy hiểm do mất máu. Tác dụng của chất ức chế tiêu sợi huyết chắc chắn đến mức nếu sau 30 đến 45 phút dùng mà máu không ngừng chảy thì phải xem xét lại chẩn đoán về mặt xét nghiệm cũng như kiểm tra kỹ để phát hiện những thiếu sót trong phẫu thuật để sửa ngay.

Đến giai đoạn thứ ba, những thập kỷ gần đây, là thời đại của đông máu rải rác trong lòng mạch, hiện tượng rối loạn đông máu do tiêu thụ trong một thời gian vẫn còn là bí quyết của các phòng xét nghiệm đông máu và chỉ các chuyên gia về đông máu mới trao đổi với nhau về triển vọng của giả thuyết hấp dẫn này. Nó góp phần giải thích một số trường hợp khó xử như có giảm sợi huyết mà không có tiêu sợi huyết. Giả thuyết này cũng gây cho các thầy thuốc, đặc biệt là các thầy thuốc lâm sàng một sự ngại ngùng trong điều trị mà mới nghe qua có vẻ như trái ngược: điều trị xuất huyết bằng một loại thuốc chống đông là heparin.

Từ năm 1965 khái niệm đông máu rải rác trong lòng mạch đã được trình bày rộng rãi trong giới y học bởi hai tác giả Mỹ. Từ đó rất nhiều công trình nghiên cứu về vấn đề này trong khắp các chuyên khoa và cũng từ đây khái niệm về tiêu sợi huyết dần dần mờ nhạt đi.

Phần lớn các tác giả cho rằng đông máu rải rác có thể sinh ra tiêu sợi huyết phản ứng (thứ phát) và nhấn mạnh rằng hai cơ chế này có thể song song tồn tại với tỷ lệ khác nhau.

Trong thời gian gần đây nhiều tác giả đã đi sâu nghiên cứu về đông máu rải rác, người ta cho rằng hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch có thể là kết quả của hai cơ chế khác nhau: một là sự có mặt của các chất tiền đông trong máu hoặc tổn thương mạch có thể phát động quá trình đông máu gây ra những cục đông trong mao mạch; trong trường hợp khác sự tiêu thụ các yếu tố tiểu cầu và yếu tố đông máu dẫn đến chảy máu được tăng thêm bởi sự có mặt của sản phẩm thoái hoá fibrinogen và fibrin (PDF).

Các sản phẩm được sinh ra từ hệ thống dưới nội mạc và các tiền yếu tố hoạt hoá quá trình đông máu, trong khi PDF ảnh hưởng đến chức năng tiểu cầu và ổn định sợi huyết. Như vậy bệnh nhân với hội chứng đông máu rải rác có thể có cả tắc mạch và chảy máu.

Trong giai đoạn hiện nay việc chẩn đoán đông máu rải rác trong lòng mạch cần phải dựa vào các xét nghiệm kiểm tra cẩn thận và theo dõi sát để biết cụ thể từng giai đoạn bệnh lý nó cũng như khi nào có tiêu sợi huyết thực sự.

2. BỆNH NGUYÊN VÀ BỆNH SINH

Như chúng ta đã biết đông máu rải rác trong lòng mạch là một hội chứng thứ phát sau nhiều quá trình bệnh lý khác. Người ta cho rằng trong đông máu rải rác sự hình thành fibrin không phải chỉ do thrombin mà còn có tác động của nhiều yếu tố khác: các chất từ bạch cầu, từ vi khuẩn, từ tổ chức, từ mạch máu và từ tiểu cầu.

Ngày nay đã có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy đông máu rải rác có thể thấy trong ung thư, nhiễm trùng huyết, choáng, thiếu oxy biểu hiện acid, bệnh lý sản khoa, lỵxemi, đa hồng cầu, tan máu cấp, rắn cắn, bệnh lupus ban đỏ, bệnh phức hệ miễn dịch.

Chảy máu là biểu hiện lâm sàng chủ yếu nhưng hiện tượng sinh lý bệnh khởi đầu bản chất là huyết khối. Hội chứng này tiếp tục được xếp vào trong nhóm huyết khối - chảy máu.

Cơ chế bệnh sinh của đông máu rải rác trong lòng mạch khác nhau phụ thuộc vào các bệnh nguyên của nó.

2.1. Tổn thương đầu tiên của thành mạch: người ta cho rằng vi khuẩn tiết ra nội độc tố kích thích đông máu và phản ứng giải phóng của tiểu cầu, trong nhiễm trùng huyết sự phát triển đông máu rải rác lại theo cơ chế khác có thể là giai đoạn tiếp xúc các yếu tố đông máu được hoạt hoá vì những chất trên bề mặt vi khuẩn (lipopolysaccharid). Trong một số trường hợp đông máu rải rác có thể do phức hệ kháng nguyên - kháng thể có khả năng thúc đẩy phản ứng giải phóng tiểu cầu và hoạt hoá hệ thống men huyết tương như hệ thống tiểu cầu và hoạt hóa hệ thống men huyết tương như hệ thống kallikrein -kininogen. Tổ chức liên kết dưới nội mạc hoặc sự giảm tốc độ dòng máu tham gia trong trường hợp này.

Có thể thấy xuất hiện hội chứng đông máu rải rác trong các bệnh nhiễm virus, nhiễm trùng nặng hoặc bệnh miễn dịch.

2.2. Các yếu tố đông máu

Trong phần lớn các trường hợp, sự hoạt hoá của các yếu tố đông máu trong tuần hoàn được bắt đầu từ thromboplastin của tổ chức bị tổn thương. Trong thực nghiệm người ta thấy rằng nếu tiêm nhanh một lượng thromboplastin cho chó thì thấy giảm số lượng tiểu cầu và hoạt tính của các yếu tố đông máu.

Trong lâm sàng, phần lớn các khối ung thư là nguồn gốc của chất thromboplastin đưa vào máu liên tục kích thích hoạt hóa đông máu, cho nên tắc mạch, tăng hoạt tính các yếu tố đông máu là thường gặp. Ở một số bệnh nhân ung thư tăng nhanh lượng thromboplastin vào máu người ta thấy sự tiêu thụ các yếu tố đông máu tăng lên. Sự rối loạn cân bằng giữa cung cấp và tiêu thụ kéo dài dẫn tới giảm các yếu tố đông máu và gây ra chảy máu.

2.3. Tác động đến tiểu cầu

Do tiểu cầu kết dính trong lòng mạch. Trên lâm sàng gặp trong nhiễm trùng huyết do não mô cầu, sốt rét.

2.4. Dạng bệnh lý hỗn hợp

Gặp trong loxêmi cấp, choáng, tan máu...

Cơ chế đông máu như một dòng thác bắt đầu với hàng loạt phản ứng phụ thuộc cường độ kích thích và tác động của các chất ức chế (chủ yếu là ATIII), cuối cùng dẫn tới sự hình thành thrombin. Sản phẩm cuối là cắt thành peptid A và B từ fibrinogen để thành fibrin monome rồi tự polyme hoá, sau đó sang dạng gen.

Fibrin dưới tác động của plasmin phân giải thành các sản phẩm thoái hoá fibrinogen và fibrin (FDP) với các mảnh X,Y,D và E. Phần fibrin monome kết hợp với FDP thành fibrin monome hoà tan, phần khác của nó polyme hoá cản trở dòng máu trong mao mạch đưa thiếu oxy tổ chức và thiếu máu tiếp sau. Sự tạo thành cục đông hoặc fibrin làm nhanh chóng giải phóng plasminogen hoạt hoá tại chỗ hoặc trong dòng máu, đó là khả năng làm tiêu cục đông.

Trong đông máu rải rác, hệ thống đông máu huyết tương hoặc tiểu cầu được hoạt hoá trước, nhưng đôi khi cả hai cơ chế này được hoạt hoá cùng một lúc.

Khi sự hoạt hoá hệ thống đông máu xảy ra thứ phát và gần như hoạt hoá đồng thời hệ thống tiêu sợi huyết. Cuối cùng trong trường hợp phản ứng có tính chất bảo vệ sẽ theo hướng chống lại sự hình thành đông máu rải rác.

Đông máu rải rác có thể dưới dạng cấp tính, bán cấp và mạn tính các trường hợp cấp tính thường gặp trong sản khoa; tắc mạch ối, rau bong non, thai lưu, cắt tử cung, nhiễm trùng huyết sau nạo; trong chấn thương, choáng, phản ứng dị ứng cấp do thuốc, nhiễm trùng, bỏng, rắn cắn...tình trạng bán cấp gặp trong suy thận cấp, ung thư, loxêmi, sau tiêm một số thuốc, thải ghép trong ghép cơ quan tổ chức...dạng mạn tính gặp trong một số dạng ung thư, loxêmi, bệnh tự miễn, collagenose.

Có thể phân loại đông máu rải rác làm 3 nhóm:

Nhóm 1: thường gặp hơn cả trong đó đông máu rải rác kết hợp có tiêu sợi huyết thứ phát FDP (sản phẩm thoái hoá của fibrinogen) và D-Dimer (sản phẩm thoái hoá của fibrin) đều dương tính.

Nhóm 2: ít gặp hơn trong đó chỉ có đông máu rải rác.

Nhóm 3: hiếm gặp – chỉ có tiêu sợi huyết (tiêu sợi huyết tiên phát).

Hội chứng đông máu rải rác có thể chia bốn giai đoạn, mỗi giai đoạn có những đặc điểm lâm sàng và sinh vật của mình.

Giai đoạn 1:

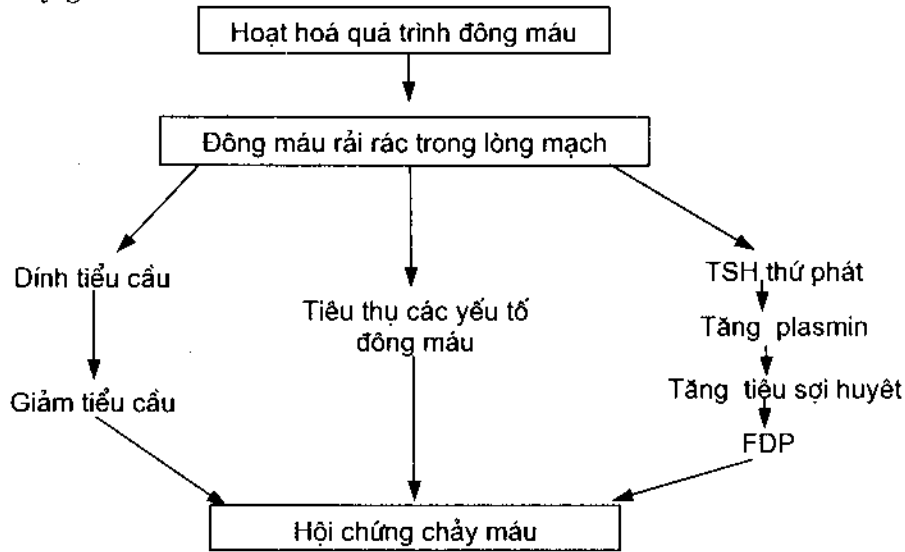
Tăng đông và dính tiểu cầu, hoạt hoá hệ thống kallikrein-kininogen

Giai đoạn 2 và 3:

Giảm đông với tăng tiêu thụ các yếu tố (fibrinogen, yếu tố V, yếu tố VIII và một số yếu tố khác, tiểu cầu giảm nặng), tăng các chất ức chế đông máu, tăng hoạt hoá hệ thống sợi huyết.

Giai đoạn 4:

Đây là giai đoạn hồi phục khi tiến triển tốt, nếu tiến triển xấu đi sẽ tiến tới suy thận, suy gan.



Sơ đồ 3.2. Cơ chế bệnh sinh của hội chứng chảy máu trong đông máu rải rác

3. CHẨN ĐOÁN

Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch có thể là kết quả của hai cơ chế khác nhau. Sự có mặt của tiền yếu tố trong tuần hoàn, sự tổn thương thành mạch có thể phát động quá trình đông máu, gây ra những cục đông trong mao mạch. Mặt khác sự tiêu thụ các yếu tố đông máu dẫn đến chảy máu trở nên nặng hơn bởi sự có mặt của các sản phẩm thoái hoá fibrinogen và fibrin (FDP) - có tác dụng như một chất chống đông. Vấn đề chẩn đoán hội chứng xuất huyết để có thái độ điều trị đúng cần phải thận trọng mặc dù trong điều kiện hiện tại không phải khó khăn lắm.

Trong đông máu rải rác ngoài chảy máu ra còn có biểu hiện tắc mạch mặc dù không nhiều và trong giai đoạn nào của chẩn đoán (Nghiên cứu giải phẫu bệnh cho thấy 90% trường hợp có nhồi máu ở các tổ chức trong bệnh nhân đông máu rải rác). Về lâm sàng cũng không thể phân biệt được tiêu sợi huyết và đông máu rải rác nên chủ yếu dựa vào xét nghiệm. Các xét nghiệm thường phải tiến hành là:

1. Tỷ lệ prothrombin (P. T)
2. Thời gian thrombin
3. APTT (Activated Partial Thromboplastin Time)
4. Định lượng fibrinogen
5. Đếm tiểu cầu
6. Định lượng FDP, D-Dimer
7. Nghiệm pháp tiêu Euglobulin

8. Nghiệm pháp Ethanol hoặc Protamin sulphat

9. Định lượng yếu tố đông máu: V, VIII, C

10. AT III

Trong đông máu rải rác thường cho thấy tỷ lệ prothrombin giảm (PT dài) thời gian thrombin và APTT dài (trong hội chứng đông máu rải rác cấp), fibrinogen thường giảm, số lượng tiểu cầu giảm, FDP dương tính (tăng), nghiệm pháp tiêu Euglobulin dương tính nếu có tiêu sợi huyết, nghiệm pháp Ethanol hoặc protamin sulfat dương tính, (đông máu rải rác), định lượng các yếu tố thường giảm, định lượng AT III thường giảm.

Biểu hiện những rối loạn của các chỉ số xét nghiệm giúp ích rất nhiều cho chẩn đoán và điều trị đông máu rải rác, nhưng không phải tất cả các chỉ số đều thay đổi trong các mức độ như nhau mà phụ thuộc vào mức độ biểu hiện của quá trình diễn biến hội chứng đông máu rải rác ở các giai đoạn khác nhau. Thậm chí trong những trường hợp chỉ 2 - 3 chỉ số xét nghiệm thay đổi cũng không thể bỏ qua sự có mặt của đông máu rải rác.

Hội chứng mất sợi huyết cấp thường chẩn đoán không khó lắm nhưng cần chú ý đến phân biệt thiếu (ít) sợi huyết với tiêu sợi huyết. Trong tình trạng bán cấp hoặc mạn tính của đông máu rải rác trong lòng mạch, sự giảm sút fibrinogen nghiêm trọng không thể xảy ra và kích thước của cục đông không ảnh hưởng rõ ràng - đó là thực tế có thể xảy ra, như trường hợp tăng sợi huyết trước giai đoạn mất sợi huyết ở phụ nữ có thai, nhiễm trùng. Dù sao trước khi quyết định thái độ điều trị cũng cần có những xét nghiệm như: đếm tiểu cầu, tỷ lệ prothrombin, thời gian thrombin, APTT, nghiệm pháp tiêu Euglobulin, nghiệm pháp Ethanol và định lượng fibrinogen thực tế có thể theo dõi trên ống máu đông khi đang có tiêu sợi huyết cấp.

Khó khăn hơn cả là chẩn đoán đông máu rải rác mạn tính vì ở bệnh nhân này có thể hoạt tính các yếu tố đông máu bình thường hoặc tăng, kể cả thrombin để đáp ứng tiêu thụ trong đông máu rải rác. Thường ở bệnh nhân này có nghiệm pháp Ethanol dương tính và FDP tăng, yếu tố 4 tiểu cầu và beta thromboglobulin tiểu cầu có thể tăng.

Chẩn đoán xét nghiệm ở giai đoạn đầu của đông máu rải rác, giai đoạn tăng đông, thường có dấu hiệu của thrombocytose, tăng hoạt tính các yếu tố đông máu, số lượng tiểu cầu giảm, thời gian thrombin kéo dài, máu có thể không đông.

Giai đoạn 4 có thể hồi phục tình trạng đông máu hoặc xấu đi nếu bệnh phát triển theo hướng bất lợi.

Trong thực tế lâm sàng có thể có tiêu sợi huyết là chủ yếu có khi là đông máu rải rác và có thể tiêu sợi huyết là thứ phát cần lưu ý trong mỗi trường hợp cần lấy xét nghiệm gì làm chính. Khó khăn nhất là trường hợp có kết hợp cả hai, nhưng kể cả hai trường hợp này thì đông máu rải rác vẫn là chủ yếu, tiêu sợi huyết thường là thứ phát (D-Dimer tăng).

4. ĐIỀU TRỊ

Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch thứ phát sau nhiều tình trạng bệnh lý, có thể dẫn đến rối loạn đông máu cũng không phải hoàn toàn giống nhau ở

mỗi bệnh nhân cho nên việc xác định một phác đồ điều trị cụ thể chung cho bệnh nhân nhất là với việc điều trị bằng thuốc chống đông, dù sao cũng có thể đề ra những nguyên tắc điều trị sau:

4.1. Điều trị bệnh nguyên: rất quan trọng vì đó là nguồn gốc đưa đến xuất hiện hội chứng đông máu rải rác ở bệnh nhân.

4.2. Điều trị thay thế: là điều cần thiết cơ bản phải được dùng trong trường hợp cấp tính với phương pháp này có thể cứu được bệnh nhân mặc dù không đủ điều kiện để xét nghiệm đặc hiệu chẩn đoán để có thể điều trị đúng cơ chế bệnh sinh.

Có thể dùng máu tươi, huyết tương tươi, fibrinogen và khối tiểu cầu để bù lại lượng máu đã mất, cung cấp thêm các yếu tố đông máu, fibrinogen và tiểu cầu. Tùy theo nhu cầu của từng bệnh nhân mà cung cấp máu hoặc các chế phẩm của máu cho thích hợp. Trong đông máu rải rác có AT III giảm thường tiên lượng xấu, AT III được dùng điều trị thay thế, có thể ức chế khởi phát đông máu và cải thiện tình trạng đông máu rải rác.

4.3. Điều trị theo cơ chế bệnh sinh: chỉ nên áp dụng khi có triệu chứng lâm sàng và sinh vật chính xác trong cả chẩn đoán và theo dõi điều trị. Nếu không có bảo đảm về xét nghiệm thì tốt nhất là điều trị thay thế, không nên quyết định dùng heparin và thuốc chống dính tiểu cầu để ức chế quá trình đông máu cũng như thuốc chống tiêu sợi huyết một cách dễ dàng quá.

5. KẾT LUẬN

Trong những năm gần đây khái niệm đông máu rải rác đã dần thay thế khái niệm tiêu sợi huyết đặt ra một vấn đề cần suy nghĩ trong điều trị mỗi khi có hội chứng xuất huyết cấp. Với kết quả nghiên cứu người ta đã xác định biểu hiện đông máu rải rác trong lòng mạch có trong rất nhiều tình trạng bệnh lý. Cùng với phát hiện đông máu rải rác phải xem có tiêu sợi huyết kết hợp hay không để có thái độ điều trị tích cực.

Với quan điểm mới này nhiều tác giả cho rằng việc dùng heparin dự phòng trong một số tình trạng bệnh lý là hợp lý, tuy nhiên cũng còn nhiều ý kiến bàn cãi về việc dùng chống đông chống chảy máu bởi vì không phải cách điều trị này luôn luôn có kết quả. Ngay về xét nghiệm chẩn đoán cũng đang được quan tâm nhiều với tiến bộ của khoa học y học hy vọng rằng trong thời gian sắp tới sẽ có những phát hiện mới làm phong phú thêm về vấn đề này.

TĂNG ĐÔNG VÀ HUYẾT KHỐI

ĐẠI CƯƠNG

Bình thường, máu lưu hành ở trạng thái thể dịch nhờ sự cân bằng giữa hệ thống hoạt hoá và ức chế đông máu. Hệ thống ức chế đông máu bao gồm các chất ức chế hoạt hoá tiểu cầu, các chất ức chế hoạt hoá đông máu, hệ thống tiêu sợi huyết. Cơ thể luôn giữ được cân bằng này nhờ vào một hệ thống kiểm soát các phản ứng đông máu. Bình thường, khi xảy ra một tổn thương mạch máu, các yếu tố đông máu sẽ cùng với nội mạc mạch máu và tiểu cầu phối hợp xảy ra một loạt các phản ứng để tạo nút cầm máu là cục đông tại vị trí tổn thương và chỉ giới hạn tại đó mà thôi, sau đó, cục đông sẽ bị tiêu đi nhờ hệ thống tiêu sợi huyết được hoạt hoá kịp thời và vừa đủ.

Tình trạng tăng đông máu xảy ra khi cân bằng này bị phá vỡ do tăng hoạt hoá đông máu hoặc do giảm ức chế đông máu, tiêu sợi huyết dẫn đến cục máu đông bảo vệ lan rộng quá giới hạn có lợi. Tình trạng tăng đông máu được chia làm hai nhóm: tăng đông tiên phát và tăng đông thứ phát.

- Tăng đông tiên phát thường gây nên bởi những bất thường về số lượng hoặc chất lượng các yếu tố tham gia vào quá trình ức chế đông máu. Hầu hết những bất thường này là do đột biến gen gây nên. Tình trạng tăng đông tiên phát rất dễ gây huyết khối khi còn trẻ tuổi, tái phát nhiều lần, tồn tại suốt đời, có tính chất gia đình và thường gặp huyết khối ở tĩnh mạch.

- Tăng đông thứ phát gây nên bởi một nhóm các yếu tố mắc phải, có xu hướng hình thành huyết khối bởi những cơ chế phức tạp và thường là đa yếu tố như tiểu cầu, thành mạch, yếu tố đông máu, hệ thống tiêu sợi huyết... Tình trạng tăng đông thứ phát thường gây nên huyết khối động mạch như động mạch vành tim, động mạch não...

Một số tác giả gọi tăng đông là tình trạng tiền huyết khối. Tuy nhiên cần lưu ý rằng huyết khối thường ít khi do một nguyên nhân đơn độc gây nên mà thường là hậu quả của sự kết hợp của một số những rối loạn và yếu tố nguy cơ.

1. NHỮNG CƠ CHẾ KIỂM SOÁT ĐÔNG MÁU

Hệ thống kiểm soát đông máu là một phần của hệ thống các phản ứng bảo vệ vật chủ. Hệ thống này điều hoà tạo sự cân bằng giữa hoạt hoá và ức chế đông máu thông qua những cơ chế sau đây:

1.1. Những chất ức chế hoạt hoá tiểu cầu: hai chất chính là:

- Các prostaglandin ức chế hoạt hoá tiểu cầu: bao gồm PGE₂ và PGI₂ (còn được gọi là prostacyclin), được tổng hợp bởi tế bào nội mạc mạch máu.

- Oxyd nitric (NO): NO được tổng hợp chủ yếu ở tế bào nội mạc và tiểu cầu. NO có tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu và làm giãn mạch.

1.2. Những chất ức chế các yếu tố đông máu đã hoạt hóa (các serin protease)

Có rất nhiều chất ức chế protease trong huyết tương, được chia làm hai nhóm chính: ức chế đường đông máu ngoại sinh và ức chế đường đông máu nội sinh.

- *Chất ức chế yếu tố tổ chức* (đường đông máu ngoại sinh):

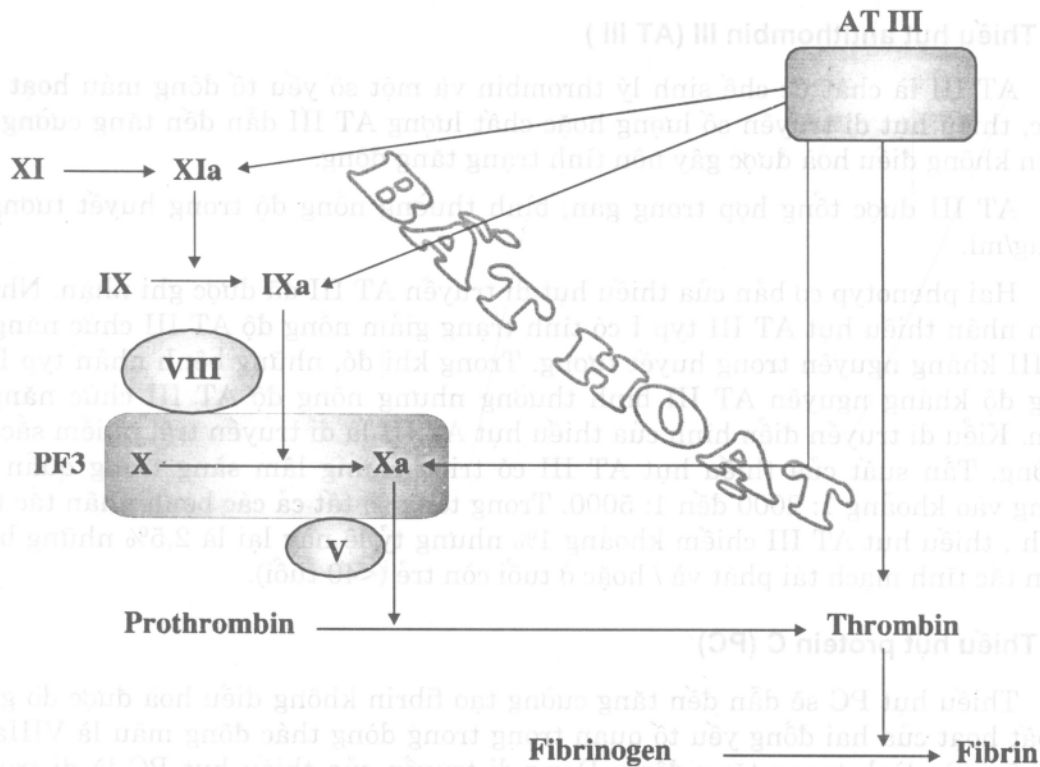
TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor. Chất ức chế đường yếu tố tổ chức). Nhiệm vụ của TFPI là ức chế các yếu tố hoạt hoá tham gia đường đông máu ngoại sinh là yếu tố VIIa và yếu tố Xa bằng cách tạo phức hệ TFPI-Xa-VIIa-TF, ở trạng thái này, các yếu tố VIIa, Xa bị bất hoạt. Mọi sự thiếu hụt TFPI vì bất cứ lý do nào cũng dẫn đến tình trạng tăng nồng độ VIIa và Xa, gây nên tình trạng tăng đông, tuy nhiên ít khi gây huyết khối, tắc mạch.

- *Chất ức chế đường nội sinh*

Là những chất ức chế đông máu sinh lý , gồm:

- Antithrombin III (có tác giả gọi là antithrombin)

AT III bất hoạt hầu hết các yếu tố đông máu đã hoạt hoá tham gia vào đường đông máu nội sinh: IIa (thrombin), IXa, Xa, XIa (sơ đồ 3.3) do tạo phức hợp bền vững với các yếu tố này. Heparin tăng cường phản ứng này lên nhiều lần.



Sơ đồ 3.3. Tác dụng của AT III lên đông máu

– Protein C (PC): PC có nhiệm vụ ức chế hai đồng yếu tố đóng vai trò quan trọng trong dòng thác đông máu là Va và VIIIa, nhờ vậy tránh được tình trạng tạo fibrin quá mức cần thiết. Trong cơ thể, PC tồn tại ở hai dạng: dạng tự do (khoảng 40%) và dạng liên kết. Chỉ ở dạng tự do, PC mới có tác dụng ức chế đông máu.

– Protein S (PS): PS là một đồng yếu tố của PC hoạt hoá và như vậy có vai trò tương tự PC trong điều hoà đông máu. Thiếu hụt PS, giống như thiếu hụt PC trong nguyên nhân gây nên tình trạng tăng đông.

1.3. Dòng chảy của máu

Dòng chảy của máu trong hệ tuần hoàn có tác dụng hòa loãng và cuốn trôi những yếu tố hoạt hóa quá trình đông máu quá mức tại chỗ tổn thương. Chính vì vậy, khi xảy ra hiện tượng ứ trệ tuần hoàn như bất động lâu ngày, chèn ép mạch máu... sẽ dễ dàng tạo huyết khối, tắc mạch.

1.4. Hệ thống tiêu sợi huyết

Bình thường, hệ thống tiêu sợi huyết có chức năng làm tan cục đông sau khi đã hoàn thành nhiệm vụ cầm máu, trả lại sự lưu thông bình thường cho mạch máu. Trong trường hợp hệ thống tiêu sợi huyết bị mất cân bằng, nghiêng về phía giảm tiêu sợi huyết sẽ dẫn đến tình trạng tăng đông, huyết khối.

2. NHỮNG TÌNH TRẠNG TĂNG ĐÔNG TIỀN PHÁT

2.1. Thiếu hụt antithrombin III (AT III)

AT III là chất ức chế sinh lý thrombin và một số yếu tố đông máu hoạt hoá khác, thiếu hụt di truyền số lượng hoặc chất lượng AT III dẫn đến tăng cường tạo fibrin không điều hoà được gây nên tình trạng tăng đông.

AT III được tổng hợp trong gan, bình thường nồng độ trong huyết tương là 150µg/ml.

Hai phenotyp cơ bản của thiếu hụt di truyền AT III đã được ghi nhận. Những bệnh nhân thiếu hụt AT III typ I có tình trạng giảm nồng độ AT III chức năng và AT III kháng nguyên trong huyết tương. Trong khi đó, những bệnh nhân typ II có nồng độ kháng nguyên AT III bình thường nhưng nồng độ AT III chức năng bị giảm. Kiểu di truyền điển hình của thiếu hụt AT III là di truyền trội nhiễm sắc thể thường. Tần suất của thiếu hụt AT III có triệu chứng lâm sàng trong quần thể chung vào khoảng 1: 2000 đến 1: 5000. Trong tổng số tất cả các bệnh nhân tắc tĩnh mạch, thiếu hụt AT III chiếm khoảng 1% nhưng tỷ lệ này lại là 2,5% những bệnh nhân tắc tĩnh mạch tái phát và / hoặc ở tuổi còn trẻ (<40 tuổi).

2.2. Thiếu hụt protein C (PC)

Thiếu hụt PC sẽ dẫn đến tăng cường tạo fibrin không điều hoà được do giảm sự bất hoạt của hai đồng yếu tố quan trọng trong dòng thác đông máu là VIIIa và Va, gây nên tình trạng tăng đông. Dạng di truyền của thiếu hụt PC là di truyền trội, nhiễm sắc thể thường. Tần suất thiếu hụt PC ở nhóm những bệnh nhân tắc tĩnh mạch là từ khoảng 3% đến 4%.

2.3. Thiếu hụt protein S (PS)

PS là một đồng yếu tố của PC hoạt hoá và như vậy, thiếu hụt PS, giống như thiếu hụt PC trong nguyên nhân gây mất điều hoà tạo fibrin gây nên tình trạng tăng đông. Chỉ có PS tự do (bình thường chiếm khoảng 35 đến 40% PS tổng) là có chức năng đồng yếu tố của PC hoạt hoá. Tần suất thiếu hụt PS ở những bệnh nhân tắc tĩnh mạch vào khoảng 2 đến 3 %

2.4. Kháng PC hoạt hoá

Ở những bệnh nhân có kháng PC hoạt hoá, có đột biến điểm đặc hiệu và đơn ở gen yếu tố V. Đột biến này được gọi là " Yếu tố V Leiden". Đột biến yếu tố V Leiden có tần suất khoảng 3 đến 7% ở quần thể người da trắng và rất hiếm gặp ở người da đen, người châu Á.

Ngoài ra còn có một số tình trạng tăng đông tiên phát khác như đột biến gen prothrombin, thiếu hụt đồng yếu tố II heparin, thrombomodulin...

Một bệnh nhân có tình trạng tăng đông tiên phát sẽ dễ dàng bị huyết khối, huyết khối nặng lên khi có một yếu tố gây nên tình trạng tăng đông mắc phải kết hợp như có thai, nhiễm trùng, bất động lâu...

3. NHỮNG TÌNH TRẠNG TĂNG ĐÔNG THỨ PHÁT

Được chia làm ba nhóm chính, dựa vào nguyên nhân gây nên tình trạng tăng đông.

3.1. Do bất thường thành mạch: gặp trong bệnh xơ vữa động mạch, tăng huyết áp... Tổn thương tế bào nội mạc, tăng sự hoạt hoá tiểu cầu, dẫn đến một loạt những biến đổi phức tạp khác gây nên tình trạng tăng đông trong trường hợp này.

3.2. Do bất thường dòng chảy: mọi tình trạng gây ứ trệ dòng chảy của máu như bất động lâu ngày, chèn ép do khối u, sốc... Sự ứ trệ sẽ làm tăng nồng độ tiểu cầu và các yếu tố đông máu.

3.3. Tăng nồng độ hoặc mức độ hoạt hoá yếu tố đông máu, giảm hệ thống ức chế đông máu và hệ thống tiêu sợi huyết... gặp trong trường hợp có chất chống đông lupus, hội chứng thận hư...

4. SINH BỆNH HỌC CỦA HUYẾT KHỐI

Tuỳ theo loại huyết khối (tĩnh mạch, động mạch hay vi mạch) mà có sự khác nhau về thành phần huyết khối cũng như vai trò của các yếu tố khác nhau trong hình thành huyết khối.

4.1. Huyết khối động mạch

Thành phần chủ yếu của cục đông trong huyết khối động mạch là tiểu cầu, sau đó mới là fibrin và những thành phần khác. Tổn thương thành mạch và hoạt hoá tiểu cầu đóng vai trò chủ yếu trong tăng đông gây huyết khối động mạch. Các yếu tố nguy cơ thường gặp: tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid, hút thuốc, cao tuổi...

4.2. Huyết khối tĩnh mạch

Thành phần chính của huyết khối tĩnh mạch là fibrin. Tăng đông do giảm các chất ức chế sinh lý đông máu (giảm AT III, PC, PS...) hoặc tăng hoạt hoá các yếu tố đông máu (hoạt hoá yếu tố đông máu bởi yếu tố tổ chức sau phẫu thuật, tai biến sản khoa...) là nguyên nhân chính gây huyết khối tĩnh mạch.

Một tình trạng bất động, nhiễm trùng, có thai... sẽ làm tăng khả năng bị huyết khối tĩnh mạch ở những bệnh nhân này.

4.3. Huyết khối ở các vi quản

Thường gặp ở bệnh nhân có hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC - Disseminated Intravascular Coagulation), xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP - Thrombotic Thrombocytopenic Purpura)... thường do một tình trạng tăng đông gây nên bởi đa yếu tố: thành mạch, tiểu cầu, hoạt hoá các yếu tố đông máu huyết tương. Cần lưu ý rằng ở những bệnh nhân này, triệu chứng lâm sàng chủ yếu là một tình trạng xuất huyết.

5. CHẨN ĐOÁN TĂNG ĐÔNG HUYẾT KHỐI

Với những phương tiện, kỹ thuật hiện nay như chụp cộng hưởng từ, chụp cắt lớp, siêu âm màu... việc chẩn đoán huyết khối, tắc mạch không khó. Tuy nhiên chẩn đoán nguyên nhân huyết khối tắc mạch cũng như một tình trạng tăng đông lại quan trọng và phức tạp hơn nhiều.

5.1. Xét nghiệm chẩn đoán một tình trạng tăng đông tiên phát

Một bệnh nhân tắc tĩnh mạch, còn trẻ tuổi, tái phát nhiều lần, có tính chất gia đình trước hết chúng ta nên nghĩ đến một tình trạng tăng đông tiên phát là nguyên nhân gây huyết khối tắc mạch và tiến hành các xét nghiệm theo hướng này: định lượng AT III (cần lưu ý là bản thân huyết khối cũng đã có thể gây giảm AT III, mặt khác trong một số trường hợp nồng độ AT III vẫn có thể bình thường nên cần định lượng cả AT III kháng nguyên và hoạt tính); Định lượng kháng nguyên và hoạt tính của P S, P C. Đây là hai chất ức chế sinh lý phụ thuộc vitamin K nên các dẫn xuất của coumarin như syntrom... đều làm giảm nồng độ của chúng vì vậy cần phải làm các xét nghiệm này trước khi điều trị chống đông dạng này cho bệnh nhân; Tiến hành các xét nghiệm phát hiện một tình trạng suy yếu hệ thống tiêu sợi huyết: giảm plasminogen hoặc tăng PAI 1 (chất ức chế hoạt hoá plasminogen)...

5.2. Xét nghiệm chẩn đoán một tình trạng tăng đông thứ phát

- Xét nghiệm phát hiện tình trạng tăng nồng độ, tăng hoạt hoá các yếu tố tham gia đông máu: định lượng fibrinogen, yếu tố VIIIc, yếu tố VII, đếm số lượng tiểu cầu, đánh giá mức độ hoạt hoá tiểu cầu (ngưng tập tiểu cầu, dính tiểu cầu...)... Cần lưu ý là một kết quả rút ngắn của xét nghiệm PT (prothrombin time) ít có giá trị trong chẩn đoán tăng đông hơn là APTT (Activated Partial Thromboplastin Time).

- Xét nghiệm tìm sự có mặt của chất kháng đông lupus.
- Xét nghiệm đánh giá hệ thống tiêu sợi huyết: định lượng các sản phẩm thoái giáng fibrin; Định lượng plasminogen, PAI1...
- Những xét nghiệm khác xác định những bệnh lý gây tăng đông thứ phát như cholesterol, đường máu...

6. ĐIỀU TRỊ HUYẾT KHỐI

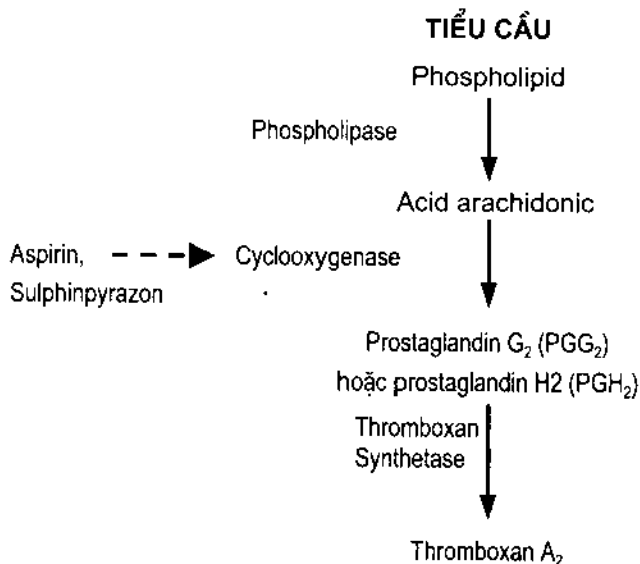
Các thuốc điều trị huyết khối bao gồm: các thuốc kháng tiểu cầu, các thuốc chống đông máu, các tác nhân tiêu cục đông. Chọn thuốc nào cho hiệu quả cao nhất cần phải cân nhắc kỹ càng và dựa vào các yếu tố: loại mạch máu bị huyết khối (động mạch hay tĩnh mạch), vị trí, kích thước của huyết khối và mạch máu bị huyết khối, có yếu tố nguy cơ lan rộng hay không, có tái phát hay không... Ngoài ra còn phải cân nhắc giữa lợi ích của chống huyết khối và nguy cơ chảy máu.

6.1. Thuốc kháng tiểu cầu (Antiplatelet)

Thực ra tên gọi thuốc “kháng tiểu cầu” không phản ánh chính xác tác dụng của thuốc này. Đây là những thuốc có tác dụng ức chế hoạt hoá tiểu cầu invitro nhằm ngăn ngừa, hạn chế tắc mạch. Nhóm thuốc này bao gồm một số thuốc chính được sử dụng trong lâm sàng: aspirin, dipyridamol, ticlopidin, các tác nhân ức chế receptor GP IIb/ IIIa tiểu cầu...

* Aspirin:

- Cơ chế tác dụng: Aspirin ức chế không hồi phục quá trình chuyển acid arachidonic thành prostaglandin và thromboxan A₂ - là một trong những tác nhân gây ngưng tập tiểu cầu mạnh mẽ nhất- bởi ức chế men cyclooxygenase.



Sơ đồ 3.4. Minh họa tác dụng của một số thuốc kháng tiểu cầu

- Chỉ định: xuất phát từ tác dụng chính của aspirin là ức chế ngưng tập tiểu cầu, thuốc có hiệu quả cao trong ngăn ngừa và điều trị những tình trạng tăng đông gây tắc mạch mà ở đó sự hoạt hoá tiểu cầu đóng vai trò quan trọng hơn cả: bệnh lý động mạch vành tim (nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định...);

- Liều lượng: liều chuẩn của aspirin vẫn đang tiếp tục được tranh cãi, tuy nhiên sau nhiều thử nghiệm, liều aspirin được khuyến cáo thường là 75mmg đến 325 mmg hàng ngày. Cần lưu ý là aspirin nên được điều trị hàng ngày để đảm bảo ức chế những tiểu cầu mới được tạo thành.

6.2. Các thuốc chống đông máu

6.2.1. Chống đông heparin

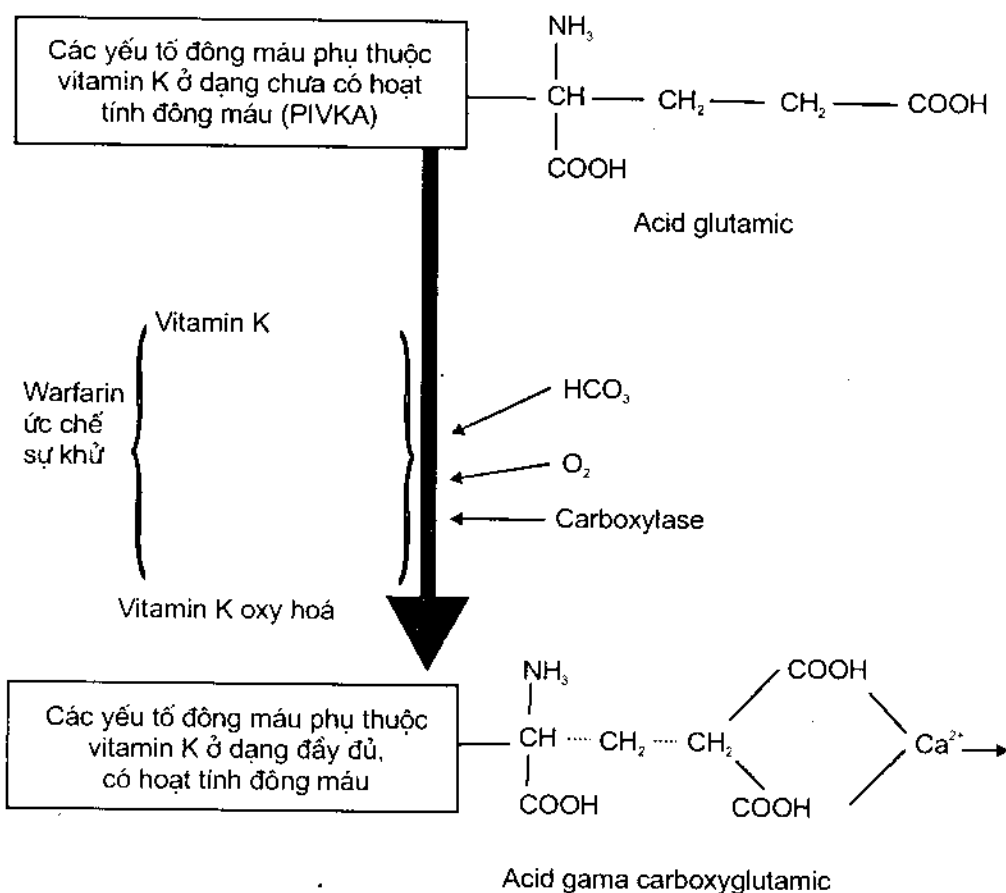
- Cơ chế tác dụng: heparin gắn với AT III làm tăng tác dụng ức chế đông máu của AT III lên rất nhiều lần, như vậy cần lưu ý tình trạng điều trị heparin không hiệu lực ở những bệnh nhân thiếu hụt nặng AT III. Một số dạng thường được sử dụng trong lâm sàng của heparin: heparin chuẩn (Standard heparin, có trọng lượng phân tử khoảng 15.000- 18.000), heparin trọng lượng phân tử thấp (trọng lượng phân tử 4.000 - 8.000).

Heparin thường được chỉ định trong các tình trạng bệnh lý tăng đông gây tắc tĩnh mạch vì trong những trường hợp này sự tăng cường hoạt hoá các yếu tố đông máu đóng vai trò chính trong tăng đông, ngoài ra heparin cũng được chỉ định trong những tình trạng tắc mạch cấp tính khác như nhồi máu cơ tim, tắc mạch phổi... Do heparin không hấp thu qua đường tiêu hoá nên chỉ được điều trị qua đường tiêm (tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, truyền tĩnh mạch liên tục) mà không được sử dụng bằng đường uống.

- Xét nghiệm theo dõi điều trị: APTT, tùy theo loại heparin, đường đưa vào mà khoảng thời gian lấy máu kiểm tra khác nhau. Cần lưu ý là khả năng đáp ứng với heparin khác nhau ở những cá thể khác nhau, thậm chí ở những thời điểm khác nhau trên cùng một bệnh nhân, chính vì vậy, cần phải chỉnh liều điều trị qua kết quả của APTT. Thường thì việc điều trị heparin cho hiệu quả tốt nhất và an toàn nhất là khi mà liều heparin làm cho APTT kéo dài gấp khoảng 1,5 đến 2 lần so với trước khi điều trị. Khi xảy ra tai biến chảy máu ở bệnh nhân điều trị heparin, dựa vào cơ chế: protamin gắn với heparin mạnh hơn AT III, tiến hành trung hoà heparin bằng protamin sulphat. Có khoảng 1% đến 3% bệnh nhân điều trị heparin xảy ra giảm số lượng tiểu cầu, vì vậy nên kiểm tra số lượng tiểu cầu trước và trong thời gian điều trị.

6.2.2. Chống đông dạng coumarin (chống đông đường uống, kháng vitamin K):

- Cơ chế tác dụng: vitamin K có tác dụng carboxy hoá các yếu tố đông máu II, VII, IX, X, protein S, protein C và nhờ vậy mà các yếu tố này mới gắn được Ca^{++} và có hoạt tính đông máu (nên chúng được gọi là các yếu tố phụ thuộc vitamin K). Dẫn xuất coumarin ức chế sự khử của vitamin K oxy hoá, làm giảm chức năng của vitamin K do đó làm các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K không có hoạt tính đông máu.



Sơ đồ 3.5. Tác dụng của dẫn xuất coumarin

- Điều trị và theo dõi điều trị: dẫn xuất coumarin thường được chỉ định điều trị thay thế heparin khi hết giai đoạn cấp tính và bắt đầu điều trị trong khi bệnh nhân còn điều trị heparin do dẫn xuất coumarin tác dụng chậm, đây là thời gian được gọi là “thời gian điều trị gói đầu” kéo dài trong khoảng 3 ngày. PT là xét nghiệm thường được sử dụng để theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị dẫn xuất coumarin vì xét nghiệm này nhạy với những thay đổi của các yếu tố II, VII, X là những yếu tố phụ thuộc vitamin K và bị ức chế bởi các dẫn xuất coumarin. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy khi kết quả của PT tính bằng chỉ số INR (International Normalized Ratio) nằm trong khoảng 2,0 đến 3,0 cho hiệu quả điều trị tốt nhất. Cần chú ý khi điều trị dẫn xuất coumarin cho những bệnh nhân đang điều trị các loại thuốc khác vì có rất nhiều thuốc ảnh hưởng tới tác dụng của thuốc này. Tai biến xảy ra khi điều trị dẫn xuất coumarin quá liều thường gặp là chảy máu: đái máu (vi thể, đại thể), chảy máu niêm mạc, xuất huyết dưới da, chảy máu trong cơ... Thái độ xử trí phụ thuộc mức độ nguy hiểm của chảy máu: tiêm tĩnh mạch vitamin K1, trường hợp chảy máu nghiêm trọng, cần truyền thêm huyết tương tươi đông lạnh hoặc các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K cô đặc. Ngoài tai biến chảy máu, có thể gặp tai biến hoại tử da ở bệnh nhân điều trị dẫn xuất coumarin. Nguyên nhân của tai biến này là sự giảm không đồng đều giữa các yếu tố phụ thuộc vitamin K: giảm sút nhanh và nặng protein S và protein C trong khi các yếu tố II, IX, X chỉ giảm nhẹ, do đó gây nên một tình trạng tăng đông, tắc mao mạch, hoại tử da.

6.3. Các tác nhân tiêu cục đông

Các tác nhân được sử dụng phổ biến hiện nay trên lâm sàng gồm streptokinase, urokinase, T-PA, các thuốc này có tác dụng làm mất nhanh các triệu chứng do làm tan cục đông sớm ở những trường hợp huyết khối mới hình thành. Cơ chế tác dụng: thuốc chuyển plasminogen thành plasmin, có tác dụng tiêu cục đông. Chưa có một xét nghiệm đặc hiệu nào được dùng để đánh giá chính xác hiệu quả điều trị. Tuy nhiên một số tác giả khuyên nên kiểm tra nồng độ fibrinogen, các sản phẩm thoái giáng fibrinogen (FDP)... để biết được tình trạng tiêu huyết khối có xảy ra hay không và xảy ra nhiều hay ít. Bên cạnh tai biến chảy máu do điều trị quá liều, có một tỷ lệ khá cao bị tái tắc mạch sau khi điều trị.

BỆNH HEMOPHILIA

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM VỀ BỆNH

1.1. Bệnh Hemophilia

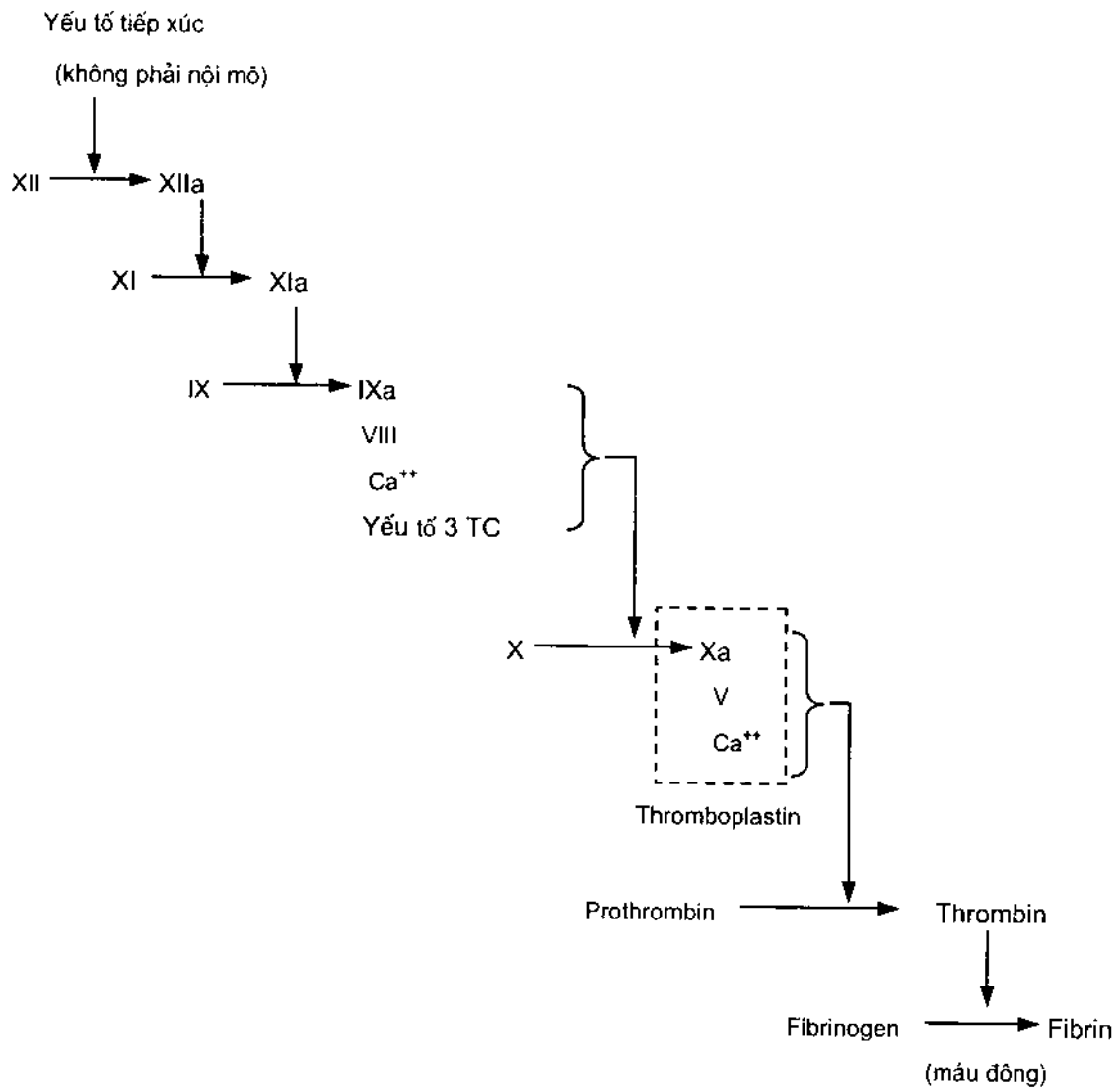
Trong máu luôn có sẵn các protein giúp máu đông khi cần thiết, đó là các yếu tố đông máu. Các yếu tố này được đặt tên theo chữ số La Mã từ yếu tố I đến yếu tố XIII.

Khi mạch máu bị tổn thương, các yếu tố đông máu sẽ được hoạt hóa và tạo nên cục đông để bít vết thương thành mạch làm ngừng chảy máu.

Để tạo thành cục đông máu phải qua giai đoạn tạo nên một phức hợp đó là thromboplastin. Có hai con đường để hình thành thromboplastin là con đường nội sinh và con đường ngoại sinh.

Con đường hình thành thromboplastin nội sinh là một dây chuyền phản ứng của nhiều yếu tố, trong đó có sự tham gia của các yếu tố VIII, IX, XI (sơ đồ 3.6).

Bệnh hemophilia là bệnh dễ chảy máu (máu khó đông) do thiếu (hay bất thường) các yếu tố tạo thành thromboplastin nội sinh đó là các yếu tố VIII, IX hay XI (sơ đồ 3.6).



XII: Yếu tố XII; XIIa: Yếu tố XII hoạt hoá (a=activity)

Sơ đồ 3.6. Tóm tắt quá trình tạo thromboplastin nội sinh

1.2. Đặc điểm di truyền của bệnh

Hemophilia là bệnh di truyền liên quan đến giới, bệnh hầu như chỉ gặp ở nam giới. Đó là do gen bệnh nằm trên nhiễm sắc thể (NST) X.

Tế bào bình thường có 46 NST trong đó có hai NST giới là XY ở nam và XX ở nữ. Các NST X ngoài chức năng quyết định giới còn chứa các gen kiểm soát các đặc trưng khác của cơ thể trong đó có gen chỉ đạo tổng hợp các yếu tố đông máu VIII và IX.

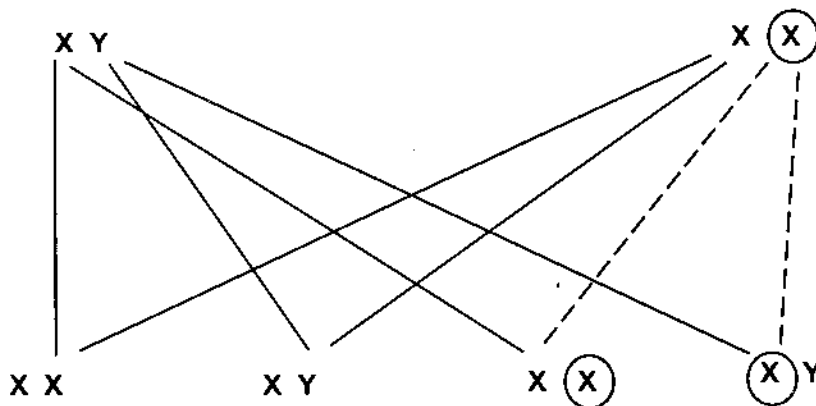
Ở nam giới chỉ có một NST X nên nếu NST X mang gen bệnh VIII hay IX (gen chỉ đạo tổng hợp yếu tố VIII hay IX bị tổn thương) thì lượng yếu tố VIII hoặc IX tổng hợp ra không đủ do đó gây ra hemophilia.

Đối với phụ nữ nhờ có hai NST X nên nếu một NST X mang gen bệnh thì còn NST X thứ hai. Gen trên NST X thứ hai này cũng cho phép tổng hợp VIII hay IX vì vậy phụ nữ rất ít khi bị bệnh.

Khi phân bào giảm nhiễm để tạo nên giao tử (noãn hoặc tinh trùng) thì một noãn hoặc tinh trùng chỉ chứa bộ NST đơn bội, trong đó có một NST giới. Quá trình thụ tinh là kết hợp noãn và tinh trùng để tạo nên hợp tử (con) lưỡng bội có hai NST giới trong đó một NST giới từ bố và một NST giới từ mẹ.

Như vậy nếu người phụ nữ có một NST X mang gen bệnh (gọi là người mang gen) tuy không bị bệnh nhưng có thể truyền gen bệnh này cho con trai và người con trai này sẽ bị bệnh, nếu truyền gen bệnh cho con gái thì con gái cũng sẽ trở thành người mang gen bệnh.

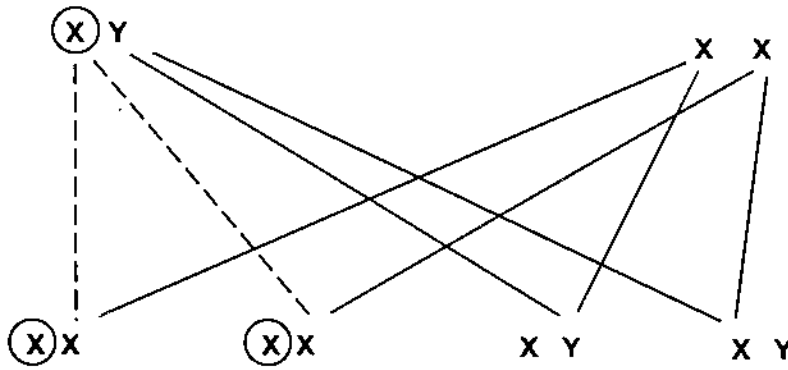
Người phụ nữ có hai NST X nên những con trai và con gái nhận NST X bình thường sẽ không bị bệnh và cũng không mang gen bệnh hemophilia. Khả năng mắc bệnh và mang gen của con trai và con gái khi mẹ mang gen hemophilia được trình bày ở sơ đồ 3.7.



- Khả năng sinh con trai không mắc bệnh là 50%
- Khả năng sinh con trai mắc bệnh hemophilia là 50%
- Khả năng sinh con gái bình thường không mang gen bệnh là 50%
- Khả năng sinh con gái mang gen hemophilia là 50%.

Sơ đồ 3.7 Khả năng truyền hemophilia khi mẹ mang gen bệnh

Trường hợp bố bị hemophilia và mẹ bình thường thì sẽ sinh ra tất cả con gái là người mang gen bệnh còn tất cả con trai không bị hemophilia (sơ đồ 3.8).



- Tất cả con gái là người mang gen bệnh.
- Tất cả con trai bình thường không bị hemophilia.

Sơ đồ 3.8. Khả năng truyền hemophilia khi bố bị bệnh, mẹ bình thường

Trường hợp hiếm gặp: bố bị hemophilia, mẹ là người mang gen bệnh. Trường hợp này có thể sinh ra con gái bị hemophilia vì mang 2 NST X bệnh.

Có khoảng một phần ba các trường hợp hemophilia không tìm thấy liên quan về tiền sử gia đình. Đây có thể là do đột biến trong quá trình phân chia tế bào (giảm nhiễm) tạo ra gen bệnh.

1.3. Một số thể bệnh

- Hemophilia A: là bệnh do thiếu yếu tố VIII, chiếm gần 85% các trường hợp hemophilia (có tỷ lệ khoảng 1/5000 trẻ trai).
 - Hemophilia B: thiếu yếu tố IX (chiếm gần 14% các trường hợp).
 - Hemophilia C: thiếu yếu tố XI
 - Và các thể khác
- } Khoảng 1%

1.4. Tỷ lệ mắc bệnh

Qua các điều tra, tỷ lệ mắc bệnh hemophilia gần giống nhau ở các vùng, các nước đó là khoảng 50 đến 60 người mắc bệnh trên 1 triệu dân. Ở Việt Nam, ước tính toàn quốc có khoảng 5000 người bệnh nhưng chỉ mới phát hiện và điều trị khoảng 20% các trường hợp.

Tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương cho đến năm 2006 quản lý 345 bệnh nhân ở các địa phương khác nhau, trong đó 80% là hemophilia A, 20% là hemophilia B.

1.5. Hậu quả của bệnh

Bệnh đa phần nặng, điều trị khó khăn, nhiều nơi chưa phát hiện được, xử trí sai hay không có điều kiện điều trị nên tỷ lệ bệnh nhân tàn phế cao.

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Đặc điểm lâm sàng là chảy máu khó cầm ở nhiều bộ phận của cơ thể có các hình thức:

- Máu chảy khó cầm ở vết thương: đứt tay, chân, nhổ răng, bầm tụ máu khi bị ngã.
- Khối máu tụ ở khớp, ở cơ: thường xuất hiện nhiều lần có tính lặp lại ở một cơ, một khớp.
- Chảy máu ở niêm mạc: đái máu, đi ngoài ra máu, chảy máu chân răng, chảy máu mũi.
- Mức độ, độ tuổi bắt đầu xuất hiện chảy máu tùy theo mức độ bệnh gọi là thể nặng nhẹ.
- Vị trí chảy máu:
 - + Nhiều nhất là tụ máu khớp (70 - 80%) trong đó khớp gối là hay gặp nhất (50-80%) rồi đến khớp khuỷu, cổ chân và khớp háng.
 - + Khối máu tụ trong cơ và dưới da (10 - 20%)
 - + Chảy máu vị trí khác (5 - 15%).
- Biến dạng khớp, teo cơ: do chảy máu nhiều lần.

3. XÉT NGHIỆM

- Thời gian máu chảy, số lượng tiểu cầu, thời gian thrombin bình thường.
- Thời gian máu đông, Howell, APTT kéo dài.
- Định lượng VIII, IX giảm (tùy theo từng thể).

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán xác định

- Trẻ trai (bệnh nhân nam)
- Có triệu chứng lâm sàng ở trên: chú ý chảy máu tái đi, tái lại nhiều lần.
- Tiền sử: bản thân và gia đình: (bản thân bị nhiều lần, gia đình có anh, em, cậu; anh, em con dì bị bệnh).
- Xét nghiệm
 - + Thời gian máu đông, Howell, APTT kéo dài.
 - + Định lượng yếu tố VIII, IX: giảm dưới 30% (Nhiều khi thời gian máu đông bình thường do xét nghiệm này kém nhạy).
 - + Các xét nghiệm: thời gian máu chảy, PT bình thường.

4.2. Chẩn đoán thể bệnh

Bình thường yếu tố VIII ở người dao động từ 30-200%. Trường hợp bị bệnh, lượng VIII, hay IX giảm dưới 30%, có thể chia người bị hemophilia ra các thể nặng nhẹ sau:

- Thể nặng: nồng độ yếu tố VIII hay IX dưới 1%, thường chảy máu khi trẻ mới tập đi. Nếu không được điều trị tốt thì dẫn tới biến dạng khớp.

- Thể trung bình: nồng độ yếu tố VIII, IX từ 1 đến 5%. Chảy máu tự nhiên hoặc sau chấn thương.

- Thể nhẹ: nồng độ yếu tố VIII, IX từ trên 5 đến 30%.

Thường xuất hiện chảy máu sau phẫu thuật, chấn thương.

4.3. Chẩn đoán phân biệt: cần phân biệt với các bệnh có chảy máu khác

- Xuất huyết do giảm tiểu cầu: dễ phân biệt, đây là bệnh thường gặp ở nữ, biểu hiện là chảy máu dưới da, xét nghiệm có tiểu cầu giảm, thời gian máu chảy kéo dài, thời gian Howell, APTT bình thường.

- Rối loạn đông máu do tiêu thụ yếu tố đông máu: gặp ở cả nam và nữ thường là biểu hiện rối loạn đông máu do một số bệnh khác như nhiễm trùng, chấn thương nặng.

- Bệnh Willebrand: đây là bệnh di truyền, do bất thường protein có vai trò cho hoạt tính của yếu tố VIII. Biểu hiện lâm sàng tương tự như hemophilia, xét nghiệm hoạt tính yếu tố VIII cũng bị giảm, ngoài ra thời gian máu chảy kéo dài, ngưng tập tiểu cầu với ristocetin giảm. Gen bệnh Willebrand ở trên NST thường nên bệnh gặp ở cả nam và nữ.

5. ĐIỀU TRỊ HEMOPHILIA

5.1. Nguyên tắc điều trị

- Tùy theo thể bệnh: hemophilia A, hay B.

- Tùy theo mức độ bệnh: nhẹ, vừa, nặng.

- Tùy theo yêu cầu: bệnh nhân đang chảy máu nặng, cần cầm máu, cần phẫu thuật.

- Điều trị sớm (ngay khi có chấn thương với thể nhẹ) điều trị dự phòng với thể nặng, phối hợp chăm sóc tốt bệnh nhân.

5.2. Các phương pháp điều trị cụ thể

5.2.1. Điều trị thay thế (bù) yếu tố thiếu hụt

a. Các chế phẩm máu

- Huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL): là huyết tương tách từ máu toàn phần mới lấy (trong 6 giờ) và để lạnh (ở nhiệt độ âm 30°C). HTTĐL có chứa các yếu tố VIII, IX với nồng độ từ 0,6 đến 0,8 đơn vị/ml.

– Tủa lạnh yếu tố VIII (tủa VIII): là tủa còn lại sau khi làm tan đông chậm HTTĐL, tủa gồm có yếu tố VIII (nồng độ từ 2 đến 5 đơn vị /ml) ngoài ra còn có fibrinogen, yếu tố V.

– HTTĐL bỏ tủa, là HTTĐL đã lấy tủa, vẫn còn lại yếu tố IX.

– Yếu tố VIII cô đặc, chứa nồng độ yếu tố VIII cao.

– Yếu tố VIII xử lý nhiệt, xử lý bằng chất tẩy (yếu tố VIII cô đặc được xử bất hoạt virus HIV).

– Yếu tố VIII tái tổ hợp: tổng hợp nhờ công nghệ sinh học, ưu điểm là hàm lượng cao, bảo quản dễ, không có các yếu tố nguy cơ (virus, miễn dịch).

– Yếu tố VIII từ lợn.

b. Điều trị cụ thể

– Với bệnh nhân hemophilia chưa chẩn đoán xác định được thể bệnh, nếu bệnh nhân có nguy cơ chảy máu có thể dùng HTTĐL ...

– Với hemophilia B: dùng HTTĐL, HTTĐL đã bỏ tủa hay yếu tố IX tổng hợp.

– Với hemophilia A: dùng HTTĐL, tủa VIII, yếu tố VIII cô đặc hay yếu tố VIII tái tổ hợp.

c. Cách sử dụng và liều dùng

– Bình thường 1ml huyết tương chứa 1 đơn vị (U) yếu tố VIII. Tùy mức độ thiếu yếu tố VIII và yêu cầu điều trị mà tính lượng yếu tố cần truyền.

$$VIII_T = (VIII_D - VIII_b) \times P_v$$

$VIII_T$ là số đơn vị VIII cần (đơn vị yếu tố VIII)

$VIII_D$ là nồng độ VIII cần đạt (đơn vị yếu tố VIII/ml)

$VIII_b$ là nồng độ VIII của bệnh nhân trước truyền (đơn vị yếu tố VIII/ml)

P_v là thể tích huyết tương (ml) bằng 5% trọng lượng cơ thể.

Theo tính toán thì cứ truyền một đơn vị yếu tố VIII cho một kg thể trọng có thể làm tăng nồng độ VIII lên 2% (0,02 U/ml).

– Nồng độ VIII huyết tương cần đạt tùy vào bệnh nhân (vị trí chảy máu, có yêu cầu phẫu thuật hay không).

Tình trạng bệnh nhân	Nồng độ VIII cần đạt (%)	Tần số truyền
Chảy máu khớp, cơ	15- 20	Hàng ngày
Chấn thương	30 - 50	12 giờ
Phẫu thuật, chấn thương nặng, chảy máu sọ	80 - 100	12 giờ

– Đối với hemophilia nặng và trung bình, nhất là ở trẻ em, cần được điều trị dự phòng. Mục đích là nâng nồng độ yếu tố luôn luôn trên 1%. Trong những trường hợp bệnh nhân đã có xuất huyết cũ cũng cần điều trị dự phòng và kết hợp chăm sóc tốt, thường có thể truyền 3 lần trong một tuần.

5.2.2. Điều trị khi có kháng yếu tố VIII và đang chảy máu

- Liều cao yếu tố VIII, từ người, lợn.
- Trao đổi huyết tương, liều cao huyết tương tươi.
- Yếu tố VII hoạt hóa.

5.3. Kích thích giải phóng VIII (Desmopressin 0,3mg/kg)

5.4. Giảm đau, an thần

5.5. Các điều trị khác: corticoid, EAC...

5.6. Điều trị ngoại khoa: khi các di chứng làm bệnh nhân đau đớn, cần hết sức chú ý chảy máu.

5.7. Điều trị hemophilia B

Ngoài các chế phẩm huyết tương bình thường và xử lý bất hoạt virus HIV tương tự yếu tố VIII, còn có thể dùng PPSB (phức hợp prothrombin gồm yếu tố II, VII, IX, X).

5.8. Điều trị tại nhà

Hiện nay nhờ phát hiện bệnh sớm, có nhiều chế phẩm điều trị chất lượng và an toàn cho nên bệnh nhân và người nhà bệnh nhân có thể được hướng dẫn cách tự chăm sóc, theo dõi và điều trị tại nhà. Ở nhiều nước, người bệnh được cấp hoặc mua thuốc và tự sử dụng theo hướng dẫn của bác sĩ chuyên khoa, họ có cuộc sống và hoạt động nghề nghiệp bình thường.

6. CHĂM SÓC BỆNH NHÂN

Ngay khi phát hiện trẻ bị bệnh cần phải hướng dẫn cho gia đình:

Chọn đồ chơi cho trẻ phải chú ý tránh các loại có thể gây thương tích. Cần dặn anh chị em và bạn bè của trẻ về việc luôn chú ý giữ gìn tránh gây chảy máu cho trẻ. Có thể thiết kế quần áo có đệm ở các vị trí dễ bị va chạm.

Tiêm phòng cần tiêm dưới da, không tiêm bắp và thông báo cho nhân viên y tế để lưu ý tránh gây chảy máu khi tiêm.

Tiêm phòng vacin viêm gan.

Chăm sóc răng miệng tốt, lưu ý khi trẻ thay răng, tránh các can thiệp, giữ răng miệng sạch, nên chọn một bác sĩ chuyên khoa răng để giải quyết các vấn đề răng miệng của bệnh nhân..

Nên tham gia tập luyện thường xuyên, chọn môn không đối kháng như tập bơi, đi bộ...

Chọn nghề nghiệp phù hợp không có nguy cơ gây thương tích và ở vùng có sẵn các chế phẩm điều trị.

Đối với bệnh nhân chưa có các di chứng: cần tạo điều kiện sống làm việc thích hợp, tránh các chấn thương. Đồng thời bệnh nhân định kỳ đến bệnh viện kiểm tra, tư vấn, và điều trị dự phòng.

Đối với bệnh nhân có di chứng: biến dạng khớp, cứng khớp: cần phối hợp điều trị dự phòng và tập luyện, thích nghi, tránh teo cơ.

7. CÁC DI CHỨNG, BIẾN CHỨNG

- Chảy máu khớp nhiều lần nên biến dạng khớp, cứng khớp, teo cơ.
- Tai biến khi can thiệp phẫu thuật
- Các biến chứng do truyền máu và chế phẩm nhiều lần:
 - + Bệnh do virus
 - + Xuất hiện kháng thể kháng VIII (Trường hợp này cần truyền khối lượng VIII lớn).

8. MỘT SỐ VẤN ĐỀ MỚI

- Bất thường gen: hiện nay người ta biết nguyên nhân bệnh hemophilia là do các bất thường gen trên nhiễm sắc thể X. Có các bất thường như mất đoạn gen, đảo đoạn gen làm không tổng hợp được yếu tố VIII.

Cũng có thể bất thường do thay thế base nitơ ở bộ ba mã hóa trên ADN tạo nên các bộ ba kết thúc sớm hơn bình thường nên yếu tố VIII được tổng hợp không có chức năng hoàn chỉnh.

Mỗi vùng địa lý, dân tộc có một số đặc điểm bất thường gen, do vậy có thể xác định loại bất thường hay gặp để giúp phát hiện người phụ nữ mang gen bệnh, góp phần chẩn đoán sớm, chẩn đoán trước khi sinh.

Ngoài việc xác định trực tiếp tổn thương gen (gen bệnh), người ta cũng phát hiện nhiều biến đổi đặc trưng của gen yếu tố VIII.

Những biến đổi này có thể được dùng để phát hiện người mang gen bệnh trong gia đình bệnh nhân hemophilia.

- Yếu tố VIII tái tổ hợp: an toàn, tiện dùng tuy nhiên hiện nay giá thành còn đắt.
- Điều trị gen: đang nghiên cứu để có thể đưa gen VIII vào tế bào người bệnh hemophilia A.

9. XÁC ĐỊNH NGƯỜI MẸ MANG GEN BỆNH

Như đã trình bày ở trên, người mẹ mang gen bệnh không biểu hiện bệnh nhưng có thể truyền bệnh cho con trai. Việc xác định người mẹ mang gen bệnh vì

thế hết sức quan trọng nhằm giúp thầy thuốc có lời khuyên di truyền cho những cặp vợ chồng khi trong gia đình có người bị hemophilia.

Việc xác định bằng xét nghiệm định lượng yếu tố VIII, IX ở người mang gen chưa thật chính xác. Xác định bằng phân tích gen (sinh học phân tử) cũng còn gặp khó khăn. Tuy nhiên, một số trường hợp các dấu hiệu tiền sử có giá trị trong việc xác định người phụ nữ mang gen.

9.1. Những người phụ nữ được coi là chắc chắn mang gen hemophilia

- Là con của người đàn ông bị hemophilia.
- Sinh ra hai con trai (hoặc hơn) bị bệnh hemophilia.
- Sinh ra 1 con bị hemophilia và có anh trai, hay cậu hay một người đàn ông trong huyết thống bị hemophilia.

9.2. Những người phụ nữ được coi là có thể mang gen hemophilia

- Có quan hệ huyết thống phía mẹ với người bị hemophilia nhưng không có con trai bị bệnh.
- Có 1 con trai bị hemophilia và trong gia đình không có người nào khác bị bệnh hemophilia.

Với những trường hợp này có thể thực hiện định lượng yếu tố VIII hay IX. Nồng độ yếu tố thường giảm ở người mang gen bệnh. Tuy nhiên nồng độ bình thường cũng chưa loại trừ được, lúc này cần xét nghiệm tìm gen bệnh.

10. MỘT SỐ ĐIỂM LƯU Ý

- Bệnh nhân nam, có tiền sử chảy máu lâu cầm và / hoặc đau cơ (chảy máu) đau khớp, tụ máu, phải lưu ý đến hemophilia.
- Xét nghiệm: thời gian máu đông nhiều khi không kéo dài, phải sử dụng các xét nghiệm: thời gian Howell, APTT, định lượng yếu tố (nếu có thể).
- Tư vấn về bệnh và chăm sóc cho bệnh nhân và gia đình. Đẩy mạnh chăm sóc tại nhà.

Phần IV

AN TOÀN TRUYỀN MÁU

HỆ NHÓM MÁU ABO, Rh, CÁC HỆ KHÁC VÀ AN TOÀN TRUYỀN MÁU

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ NHÓM MÁU

Trên màng tế bào thân của cơ thể người có những protein đặc trưng và những protein này có đặc tính kháng nguyên (kích thích các cơ thể thiếu nó tạo nên kháng thể). Trên màng hồng cầu có những kháng nguyên hồng cầu, trên màng bạch cầu, tiểu cầu có những kháng nguyên bạch cầu và tiểu cầu.

1.1. Cơ sở di truyền của nhóm máu

Các kháng nguyên nhóm máu là các sản phẩm protein trên màng hồng cầu, mà quá trình tổng hợp những protein này được mã hoá bởi các gen nằm trên nhiễm sắc thể, các gen tập hợp thành hệ thống. Sự phối hợp giữa các gen của một hay nhiều hệ thống (kiểu gen) sẽ tạo ra những tính trạng (kiểu hình) đó là nhóm máu. Ví dụ người nhóm máu AB là do có cả gen A và gen B trong hệ nhóm máu ABO; người nhóm máu Le (a-b+) là người đồng thời có gen Le của hệ Le le và gen Se của hệ Se se.

- *Một số khái niệm*

- Alen: là một dạng trong những dạng có thể của một hệ thống gen. Mỗi vị trí đặc thù trên nhiễm sắc thể (NST) gọi là locus chỉ có một alen. Ví dụ locus (vị trí gen) của hệ ABO nằm ở NST số 9 và ở đó chỉ một trong ba gen: A hoặc B hoặc O (A là alen của B và O, A và B là alen của O).

Các alen chiếm các locus hoàn toàn giống nhau trên 2 NST tương đồng và khi phân bào giảm nhiễm chúng phân ly độc lập với nhau.

- Kiểu gen: là toàn bộ thông tin di truyền cho một hệ nhóm máu của một cá thể, nói lên sự có mặt của các alen của hệ thống đó.

Muốn xác định kiểu gen người ta thường suy diễn từ kiểu hình của cá thể phối hợp với nghiên cứu phả hệ. Ngày nay có thể sử dụng kỹ thuật sinh học phân tử để xác định kiểu gen.

- Kiểu hình: là tính trạng được thể hiện.
- Nhóm liên kết: là tập trung các gen ở trên cùng một NST; thường cùng đi với nhau qua phân bào giảm nhiễm.

1.2. Kháng nguyên nhóm máu

Là các kháng nguyên có mặt trên màng hồng cầu, có sự khác nhau giữa cá thể này và cá thể khác và được tập hợp thành từng hệ thống ứng với các đơn vị di truyền khác nhau. Các đơn vị di truyền này truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác theo quy luật Mendel.

Một điều lưu ý là nhiều hệ thống di truyền độc lập nhưng có thể hoạt động liên quan để tạo ra các tính trạng nhóm máu như hệ ABO và Lewis.

Các kháng nguyên nhóm máu có khả năng kích thích sinh kháng thể và có một số đặc điểm.

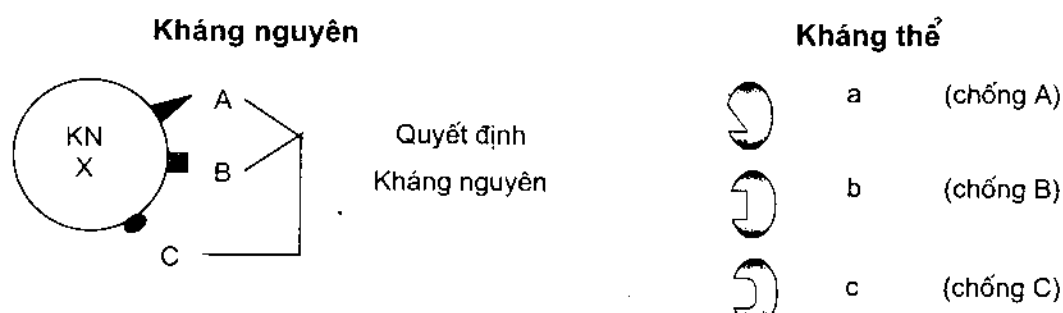
1.2.1. Kháng nguyên hút và kháng nguyên bị che lấp

Một số kháng nguyên không do tế bào sản xuất ra mà được hút lên màng tế bào từ môi trường trong cơ thể (huyết tương) ví dụ kháng nguyên hệ Lewis.

Một số kháng nguyên khác bị che lấp và phải dùng biện pháp xử lý với men tiêu protein mới có thể phát hiện được bằng kháng thể tương ứng.

1.2.2. Kháng nguyên bộ phận và kháng nguyên phối hợp

- Một phân tử kháng nguyên có thể có nhiều vị trí gọi là quyết định kháng nguyên, mỗi quyết định kháng nguyên sẽ kích thích cơ thể tạo ra một loại kháng thể tương ứng ví dụ kháng nguyên X vào cơ thể sẽ kích thích cơ thể sinh ra kháng thể chống A, chống B, chống C (hình 4.1)



Hình 4.1. Các kháng thể a, b, c chống lại các kháng nguyên X

- Hai kháng nguyên với hai kháng thể đặc hiệu khác nhau nhưng trong không gian khi hai kháng nguyên này kết hợp với nhau có thể tạo ra một cấu trúc mới và được xác định bằng một kháng thể thứ ba gọi là kháng nguyên phối hợp.

1.2.3. Phản ứng chéo

Nếu hai kháng nguyên khác nhau nhưng có một hoặc nhiều quyết định kháng nguyên giống nhau có thể có sự phản ứng chéo giữa kháng thể của kháng nguyên này chống kháng nguyên kia.

1.2.4. Kháng nguyên phổ biến

Một số kháng nguyên trên hồng cầu người nhưng cũng rất phổ cập trong tự nhiên.

1.3. Kháng thể nhóm máu (hồng cầu)

Kháng thể xuất hiện sau miễn dịch khác nhóm, phần lớn là IgG hay IgM. Đặc biệt có kháng thể hồng cầu xuất hiện thường xuyên và tồn tại đều đặn mà không qua một sự miễn dịch cụ thể nào gọi là kháng thể tự nhiên.

1.3.1. Kháng thể tự nhiên

Là những globulin miễn dịch mà nguồn gốc đang được tranh cãi, chúng xuất hiện từ lúc trẻ mới ra đời, không qua một sự kích thích cụ thể. Có thể do những kháng nguyên này rất phổ biến trong thiên nhiên nhất là vi khuẩn và đã kích thích hệ miễn dịch từ trước. Một số kháng thể tự nhiên và đều đặn (luôn luôn tồn tại trong cả cuộc sống), thường là IgM như chống A, chống B, chống A + B là kháng thể đủ, hoạt động tốt ở nhiệt độ lạnh 4°C trong môi trường nước muối.

1.3.2. Kháng thể miễn dịch

Xuất hiện sau một kích thích miễn dịch. Có thai nhiều lần và truyền máu là những nguyên nhân gây ra kháng thể miễn dịch như kháng thể chống Rh, chống Kel, chống Duffy...

Những kháng thể này thường là IgG, hoạt động ở nhiệt độ 37°C và không gây ngưng kết, muốn phát hiện được phải sử dụng một số phương pháp.

Khả năng tạo kháng thể không giống nhau từ cá thể này sang cá thể khác, một số có khả năng miễn dịch nhiều hơn, một số cá thể khác hình như được bảo vệ, ít có phản ứng miễn dịch, cơ chế của hiện tượng này chưa rõ.

2. PHẢN ỨNG KHÁNG NGUYÊN - KHÁNG THỂ NHÓM MÁU

2.1. Trong cơ thể

Kháng thể gắn lên kháng nguyên trên hồng cầu ở trong cơ thể có thể dẫn đến:

- Làm ngưng kết hồng cầu, phá vỡ hồng cầu trong lòng mạch sau vài phút.
- Cố định lên hồng cầu và kéo theo kết hợp bổ thể, làm tan hồng cầu
- Cố định lên hồng cầu, làm thay đổi màng hồng cầu, sau đó các hồng cầu này bị các tế bào thực bào ở hệ liên võng tiêu diệt (ở lách, gan). Nghiên cứu đời sống của hồng cầu truyền vào có thể biết được có kháng thể chống lại hồng cầu đó ở người nhận hay không.

2.2. Trong ống nghiệm

2.2.1. Phản ứng tan hồng cầu: với sự có mặt của bổ thể

2.2.2. Phản ứng ngưng kết

a. Cơ chế của hiện tượng ngưng kết

Bình thường khi treo trong nước muối đẳng trương, các hồng cầu mang điện tích âm “đẩy nhau”. Khoảng cách giữa các hồng cầu là lớn. Khi có mặt kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên trên màng hồng cầu thì kháng thể sẽ nối với kháng nguyên bằng luật tác động khối và làm hồng cầu ngưng kết.

Các giả thuyết của cơ chế ngưng kết: Lý thuyết Border: màng hồng cầu có điện tích âm; nên sẽ kéo các ion (+) vào xung quanh tạo đám mây điện tích (+), hiệu số điện thế giữa “đám mây” này với dung dịch là hiệu số điện thế zeta. Hiệu số này càng cao, hồng cầu càng xa nhau, khi giảm hiệu số zeta sẽ làm hồng cầu ngưng kết: nếu kháng thể là IgM sẽ làm giảm hiệu số zeta nhiều, đủ làm hồng cầu ngưng kết. Kháng thể IgG thường chưa đủ khả năng giảm “zeta” nhiều nên hồng cầu chưa ngưng kết mà phải dùng một số phương pháp xử lý.

b. Ngưng kết do nguồn gốc miễn dịch: sự kết hợp giữa kháng nguyên - kháng thể, sau đó tạo nên những cụm ngưng kết trong điều kiện thích hợp.

c. Ngưng kết không do miễn dịch: có một số chất có thể tạo nên sự ngưng kết không đặc hiệu với mọi hồng cầu đó là: các chất tẩy, các cation kim loại, các chất có điện tích hay trợ như polybren, những chất có nguồn gốc thực vật như concanavalin A, các lectin.

d. Các yếu tố ảnh hưởng đến ngưng kết

Phản ứng giữa kháng nguyên hồng cầu và kháng thể có thể ngưng kết được hay không, tốc độ và cường độ ngưng kết phụ thuộc vào:

• *Đặc điểm kháng thể*

– Bản chất kháng thể (kháng thể ngưng kết và kháng thể không ngưng kết): Kháng thể ngưng kết là kháng thể có khả năng làm ngưng kết hồng cầu ở môi trường nước muối 0,9%, ngược lại những kháng thể không làm ngưng kết hồng cầu ở môi trường nước muối gọi là kháng thể không ngưng kết. Nói chung kháng thể tự nhiên, đều đặn thường là IgM và là kháng thể ngưng kết. Các kháng thể miễn dịch IgG thường không gây ngưng kết mà phải sử dụng các biện pháp khác.

– Nồng độ kháng thể: đánh giá một kháng thể cần dựa vào tính đặc hiệu với kháng nguyên, hiệu giá và ái lực. Nồng độ kháng thể và bản chất kháng thể liên quan đến ngưng kết: Người ta thấy chỉ cần 25 phân tử kháng thể loại IgM gắn lên kháng nguyên trên hồng cầu có thể gây ngưng kết, trong khi đó phải cần tới 200.000 phân tử IgG mới gây được ngưng kết. Tuy nhiên, một số kháng thể nếu nồng độ quá cao có thể ức chế ngưng kết, tạo hiện tượng khu vực, muốn phát hiện cần pha loãng ở các mức khác nhau.

- *Kháng nguyên*

Số vị trí kháng nguyên trên một hồng cầu ảnh hưởng đến ngưng kết nếu số vị trí kháng nguyên (các quyết định kháng nguyên - nơi kháng thể gắn vào) trên hồng cầu quá thấp (dưới 200.000 trên mỗi hồng cầu) thì hiện tượng ngưng kết khó xảy ra. Ngoài ra đặc điểm của kháng nguyên cũng có vai trò tạo ra ngưng kết (kháng nguyên được bộ lộ dễ tạo ngưng kết, một số kháng nguyên bị che lấp phải nhờ đến các biện pháp như dùng men để tạo ngưng kết).

Tỷ lệ kháng nguyên trong phản ứng cũng quan trọng và cần tương ứng với kháng thể. Thường khi định nhóm máu ABO người ta dùng hồng cầu pha trong nước muối 2% (để xét nghiệm trong ống nghiệm), và 5% (để xét nghiệm trên phiến đá).

- *Các yếu tố ảnh hưởng khác*

- pH: pH từ 6,9 - 7,2 là tốt nhất cho phản ứng ngưng kết; nhưng thay đổi trong khoảng 6-8 thường ít ảnh hưởng. Một số kháng thể lạnh như kháng thể chống M (hệ MN) thường yêu cầu môi trường acid để hoạt động.

- Nhiệt độ: mỗi loại kháng thể hoạt động tốt ở một nhiệt độ thích hợp, thường có 3 loại nhiệt độ:

- + Ở 4°C: thích hợp cho kháng thể lạnh (phần lớn IgM) thường thuộc các hệ I, H, ABO, Lewis, MN, P.

- + Ở 22°C: kháng thể lạnh hoạt động tốt ở 4°C song 22°C vẫn cho phản ứng.

- + Ở 37°C: thích hợp cho kháng thể nóng, thường là IgG, thuộc các hệ Rhesus, Kell, Kidd, Duffy.

- Lực ion của môi trường: nếu lực ion môi trường tăng sẽ tạo điều kiện ngưng kết (làm giảm điện thế zeta).

- Ủ: bình thường trong định nhóm ABO với phương pháp dùng huyết thanh mẫu, thường thấy ngưng kết nhanh. Nhưng đối với những kháng nguyên yếu và kháng thể không bình thường người ta thấy tình trạng cân bằng của phản ứng đạt được sau 15 - 60 phút ở nhiệt độ thích hợp.

- Lắc và li tâm: Phản ứng trong ống nghiệm thường nên li tâm 10-30 giây với tốc độ 1000 vòng/ phút sau đó lắc nhẹ, trộn đều.

- Sự có mặt của men và đại phân tử:

Men tiêu protein (papain, trypsin) phân giải một số protein trên màng hồng cầu làm bộc lộ các quyết định kháng nguyên bình thường vẫn bị che lấp, nên giúp nhiều kháng thể kết hợp tạo hiện tượng ngưng kết.

Trong môi trường đại phân tử, các chất đại phân tử làm thành yếu tố cách điện, làm tăng hằng số điện môi, nên giảm điện thế zeta do đó dễ ngưng kết.

2.2.3. Phản ứng ngưng kết nhân tạo

Nhiều khi kháng thể cố định lên hồng cầu song không làm ngưng kết hồng cầu được mà phải dùng các biện pháp nhân tạo để giúp hồng cầu ngưng kết, nhằm phát hiện sự có mặt của kháng thể.

a. *Phản ứng Coombs, Mourant, Race*: còn gọi là nghiệm pháp anti gamma globulin.

Dùng một kháng thể đặc hiệu chống gamma globulin người để làm ngưng kết các hồng cầu đã gắn kháng thể trên bề mặt. Các kháng thể đơn giá (có một vị trí kết hợp kháng nguyên) cố định lên các kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu nhưng chưa đủ khả năng làm ngưng kết hồng cầu. Những kháng thể này trở thành kháng nguyên trong phản ứng Coombs.

Có hai loại phản ứng Coombs:

- Phản ứng Coombs trực tiếp để phát hiện kháng thể trên hồng cầu
- Phản ứng Coombs gián tiếp phát hiện kháng thể còn tự do trong huyết thanh.

b. *Phản ứng sử dụng men tiêu protein*: (trypsin, bromelin, papain)

Hồng cầu được xử lý men sẽ giảm điện lượng cho nên điện thế zeta giảm do đó dễ ngưng kết với những kháng thể không làm ngưng kết tự nhiên được. Đồng thời với một số kháng nguyên bị che lấp, men sẽ tạo điều kiện bộc lộ do đó có nhiều kháng thể kết hợp và xảy ra hiện tượng ngưng kết.

Cần lưu ý tôn trọng các điều kiện pH, nhiệt độ và thời gian xử lý men.

Xử lý men giúp phát hiện một số kháng thể của một số kháng nguyên như hệ Rh, P, Jk^a, S, Kell, I, Celano, Le^a, Le^b (kháng nguyên ẩn, kháng nguyên yếu).

c. *Phản ứng trong môi trường đại phân tử*

Một số đại phân tử khi cho vào môi trường sẽ làm tăng hằng số điện của môi trường nên giảm điện thế zeta cho nên kháng thể dễ làm ngưng kết hồng cầu. Albumin bò nồng độ 25% ở 37°C sẽ giúp phát hiện các kháng thể hệ Rh.

3. HỆ NHÓM MÁU ABO

3.1. Lịch sử phát hiện

Phát hiện ra hệ ABO là một cống hiến lớn cho ngành Huyết học và Truyền máu. Qua việc phân tích sự ngưng kết giữa hồng cầu của người này và huyết thanh người kia, năm 1900 Landsteiner nêu lên 3 nhóm hồng cầu, dựa vào sự có mặt của kháng nguyên trên hồng cầu.

- Nhóm A: trên hồng cầu có kháng nguyên A, bị ngưng kết bởi kháng thể chống A.

- Nhóm B: trên hồng cầu có kháng nguyên B, bị ngưng kết bởi kháng thể chống B.

- Nhóm O: trên hồng cầu không có kháng nguyên A, không có kháng nguyên B, không bị ngưng kết bởi kháng thể chống A và chống B.

Năm 1902 Decastello và Sturli phát hiện nhóm máu thứ tư - nhóm AB có cả kháng nguyên A và B trên hồng cầu và bị ngưng kết với cả chống A và chống B.

3.2. Đặc điểm bốn nhóm máu chính hệ ABO

Hệ nhóm ABO có đặc điểm là trong huyết thanh của một người có các kháng thể tự nhiên chống lại kháng nguyên vắng mặt trên hồng cầu của người đó; những kháng thể này tự nhiên đã có và có suốt đời.

– Người không có kháng nguyên A trên hồng cầu (nhóm B và nhóm O) sẽ có kháng thể chống A trong huyết thanh.

– Người không có kháng nguyên B trên hồng cầu (nhóm A và nhóm O) sẽ có kháng thể chống B trong huyết thanh.

– Người có cả kháng nguyên A và B (nhóm máu AB) sẽ không có kháng thể trong huyết thanh.

– Người không có kháng nguyên A, không có kháng nguyên B trên hồng cầu (nhóm O) thì trong huyết thanh có cả kháng thể chống A và chống B.

Có thể tóm tắt ở bảng sau (bảng 4.1).

Bảng 4.1. Đặc điểm các nhóm máu hệ ABO và tỷ lệ ở Việt Nam

Nhóm	Kháng nguyên trên hồng cầu	Kháng thể trong huyết thanh	Tỷ lệ ở Việt Nam
A	A	Chống B	21,2
B	B	Chống A	30,1
AB	A và B	Không	6,6
O	Không	Chống A và chống B	42,1

Do đặc điểm này, người ta có thể sử dụng hai phương pháp để định nhóm máu hệ ABO.

– Phương pháp xác định kháng nguyên bằng huyết thanh mẫu (phương pháp Beth-Vincent).

– Phương pháp xác định kháng thể trong huyết thanh bằng cách dùng hồng cầu mẫu (phương pháp Simonin).

3.3. Các kháng nguyên hệ ABO

Như phần trên, hệ thống ABO có hai kháng nguyên và sự có mặt của chúng ở trên màng hồng cầu quyết định tên nhóm máu. Nhưng kháng nguyên A và B cũng có một số biến tướng.

3.3.1. Các biến tướng của kháng nguyên A

a. *Nhóm A₁ và A₂*: Năm 1911, người ta xác định có hai kháng nguyên A là A₁ và A₂ ứng với hai alen khác nhau. Như vậy trong nhóm A thực ra có hai nhóm là A₁ và A₂ và nhóm AB cũng có hai loại là A₁B và A₂B.

Hồng cầu A_1 bị ngưng kết mạnh với kháng thể chống A trong huyết thanh người nhóm B hay O, ngoài ra cũng bị ngưng kết với chất chiết xuất từ đậu *Dolichos biflorus*.

Hồng cầu A_2 phản ứng kém hơn với kháng thể chống A trong huyết thanh người nhóm B và nhóm O. Chúng không bị ngưng kết với chất chiết xuất từ đậu *Dolichos biflorus* nhưng lại bị ngưng kết do kháng thể chống H.

Người nhóm máu A_2 và A_2B có thể có kháng thể chống A_1 tự nhiên song tỷ lệ thấp ($\approx 1\%$ với A_2 và 25% với A_2B) và hiệu giá thấp, nhưng khi nhận máu A_1 có thể tạo miễn dịch và gây tai biến nếu truyền tiếp máu A_1 lần sau.

b. Các kiểu hình A "yếu": Bên cạnh A_1 và A_2 người ta thấy một số người có hồng cầu thể hiện kháng nguyên A "yếu" vì ngưng kết yếu với kháng thể chống A.

A_3 : Tần suất thấp (0,06% ở châu Âu). Hồng cầu ngưng kết một phần với kháng thể chống A của người B và O. Trong huyết thanh ngoài kháng thể chống B còn có thể thấy kháng thể chống A_1 , trong chất tiết (nước bọt) cũng có kháng nguyên A.

A^* : Tần suất thấp. Hồng cầu phản ứng yếu hoặc không phản ứng với kháng thể chống A của người nhóm B, phản ứng rõ hơn với chống A của người O. Nghiệm pháp cố định và tách với chống A dương tính. Trong huyết thanh thường gặp kháng thể chống A_1 .

A^{end} : Hồng cầu ngưng kết chậm với chống A và thành đám nhỏ, nhiều hồng cầu tự do. Sự phân bố vị trí kháng nguyên trên hồng cầu không đều, từ 0 - 200.000; trong dịch tiết không có chất A.

A^m : Hồng cầu không bị ngưng kết bởi kháng thể chống A. Trong huyết thanh không có kháng thể chống A; số vị trí kháng nguyên A trên hồng cầu từ 200 - 1900. Phương pháp xác định duy nhất là sử dụng kỹ thuật cố định và tách với kháng thể chống A.

3.3.2. Các biến tương yếu của kháng nguyên B

- B_3 : Hồng cầu ngưng kết rất chậm với kháng thể chống B, trong 3 phút cho hình ảnh quân thể kép điển hình. Huyết thanh không có chống B. Trong nước bọt của người tiết có chất B.

- B^m : Nghiệm pháp cố định và tách với chống B dương tính rõ. Không có chống B trong huyết thanh. Có chất B và H trong dịch tiết.

- B^{el} : Nghiệm pháp cố định và tách với chống B dương tính vừa. Trong huyết thanh có thể có chống B yếu. Trong dịch tiết chỉ có chất H.

3.3.3. Kháng nguyên H và hệ Hh, kiểu hình Bombay

- Nhóm O được xác định là không có kháng nguyên A và B trên bề mặt hồng cầu. Nhưng trong thực tế có nhiều chất ở động vật và thực vật làm ngưng kết hồng cầu nhóm O, kháng nguyên gây ngưng kết là kháng nguyên H.

- Năm 1952, tại Bombay, Bhende phát hiện người có nhóm máu lạ là: hồng cầu không bị ngưng kết với các kháng thể chống A, B, H, trong huyết thanh có kháng thể chống A, B, H, làm ngưng kết hồng cầu tất cả các nhóm kể cả nhóm O.

- Đến nay, người ta biết rằng kháng nguyên H là tiền thân của kháng nguyên A và B. Kháng nguyên H không chỉ có mặt riêng ở nhóm O mà cả ở nhóm A, B, AB nhưng số vị trí kháng nguyên không đều và phụ thuộc vào kiểu hình ABO, nên hệ ABO còn gọi hệ ABH.

- Sự có mặt kháng nguyên H là do hệ thống gen Hh, đó là hệ thống độc lập với ABO, người nhóm Bombay là có kiểu gen hh. Người nhóm O có gen H nên có kháng nguyên H, nhưng không có gen A, gen B nên không chuyển chất H thành kháng nguyên A, kháng nguyên B được.

3.3.4. Sự phát triển và biến đổi kháng nguyên A,B,H trong cuộc sống

- Phát triển và phân bố

+ Kháng nguyên A, B, H có mặt ở phôi thai 37 ngày và thể hiện đầy đủ ở 3 tuổi.

+ Những kháng nguyên này gặp trong nhiều tổ chức của cơ thể và tự nhiên. Trừ các tế bào thần kinh, xương, võng mạc còn các tế bào khác: tiểu cầu, bạch cầu, biểu bì... tuyến tiêu hoá đều mang kháng nguyên A, B, H ứng với hồng cầu.

- Biến đổi trong cuộc sống:

Tính chất kháng nguyên là ổn định. Tuy nhiên người ta thấy kháng nguyên A yếu đi ở những người già. Trong một số trường hợp bệnh lý như một số lơ xê mi cấp, thiếu máu không phục hồi, u lympho thì có hiện tượng hồng cầu A mất tính ngưng kết với kháng thể chống A của người nhóm B và O, tuy nhiên nghiệm pháp cố định và tách vẫn dương tính.

Trường hợp bệnh lơ xê mi có biến động kháng nguyên thì khi lui bệnh sẽ kém phục hồi tính kháng nguyên, khi tái phát kháng nguyên lại biến động. Điều này chưa giải thích được vì: không phải tất cả lơ xê mi đều có biến động kháng nguyên A,B,H và các hệ thống khác không bị ảnh hưởng.

- Những kháng nguyên B thu hoạch được: người ta thấy một số trường hợp có hiện tượng "nhiễm" kháng nguyên B, thường gặp ở bệnh nhân bị ung thư đại tràng, trực tràng, cổ tử cung, tiền liệt tuyến, viêm đường ruột hoại tử, những bệnh có vi khuẩn đặc biệt là Escherichia Coli 0-86 phát triển.

Người ta cho rằng vi khuẩn sinh ra men khử N. acetyl tác động lên kháng nguyên A làm mất gốc N-acetyl và kháng nguyên A này trở nên nhạy cảm với kháng thể chống B.

- Các vị trí kháng nguyên trên hồng cầu:

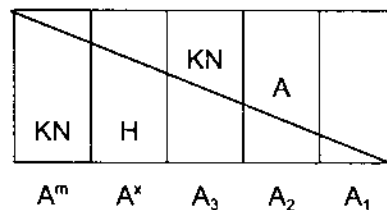
Người ta thấy tùy theo các nhóm máu, tùy tuổi mà số lượng các vị trí kháng nguyên trên hồng cầu có khác nhau. Theo nghiên cứu của Economidou năm 1967 thì:

+ Với kháng nguyên A:

. Hồng cầu người lớn nhóm A, có từ 810.000 - 1.170.000 vị trí kháng nguyên A.

. Hồng cầu A₁ trẻ sơ sinh: 250.000 - 370.000 vị trí.

- . Hồng cầu A_2 người lớn: 240.000 - 290.000 vị trí.
 - . Hồng cầu A_1 cuống rau: 140.000 vị trí.
 - . Hồng cầu A_1B người lớn: 460.000 - 850.000 vị trí.
 - . Hồng cầu A_1B cuống rau: 220.000 vị trí.
 - . Hồng cầu A_2B trẻ sơ sinh: 120.000 vị trí.
- + Với kháng nguyên B
- . Hồng cầu người lớn nhóm B có 610.000 - 830.000 vị trí kháng nguyên B.
 - . Hồng cầu người lớn nhóm A_1B có 310.000 - 560.000 vị trí kháng nguyên B.
- + Với kháng nguyên H: Vị trí kháng nguyên H nhiều nhất ở nhóm O, giảm hơn ở các nhóm A biến tướng và ít ở hồng cầu A_1 , A_1B , B (có thể biểu thị tỷ lệ các kháng nguyên trên hồng cầu ở các dưới nhóm A theo hình 4.2).



Hình 4.2. Sơ đồ thể hiện tỷ lệ kháng nguyên A và H trên các hồng cầu

3.3.5. Kháng nguyên hoà tan trong nước

- Người ta thấy khoảng 80% người có các chất kháng nguyên hoà tan trong nước bọt tương ứng với kháng nguyên hệ ABH trên màng hồng cầu: (kháng nguyên A và H ở người nhóm A; kháng nguyên B và H ở người nhóm B; kháng nguyên A, B và H ở người nhóm AB, kháng nguyên H ở người nhóm O). Các kháng nguyên này bị hút bởi các kháng thể tương ứng.

Kháng nguyên hoà tan này còn phát hiện được ở huyết tương, huyết thanh, tinh dịch, nước tiểu và các dịch tiết đặc biệt là sữa. Người ta chứng minh tế bào niêm mạc tổng hợp và tiết ra các chất kháng nguyên này. Những người có chất kháng nguyên hoà tan trong dịch tiết gọi là những người tiết. Khoảng 20% người còn lại không có các chất kháng nguyên tương ứng trên hồng cầu ở trong dịch tiết gọi là người không tiết.

3.4. Kháng thể hệ ABO

3.4.1. Kháng thể tự nhiên

Do đặc điểm của hệ nhóm máu ABO là trong huyết thanh có mặt các kháng thể tương ứng với các kháng nguyên vắng mặt trên hồng cầu, cho nên có:

Kháng thể chống A ở người nhóm B

Kháng thể chống B ở người nhóm A

Kháng thể chống A và chống B ở người nhóm O.

Kháng thể chống A, chống B, chống H ở người nhóm Bombay.

Ngoài ra còn có chống A₁ ở người A₂ (≈ 1%) và A₂B (≈ 25%). Đó là các kháng thể tự nhiên tức là khi sinh ra đã có, có đặc điểm là các IgM không qua được màng rau, thường gây ngưng kết và không làm vỡ hồng cầu nếu hồng cầu được pha loãng, nhiệt độ thích hợp cho hoạt động là 4°C, bị trung hoà khi đun nóng 70°C, bị hút bởi các chất A, B hoà tan. Hiệu giá kháng thể chống A và B ở người nhóm O thường cao hơn hiệu giá chống A ở người nhóm B hoặc chống B ở người nhóm A. Ngoài huyết thanh ra, kháng thể còn có mặt ở sữa, nước báng, nước bọt, nước mắt.

Quá trình xuất hiện và tiến triển:

Các kháng thể chống A, chống B là tự nhiên tức là không qua một sự miễn dịch cụ thể nào. Người ta cho rằng trong thiên nhiên có nhiều chất có "tính đặc hiệu" A, B, H (màng hồng cầu, màng vi khuẩn, thức ăn...) và xâm nhập vào cơ thể từ những ngày đầu của bào thai khiến cơ thể tạo kháng thể tương ứng.

Kháng thể tự nhiên xuất hiện sau khi sinh và tăng dần hiệu giá, đạt cực đại vào 5-10 tuổi, ổn định và đến tuổi già thì giảm dần.

3.4.2. Kháng thể miễn dịch

a. *Điều kiện xuất hiện*: kháng thể miễn dịch xuất hiện do một sự kích thích miễn dịch; các điều kiện kích thích miễn dịch:

- Miễn dịch đồng loài: xuất hiện do bất đồng nhóm máu giữa mẹ và con; hồng cầu con mang kháng nguyên mà người mẹ không có, khi chuyển dạ, một ít hồng cầu con sang máu mẹ gây đáp ứng miễn dịch ở mẹ.

Cũng có thể do truyền máu sai nhóm ví dụ truyền hồng cầu A, B hay AB cho người nhóm O. Kháng thể miễn dịch xuất hiện 8 - 15 ngày sau khi bị kích thích.

- Miễn dịch khác loài: khá phổ biến như đã nêu trên, khi tiếp xúc với các sinh phẩm nguồn gốc động vật, các chất chiết từ dạ dày lợn, các huyết thanh (kháng bạch hầu, uốn ván) từ ngựa (giàu chất A) cơ thể sẽ sinh kháng thể miễn dịch.

Các kháng thể miễn dịch (nhất là chống A) thường gặp ở người nhóm O, những người này có hiệu giá kháng thể cao hơn nhiều nên nếu không cẩn thận phát hiện mà truyền cho người nhóm A sẽ gây nguy hiểm. Những người nhóm O đó gọi là người cho nguy hiểm, không thể là người cho máu phổ thông.

b. *Tính chất của kháng thể miễn dịch chống A và chống B*

- Bản chất là IgG, qua được hàng rào rau thai.
- Có thể kết hợp bổ thể và gây tan máu.
- Hoạt động tốt ở 37°C, không bị huỷ ở 70°C, khó bị trung hoà bởi các chất kháng nguyên hoà tan.

Có thể tóm tắt đặc điểm kháng thể tự nhiên và miễn dịch theo bảng 4.2

Bảng 4.2. So sánh đặc điểm kháng thể tự nhiên và kháng thể miễn dịch chống A và chống B

Đặc điểm	KT tự nhiên	KT miễn dịch
Bản chất hoá học	IgM	IgG
Qua màng rau thai	Không	Qua được
Điều kiện 4°C	Hoạt động (+)	(-)
Phản ứng ở 37°C	+	+++
Phản ứng ở môi trường albumin	+	++
Phản ứng ở môi trường muối 22°C	++	++
Bị ức chế bởi chất KN hoà tan	Có	Không
Thời gian tồn tại	Suốt đời	Nếu không bị tái tiếp xúc miễn dịch sẽ giảm
Bị bất hoạt do 2 ME (2.Mecapto-Ethanol)	+	-

3.4.3. Những chất giống kháng thể

Những protein cấu trúc đơn giản của thực vật có khả năng làm ngưng kết hồng cầu gọi là các lectin:

- Chất chống A₁ từ đậu *Dolichos biflorus*: làm ngưng kết rất mạnh hồng cầu A₁ và A₁B, ngưng kết rất yếu hồng cầu A₂ và không ngưng kết hồng cầu A₂B, không phản ứng với hồng cầu B và O.

- Chất chống H lấy từ cây *Ulex europoeus*, ngày nay lấy từ huyết thanh một loại lươn nước lợ, chất này gây ngưng kết rất mạnh hồng cầu O.

4. HỆ NHÓM MÁU Rh

4.1. Lịch sử phát hiện

Năm 1940, Landsteiner và Wiener đã tiêm máu của khỉ *Macacus Rhesus* cho thỏ và thu hoạch được kháng thể chống hồng cầu khỉ. Kháng thể này cũng phản ứng với hồng cầu của khoảng 80% người da trắng. Những người có phản ứng gọi là người nhóm Rh dương, những người không có phản ứng (không có kháng nguyên) gọi là người Rh âm.

Cũng năm 1940 Wiener và Peter thấy một số người Rh âm có sinh kháng thể chống Rh dương gây phản ứng truyền máu khi truyền cùng nhóm máu ABO

Sau này người ta thấy kháng thể chống hồng cầu người của thỏ khác với kháng thể chống Rh của người. Tuy nhiên người ta vẫn giữ tên kháng thể của người là kháng thể chống Rh.

4.2. Kháng nguyên Rh và các danh pháp

Năm 1943 người ta đã phát hiện bốn kháng thể chống lại bốn kháng nguyên thuộc hệ Rh, trong đó có hai kháng nguyên liên quan (vì một cá thể luôn có ít nhất một trong hai kháng nguyên này) được đặt tên là C và c còn hai kháng nguyên khác không liên quan, được đặt tên là D và E.

Năm 1945 Mourant phát hiện kháng thể chống e, e là kháng nguyên liên quan với E.

4.2.1. Danh pháp của Ficher – Race (DCE)

Ngay từ năm 1944 sau khi nghiên cứu 4 kháng nguyên, Ficher đã giả thiết hệ Rh do phức hợp 3 gen liên kết chặt chẽ với nhau trong đó mỗi gen có các alen. Đó là D và d là alen của nhau.

Alen của C là \bar{c}

Alen của E là e: Trình tự locus của hệ phức hợp gen này là DCE, các locus này nằm liền kề nhau, liên kết chặt chẽ và di truyền cùng với nhau. Ví dụ bố có phức hợp Dce thì con, cháu cũng có phức hợp này.

Sau phát hiện của Mourant thì giả thuyết này càng được ủng hộ, tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa tìm thấy kháng nguyên d và kháng thể chống d.

4.2.2. Danh pháp của Wiener

Wiener cho rằng hệ Rh là hệ có rất nhiều alen, mỗi alen lại cho một phức hợp các yếu tố kháng nguyên. Ví dụ alen Rh1 sẽ tạo ra kháng nguyên phức hợp là D,C,e.

Tuy gọi khác nhau nhưng có thể liên hệ giữa hai loại danh pháp (bảng 4.3)

Bảng 4.3. So sánh danh pháp Ficher – Race với danh pháp của Wiener

Gen (theo Wiener)	Phức hợp gen (Ficher)	Wiener	Ficher
Rh1	DCE	rh	d \bar{c} e
Rho	D \bar{c} e	rh'	dCe
Rh2	D \bar{c} E	rh''	d \bar{c} E
Rhz	DCE	rh ^y	dCE

4.2.3. Các kháng nguyên Rh và ý nghĩa trong y học

a. Kháng nguyên chính

Như đã trình bày ở trên, ta có 5 kháng nguyên chính của hệ Rh đó là kháng nguyên D, kháng nguyên C và \bar{c} , kháng nguyên E và e. Người có kháng nguyên D được gọi là người Rh (+), người không có kháng nguyên D được gọi là người Rh (-). Một người bình thường có thể có D hoặc không, có thể có E hoặc e hoặc cả hai, cũng có thể có C hoặc \bar{c} hoặc cả hai.

Khi người thiếu một kháng nguyên được nhận máu có kháng nguyên đó, thì có thể sẽ tạo miễn dịch và gây tai biến truyền máu lần sau. Trong số năm kháng nguyên trên thì kháng nguyên D có ý nghĩa nhất vì có khoảng 50% người Rh (-) nhận máu Rh (+) sẽ sinh kháng thể chống Rh. Kháng thể này thường là IgG nhưng có thể ngưng kết cả trong môi trường nước muối, phản ứng sinh kháng thể tăng lên nếu tiếp tục được tiếp xúc kháng nguyên D.

Kháng nguyên D còn có vai trò trong bệnh tan máu trẻ sơ sinh. Người mẹ Rh (-) mang thai Rh (+) có thể sinh kháng thể chống Rh do khi chuyển dạ có một ít hồng cầu máu con vào tuần hoàn mẹ kích thích tạo kháng thể và sẽ gây tan máu cho thai Rh (+) lần sau.

Các kháng nguyên khác cũng có cơ chế tương tự nhưng ý nghĩa lâm sàng ít hơn do kháng thể yếu hơn và ít xuất hiện.

b. Các kháng nguyên khác

Ngoài 5 kháng nguyên trên, đến nay người ta phát hiện rất nhiều kháng nguyên Rh.

- Kháng nguyên D^u và kháng nguyên D từng phần

Người ta thấy người D^u có kháng nguyên D nhưng hồng cầu không ngưng kết với tất cả chống D, trong huyết thanh có thể có kháng thể chống D. Hiện nay người ta biết D^u là một biến tướng yếu của D hay còn gọi là D không đầy đủ và có nhiều D^u với mức không đầy đủ khác nhau.

Về cơ chế di truyền người ta thấy D^u xuất hiện là do sự tương tác về di truyền ví dụ kiểu gen DCE/dCe có thể tạo D^u nhưng khi di truyền cho con DCE/Dce thì con không có D^u.

Trong thực hành truyền máu nếu người D^u cho máu thì coi là Rh (+), nếu người D^u nhận máu thì coi là Rh (-).

- Kháng nguyên D từng phần

Người ta cho rằng kháng nguyên D có nhiều phần, có người đủ các phần, có người thiếu một hoặc một số phần. Trong số những người thiếu có thể có người sẽ sinh kháng thể chống lại kháng nguyên D đầy đủ, vì vậy trong thực hành truyền máu coi D từng phần như D^u

- Kháng nguyên C^u, là sản phẩm của một biến tướng của alen C và \bar{c} . Khi mang thai con có C^u, người mẹ không có C^u có thể tạo kháng thể chống C^u và gây thiếu máu vàng da trẻ sơ sinh.

Ngoài ra còn các biến tướng khác của C, của E.

- Kháng nguyên phức hợp: người ta thấy khi hai gen gần nhau có thể liên kết tạo nên một kháng nguyên. Ví dụ người có kiểu gen Dce ngoài các kháng nguyên D,c,e còn có kháng nguyên f, kháng nguyên f chỉ có mặt khi 2 gen c và e đi với nhau.

Tương tự một số kháng nguyên phức hợp khác đã được phát hiện, như kháng nguyên G ở người có D và C.

4.3. Tần suất một số nhóm Rh

Theo các nghiên cứu thì ở châu Âu tần suất các tổ hợp thường gặp là Dce, dce, DcE, ở Trung Quốc thường gặp Dce, DcE, rồi mới đến dce, ở Việt Nam thường gặp các kiểu genotyp, DCCee rồi Dccee.

4.4. Kháng thể hệ Rh

– Kháng thể tự nhiên: rất hiếm gặp, người ta đã gặp một số người có kháng thể IgM chống E, hoạt động ở môi trường nước muối và nhiệt độ lạnh. Tỷ lệ kháng thể tự nhiên chống E là rất thấp.

Các kháng thể tự nhiên chống D là rất hiếm

– Kháng thể miễn dịch:

Hầu hết là IgG, ngoại trừ một tỷ lệ thấp kháng thể chống D miễn dịch là IgM.

Kháng thể chống D là thường gặp sau truyền máu Rh dương cho Rh âm hoặc người mẹ Rh âm có con Rh dương.

Người ta thấy những người Rh âm nhận máu Rh dương thì có 50% người sinh kháng thể chống D.

Như đã nói ở trên, phân lớn chống D là IgG, tuy nhiên có thể làm ngưng kết hồng cầu trong môi trường muối và gây tai biến truyền máu nặng.

Như vậy khi truyền máu cần định nhóm Rh và chỉ truyền Rh dương cho người Rh dương.

Các kháng thể khác như chống G, chống C là khá thường gặp, ở Việt Nam thường gặp chống C, do đó cần lưu ý khi truyền máu nhiều lần.

5. CÁC HỆ THỐNG NHÓM MÁU KHÁC

Ngoài hai hệ thống có vai trò rất quan trọng trong truyền máu là ABO và Rh, người ta còn phát hiện hàng chục hệ nhóm máu, mỗi hệ lại có rất nhiều kháng nguyên khác nhau. Cơ thể thiếu một kháng nguyên sẽ sinh kháng thể tương ứng nếu truyền máu có kháng nguyên đó và lần truyền máu nhắc lại sau sẽ gây phản ứng. Phát hiện các kháng thể này thường bằng nghiệm pháp Coombs hay thực hiện phản ứng trong môi trường albumin (keo). Sau đây chỉ nêu tên và kháng nguyên của một số hệ thống.

5.1. Hệ thống nhóm máu Kell

5.1.1. Kháng nguyên

Hệ thống Kell có rất nhiều kháng nguyên, những kháng nguyên này chỉ có mặt trên hồng cầu.

– Kháng nguyên K và k: K và k là hai kháng nguyên do hai alen K và k cùng trội thể hiện, tần suất gen k rất cao.

– Kháng nguyên Kp^a và Kp^b, Kp^c: là 3 kháng nguyên do các gen cùng ở một locus (các alen) trong đó Kp^b phổ biến nhất ($\approx 98\%$) ở người da trắng, và gần 100% người da đen, Kp^a chiếm khoảng 2% người da trắng, Kp^c vô cùng hiếm.

Các kháng nguyên Kp có liên quan đến thể hiện của gen k vì vậy người ta coi cùng hệ thống với Kell (K,k) (locus Kp gần với locus K,k).

Ngoài ra còn nhiều kháng nguyên khác như Js^a, Js^b, k^a... người ta cũng đã gặp những người phenotyp không (không có kháng nguyên hệ kell) tuy nhiên rất hiếm.

5.1.2. Kháng thể

- Kháng thể tự nhiên chống K, k đã được phát hiện tuy nhiên rất hiếm gặp
- Kháng thể miễn dịch chống K rất thường gặp (chỉ sau ABO và Rh).

Người ta thấy kháng thể miễn dịch chống K rất có ý nghĩa trong truyền máu vì phản ứng rất mạnh với hồng cầu có kháng nguyên K và gây tan máu. Ngoài ra kháng thể miễn dịch chống K còn là nguyên nhân gây tan máu trẻ sơ sinh do bất đồng mẹ con.

5.2. Hệ thống Lewis

5.2.1. Kháng nguyên

Các kháng nguyên hệ Lewis là Le^a và Le^b cũng như hoạt động của gen Le , le đã được nêu trong phần nhóm máu ABO

5.2.2. Kháng thể

Kháng thể chống Le^a và Le^b thường là kháng thể tự nhiên IgM, hoạt động ở 37° , thường phải dùng nghiệm pháp Coombs gián tiếp để phát hiện. Kháng thể chống Le^a chỉ xuất hiện ở người tiết ABH và không có Le^a , Le^b tức là người le (a-b-).

Kháng thể chống Le^b thường xuất hiện cùng chống H (gặp ở người nhóm máu A1).

Dù các kháng thể hệ Lewis là IgM, tự nhiên gắn bổ thể và gây tan máu nhưng thường hiệu giá thấp nên ít gây tai biến truyền máu, hơn nữa nếu truyền máu toàn phần có kháng nguyên Le^a hay Le^b lần đầu tiên cho người có kháng thể tự nhiên tương ứng thì kháng thể vốn đã ít sẽ bị kháng nguyên Lewis hòa tan trong huyết tương truyền vào trung hoà do đó hồng cầu không bị phá huỷ. Chính những hồng cầu có kháng nguyên Lewis này sẽ trở nên hồng cầu Le (a-b-) sau vài ngày. Điều này cũng giúp cho các hồng cầu truyền vào sẽ tồn tại dù sau đó kháng thể miễn dịch xuất hiện và tăng hiệu giá.

Tuy nhiên nếu truyền máu có kháng nguyên Lewis cho người đã có kháng thể miễn dịch (do truyền máu hoặc chữa đẻ) thì nguy cơ tai biến sẽ xảy ra.

5.3. Hệ thống P

Hệ thống nhóm máu P được Landsteiner và Levine mô tả từ 1927, nhưng là một hệ phức tạp nên ngày càng có các phát hiện bổ sung về bản chất, di truyền của kháng nguyên, đặc điểm kháng thể. Hệ nhóm P được đặc trưng bởi 3 kháng nguyên là P_1 , P, P^k

5.3.1. Kháng nguyên

Kháng nguyên P là phổ biến, chiếm gần 100% người da đen và da trắng, kháng nguyên P_1 có mặt trên hồng cầu ở 79% người da trắng, 94% người da đen; kháng nguyên P^k rất hiếm gặp

Dựa vào sự có mặt của các kháng nguyên P, P1 và P^k mà người ta chia ra năm nhóm sau:

Nhóm P1, có kháng nguyên P, P1

Nhóm P2, có kháng nguyên P

Nhóm P₁^k, có kháng nguyên P1, P^k

Nhóm P₂^k, có kháng nguyên P^k

Nhóm p không có kháng nguyên hệ P

Có thể tóm tắt theo bảng đặc điểm các nhóm máu hệ thống P như sau (bảng 4.4)

Bảng 4.4. Đặc điểm các hệ thống nhóm máu P

Nhóm máu	Kháng nguyên	Kháng thể	Tần suất	
			Da trắng	Da đen
P1	P1,P	Không	79%	94%
P2	P	Chống P1	21	6
P ₁ ^k	P1,p ^k	Chống P	Rất hiếm	
P ₂ ^k	P ^k	Chống P	Rất hiếm	
P	Không	Chống PP ₁ p ^k	Rất hiếm	

5.3.2. Kháng thể hệ thống P

Ngoài kháng thể chống P, chống P₁, chống P^k người ta còn gặp kháng thể chống P₁^k phản ứng với hồng cầu có ít nhất một trong các kháng nguyên P,P1,P^k, kháng thể này gặp ở tất cả những người nhóm P^k, thường là IgM.

Kháng thể chống P1 thường gặp ở người P2, là IgM hoạt động ở nhiệt độ lạnh.

Kháng thể chống P, có thể gặp ở người nhóm P^k mặc dù hiếm nhưng cũng có thể gây tan máu mạnh.

5.3.3. Ý nghĩa trong truyền máu

- Kháng thể chống P hiếm gặp nhưng cũng có thể gây tai biến truyền máu vì phản ứng mạnh

- Kháng thể chống P1 có thể gây phản ứng truyền máu nhất là khi gắn bổ thể. Tuy nhiên nhiều trường hợp truyền máu P1 dương cho bệnh nhân có kháng thể chống P1 lạnh vẫn không phản ứng

- Kháng thể chống P,P1,P^k hiếm gặp nhưng khi có mặt có thể gây tai biến truyền máu, cần phải hết sức chú ý, kháng thể này cũng có thể gây tan máu trẻ sơ sinh.

- Kháng thể chống P1 không gây tan máu trẻ sơ sinh do bất đồng mẹ con.

5.4. Hệ nhóm máu li

5.4.1. Kháng nguyên

Hệ nhóm máu li gồm hai kháng nguyên chính là I và i

Điểm đặc biệt của hệ thống li là sự thay đổi kháng nguyên trong quá trình phát triển cá thể. Lúc mới sinh, hồng cầu trẻ sơ sinh có kháng nguyên i, kháng nguyên i giảm dần và kháng nguyên I tăng dần để đến 18 tháng tuổi thì hồng cầu mang kháng nguyên I và kháng nguyên I tồn tại suốt đời.

Người nhóm i là người đến tuổi trưởng thành mà hồng cầu không có hoặc có rất ít kháng nguyên I. Tỷ lệ người nhóm i rất hiếm gặp.

Cho đến nay người ta đã gặp những người I-, i- gọi là người không có nhóm li.

5.4.2. Kháng thể

- Kháng thể chống I là IgM, gặp ở hầu hết người nhóm i, không có vai trò trong bệnh tan máu trẻ sơ sinh.

- Kháng thể tự miễn chống I là kháng thể phổ biến nhất gây ra thiếu máu tan máu tự miễn, là kháng thể kết hợp bổ thể. Kháng thể chống I thường tăng hiệu giá khi nhiễm trùng nhất là nhiễm phế cầu.

- Kháng thể chống i: thường là IgM, cũng có thể IgG, có thể gây tan máu trẻ sơ sinh.

5.5. hệ thống nhóm máu Duffy

5.5.1. Kháng nguyên

Hai kháng nguyên cơ bản của hệ thống Duffy là Fy^a và Fy^b. Đây là hai kháng nguyên do hai alen Fy^a và Fy^b đồng trội tạo nên, vì vậy có thể có các kiểu hình là Fy (a+,b-), Fy (a+b+) Fy (a-b+, Fy (a-b-).

Ngoài ra người ta còn thấy có các kháng nguyên Fy³, Fy⁴, Fy⁵, Fy⁶

Người ta cho rằng hai locus liên kế quy định các kháng nguyên hệ Duffy, một locus gồm các alen Fy^a, Fy^b, Fy^x, Fy trong đó alen Fy^b, Fy^x đều tạo kháng nguyên Fy^b, nhưng Fy^x tạo Fy^b yếu, gen Fy là gen câm. Một locus khác gồm các alen Fy³, Fy⁴, Fy⁵, Fy⁶. Người ta thấy có mối liên kết giữa hai locus ví dụ người Fy (a-b-) thường có Fy³, Fy⁴.

Tần suất các kháng nguyên Duffy liên quan tới chủng tộc: trong khi ở người da trắng rất hiếm Fy (a-b-) thì hầu hết người da đen là Fy (a-b-). Trên 80% người Việt Nam là Fy (a+b-).

5.5.2. Kháng thể

Kháng thể chống Fy^a và chống Fy^b là kháng thể miễn dịch thường là IgG, phát hiện bằng nghiệm pháp Coombs, kháng thể chống Fy^b xuất hiện ít hơn nhiều so với kháng thể chống Fy^a.

Kháng thể chống Fy^a và chống Fy^b có thể là nguyên nhân gây tai biến truyền máu và tan máu trẻ sơ sinh

5.6. Hệ thống nhóm máu Kidd

5.6.1. Kháng nguyên

Hệ thống nhóm máu Kidd gồm hai kháng nguyên chính là JK^a và JK^b do hai alen JK^a và JK^b đồng trội quyết định. Các kiểu hình có thể là: $JK(a+b-)$, $JK(a+b+)$, $JK(a-b+)$, $JK(a-b-)$, trong đó rất hiếm gặp $JK(a-b-)$.

Khả năng miễn dịch của JK^a và JK^b thấp, nhất là JK^b .

5.6.2. Kháng thể

Hầu hết là kháng thể miễn dịch và hết khi không còn kích thích kháng nguyên, phát hiện bằng nghiệm pháp Coombs gián tiếp, có thể là nguyên nhân gây tan máu trong truyền máu không phù hợp Kidd nhưng thường xảy ra muộn.

5.7. Các hệ nhóm máu khác

Nhiều hệ khác như: MNSs gồm các kháng nguyên M, N, S, s do các gen M, N, S, s đồng trội quy định, kháng thể này hiếm gặp.

Hệ Lutheran gồm nhiều kháng nguyên, trong đó chú ý kháng nguyên Lu^a và Lu^b có thể gây tan biến truyền máu dù rằng rất hiếm gặp.

Hệ Diego, Dombrock... và nhiều hệ khác, có vai trò ít hơn trong thực hành truyền máu.

CÁC BỆNH NHIỄM TRÙNG TRUYỀN QUA ĐƯỜNG TRUYỀN MÁU VÀ AN TOÀN TRUYỀN MÁU

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Máu rất quan trọng và cần thiết cho sự sống, nhờ có truyền máu mà nhiều người bệnh đã được cứu sống, hàng năm toàn thế giới (176 nước) có trên 100 triệu đơn vị máu được thu thập để truyền cho người bệnh, tuy nhiên con số này so với nhu cầu điều trị vẫn còn rất thiếu. Mỗi năm có khoảng 500.000 phụ nữ bị chết khi sinh con, hầu hết những phụ nữ này thuộc các nước đang phát triển và trong số các trường hợp trên có 25% người mẹ khi sinh con bị chết vì mất máu nặng. Máu cũng rất cần thiết để cấp cứu các trường hợp chấn thương, các tai nạn và các thảm họa do thiên tai và chiến tranh. Máu quan trọng như vậy nhưng truyền máu cũng có thể làm lây truyền một số bệnh từ người cho máu sang người bệnh nếu các nguyên tắc về an toàn truyền máu không được tôn trọng. Hiện nay, hàng năm trên toàn thế

giới vẫn còn khoảng 13 triệu đơn vị máu trên toàn thế giới được thu thập nhưng chưa được sàng lọc bất cứ một bệnh nhiễm trùng nào. Các bệnh nhiễm trùng này đã gây nên các hậu quả rất nghiêm trọng, đặc biệt có một số bệnh được gây ra bởi virus đã ảnh hưởng rất lớn tới sự sống của hàng triệu người, như đại dịch HIV/AIDS đã gây tử vong khoảng 2,5 triệu người/năm. Hiện nay người ta đã phát hiện có rất nhiều căn nguyên gây các bệnh nhiễm trùng truyền qua đường truyền máu như virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immuno deficiency virus), virus viêm gan B (hepatitis B virus), virus viêm gan C (hepatitis C virus), virus viêm gan D (hepatitis D virus), virus viêm gan G (hepatitis G virus), Cytomegalovirus (CMV), Epstein - Barr virus, virus gây ung thư tế bào lympho ở người (HTLV), Parvovirus, giang mai, sốt rét... Theo khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới thì sáu loại căn nguyên bắt buộc phải được sàng lọc cho người cho máu là: HIV, HBV, HCV, xoắn khuẩn giang mai, ký sinh trùng sốt rét và xoắn khuẩn Cuzi. Tại Việt Nam năm loại căn nguyên bắt buộc phải sàng lọc trước khi máu được truyền cho người bệnh là HIV, HBV, HCV, xoắn khuẩn giang mai và ký sinh trùng sốt rét.

2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM SINH HỌC CỦA HIV, HBV, HCV VÀ CÁC BIỆN PHÁP PHÒNG LÂY NHIỄM

2.1. Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)

2.1.1. Lịch sử phát hiện HIV

- Năm 1981, tại Los Angeles (Mỹ) nhà khoa học P. Carini đã phát hiện một số trường hợp đồng tính luyến ái nam bị viêm phổi rất nặng do *Pneumocystis Carinii*.

- Tháng 6 năm 1981, bác sĩ Michael Gotleb đã mô tả bệnh nhân đầu tiên bị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người tại Los Angeles.

- Tháng 6 năm 1982, tại Mỹ đã phát hiện ba bệnh nhân hemophilia bị AIDS, cả ba bệnh nhân này đều không có các yếu tố nguy cơ liên quan đến nghiện chích ma túy và đồng tính luyến ái nhưng đều có tiền sử truyền máu.

- Năm 1983, nhà bác học Luc Montagnier (Pháp) và cộng sự đã phát hiện và chứng minh HIV chính là căn nguyên gây hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải ở người.

- Tháng 3 năm 1995 thử nghiệm để phát hiện kháng thể HIV được đưa ra thị trường để sàng lọc cho người cho máu.

2.1.2. Cấu trúc và chu trình nhân lên của HIV

a. Cấu trúc của HIV

HIV thuộc nhóm Retroviridae, thuộc họ Lentivirus, có kích thước từ 100-120nm. Dưới kính hiển vi điện tử cấu trúc HIV gồm:

- Phần vỏ (envelope): được cấu tạo bởi lớp lipid kép và các glycoprotein màng gồm gp110, gp120, gp40, gp41.

- Phần nhân: bao gồm các protein là p24, p17, p18, p51, p56, các protein này tạo nên khung cấu trúc của virus.

- Các enzym của virus gồm:

+ Reverse transcriptase: làm nhiệm vụ gắn genome của virus vào DNA của tế bào vật chủ, sau đó được chuyển vào nhân tế bào để sao chép.

+ Protease: đóng vai trò quan trọng trong việc chọn lọc nucleotid để tạo dựng các protein chức năng cho virus, giúp virus hoàn thiện và thoát ra ngoài tế bào.

+ Integrase: cùng với reverse transcriptase làm nhiệm vụ gắn genome của virus vào DNA của tế bào vật chủ.

- Genome của HIV: là sợi RNA, gồm 10.000 nucleotid và có 9 gen, trong đó có 3 gen chủ yếu là gag, env, pol.

+ Gen gag: mã hoá cho việc tổng hợp protein nhân là p17, p24.

+ Gen env: mã hoá cho việc tổng hợp protein màng là gp120, gp41.

+ Gen pol: mã hoá cho việc tổng hợp 3 enzym là reverse transcriptase, protease và integrase.

Ngoài 3 gen chính, genome của virus còn 6 gen khác, các gen này mã hoá cho việc tổng hợp các protein điều hoà sự sao chép.

HIV có tỷ lệ biến dị khá lớn, trong quá trình sao chép nếu có sự thay đổi một vị trí nào đó của các nucleotid là có thể tạo ra một virus mới khác với virus nguyên bản. Các virus mới sẽ ẩn náu trong các tế bào của cơ thể và trở thành kháng thuốc. Tính biến dị cao của virus chính là nguyên nhân gây khó khăn cho điều trị và sản xuất vaccin phòng HIV.

Hai loại virus là HIV-1 và HIV-2 đã được phát hiện, cả HIV-1 và HIV-2 đều là căn nguyên gây bệnh AIDS, tuy nhiên HIV-2 thường khó được lan truyền hơn và khoảng thời gian kể từ lúc nhiễm đến lúc phát bệnh là lâu hơn đáng kể so với HIV-1. HIV-1 gặp trên khắp thế giới và được phát hiện năm 1983, HIV-2 gặp chủ yếu ở Tây và Đông Phi, Tây Ấn Độ và được phát hiện năm 1986.

b. Chu trình nhân lên của HIV trong tế bào lympho TCD4

Cũng như các virus khác HIV phải sống và phát triển nhờ năng lượng chuyển hoá của tế bào vật chủ mà chúng xâm nhập vào. Trong tế bào chủ chúng sẽ được sao chép và nhân lên với một số lượng lớn, các virus này được thoát ra khỏi tế bào và xâm nhập vào tế bào mới. Chu trình nhân lên của virus trong tế bào TCD4 như sau:

Virus hướng đến tế bào đích, gắn vào màng tế bào và hoà màng, virus tự do lọt vào tế bào chủ, genome của virus được gắn vào DNA của tế bào chủ – lúc này DNA tế bào chủ trở thành DNA nhiễm HIV (DNA-HIV), quá trình sao chép RNA, hoàn thiện virus, tạo vỏ và thoát ra ngoài tế bào chủ.

2.1.3. Diễn biến huyết thanh của nhiễm HIV/AIDS và các dấu ấn miễn dịch có giá trị để chẩn đoán

Sau khi nhiễm HIV, trước khi xuất hiện kháng nguyên và kháng thể của virus có một thời kỳ được gọi là giai đoạn cửa sổ của bệnh, giai đoạn này thường kéo dài từ 2-6 tuần. Thời kỳ này chỉ có những biểu hiện lâm sàng như nhiễm các virus khác (sốt, đau mình mẩy, phát ban, sưng hạch lympho). Hiện nay, bằng kỹ thuật thì trong giai đoạn này người ta có thể xác định được trực tiếp genome của virus trong huyết thanh (HIV - RNA) hoặc trong tế bào lympho (HIV-DNA) trong vòng từ 1-2 tuần sau khi nhiễm virus.

Tiếp theo thời kỳ cửa sổ là sự xuất hiện của kháng nguyên HIV p24. Thời gian xác định được kháng nguyên HIV p24 trong huyết thanh là rất ngắn, thường không quá 1-2 tuần.

Khoảng một tuần sau khi xuất hiện kháng nguyên, kháng thể HIV loại IgM được phát hiện. Để có thể phát hiện kháng thể HIV loại IgM trong huyết thanh của người bị nhiễm thường phải sau 35 ngày. Theo một số tác giả khác với những loại kit phát hiện HIV có độ nhạy và độ đặc hiệu cao như hiện nay thì chỉ cần 14 ngày.

Một tuần sau khi kháng thể HIV-IgM được phát hiện thì kháng thể HIV - IgG sẽ được xác định. Nồng độ kháng thể này sẽ được tăng dần trong máu và sẽ tồn tại trong nhiều năm.

2.1.4. Khả năng gây bệnh

Khi HIV xâm nhập vào cơ thể, nó tác động chủ yếu lên các tế bào của hệ miễn dịch và làm rối loạn trầm trọng chức năng của hệ thống miễn dịch do đó làm thay đổi chức năng của đại thực bào, gây rối loạn chức năng của lympho B, gây thay đổi số lượng và chức năng các dưới nhóm lympho, giảm chức năng và số lượng tế bào NK, gây giảm tế bào T độc, gây tổn thương các cơ quan tạo lympho. Với các tổn thương của các tế bào miễn dịch trên, đã tạo điều kiện thuận lợi cho các nhiễm trùng cơ hội và ung thư một số cơ quan như ung thư trực tràng, u lympho v.v... phát triển.

2.2. Virus viêm gan B (HBV)

2.2.1. Lịch sử nghiên cứu và phát hiện virus viêm gan B

- Năm 1885 Lurman đã thông báo 919 trường hợp viêm gan sau khi tiêm chủng vaccin đậu mùa.

- Năm 1963 Blumberg đưa ra nhận xét về bệnh viêm gan B có tính chất vùng địa lý. Đến năm 1967 ông đã thành công trong việc dùng kỹ thuật miễn dịch khuyếch tán trên gen thạch để phát hiện được kháng nguyên viêm gan B ký hiệu là kháng nguyên Au (Australia). Kháng nguyên này có tỷ lệ thấp ở châu Âu nhưng có tỷ lệ khá cao ở châu Phi và châu Á.

- Năm 1968 người ta đã chứng minh rằng kháng nguyên Au chính là kháng nguyên bề mặt của virus gây viêm gan B và được ký hiệu là HBsAg.

- Năm 1970 nhà bác học Dane và cộng sự đã phân lập được virus viêm gan B hoàn chỉnh gọi là thể Dane.

- Trong vòng 10 năm sau khi phát hiện ra HBsAg người ta đã lần lượt phát hiện thêm các kháng nguyên, kháng thể khác nhau của virus, kháng thể HBs có tác dụng bảo vệ phòng lây nhiễm HBV, sự phát hiện này đã mở đường cho việc sử dụng vaccin phòng viêm gan B.

2.2.2. Cấu trúc và chu kỳ nhân lên của HBV

a. Cấu trúc của HBV

Virus viêm gan B (còn được gọi là thể Dane) có đường kính khoảng 40-42nm thuộc nhóm virus có nhân DNA, thuộc họ Hepadnaviridae. Cấu trúc của virus gồm các thành phần cơ bản sau: vỏ (envelope), nhân (core), các kháng nguyên bề mặt, kháng nguyên nhân, sợi DNA và các enzym cần thiết.

Khi phân tích cấu trúc của virus ta có các thành phần sau:

- Phần vỏ (envelope): gồm hai lớp lipoprotein chứa 3 loại protein là:
 - + Protein nhỏ: gồm 226 acid amin, được mã hoá bởi gen S. Đây là protein chiếm tỷ lệ cao nhất, mang tính quyết định kháng nguyên bề mặt viêm gan B.
 - + Protein trung bình: gồm 281 acid amin, được mã hoá bởi các gen S₂-S. Protein này có tính miễn dịch cao, cảm thụ đặc biệt với albumin, có thể đó là thụ thể để virus tiếp cận và xâm nhập tế bào gan.
 - + Protein lớn: bao gồm 389-400 acid amin, được mã hoá bởi các tiền gen S₁+S₂, 1S. Protein này mang tính quyết định kháng nguyên bề mặt viêm gan B và đóng vai trò quan trọng trong việc liên kết và xâm nhập vào các tế bào gan.

Cả 3 thành phần protein này đều là thành phần cơ bản của kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg).

- Về hình thái HBsAg có hai dạng hình cầu và hình ống
- Phần nhân: mang đặc trưng của kháng nguyên HBc, kháng nguyên này có mặt trong huyết thanh của bệnh nhân khá sớm, cùng với kháng nguyên HBc còn có kháng nguyên HBe, kháng nguyên này liên quan đến khả năng nhân lên của virus.
- Gen của virus: là sợi kéo HBV- DNA
- Các enzym: polymerase - DNA, protein kinase
- Cấu trúc hệ thống gen điều hoà: các gen điều hoà gồm có: gen C, tiền C. Các gen này mã hoá các protein nhân. Còn các gen S, S₁, S₂ làm nhiệm vụ mã hoá các protein màng.

b. Chu kỳ nhân lên của HBV trong tế bào gan

Chu kỳ nhân lên của HBV trong tế bào gan bao gồm các giai đoạn sau:

- Giai đoạn tiếp cận, hoà màng và lột vỏ.
- Giai đoạn tổng hợp sợi DNA ngắn.
- Giai đoạn phiên mã
- Giai đoạn nhân lên.

2.2.3. Chuyển đổi huyết thanh của nhiễm virus viêm gan B và các dấu ấn miễn dịch để chẩn đoán

Diễn biến huyết thanh của nhiễm HBV như sau:

Thời kỳ ủ bệnh của nhiễm HBV thay đổi tùy thuộc vào từng bệnh nhân, thông thường từ 45-180 ngày.

Để chẩn đoán nhiễm HBV người ta dựa chủ yếu vào các dấu ấn miễn dịch được phát hiện trong huyết thanh. Để phát hiện được các dấu ấn miễn dịch này trung bình phải 56 ngày sau nhiễm. Với kỹ thuật sinh học phân tử để phát hiện HBV - DNA người ta đã rút ngắn được thời kỳ cửa sổ của nhiễm HBV từ 56 ngày xuống chỉ còn 25 ngày.

Các dấu ấn miễn dịch của nhiễm HBV bao gồm: HBsAg, HBeAg, kháng thể HBc, kháng thể HBs, kháng thể HBe.

- HBsAg (hepatitis surface antigen): là kháng nguyên bề mặt viêm gan B.
- Anti HBs (Anti hepatitis B surface): là kháng thể chống kháng nguyên bề mặt của viêm gan B.
- HBeAg (hepatitis Be antigen): là một kháng nguyên hoà tan. Xuất hiện ngay sau HBsAg vài ngày.
- Anti HBe (anti hepatitis e): là kháng thể chống kháng nguyên e.
- Anti HBc (anti hepatitis B core): kháng thể chống kháng nguyên nhân của virus.
- Gen của HBV (DNA/HBV)

2.2.4. Khả năng gây bệnh

Nhiễm HBV có thể gây viêm gan B cấp, viêm gan mạn, xơ gan, ung thư gan và người lành mang HBsAg. Các hậu quả của viêm gan B là rất trầm trọng. Do vậy phải phòng lây nhiễm viêm gan B một cách hữu hiệu, đặc biệt là phòng lây nhiễm viêm gan B qua đường truyền máu.

2.3. Virus viêm gan C (HCV)

2.3.1. Lịch sử nghiên cứu và phát hiện virus viêm gan C

- Năm 1975 người ta nhận thấy ngoài các trường hợp viêm gan A, B có những trường hợp viêm gan không A không B.

- Năm 1978 Hội nghị quốc tế thống nhất đặt tên loại viêm gan này là viêm gan virus non-A, non-B.

- Năm 1988 Houghton phân lập và xác định được bản chất của virus viêm gan này là HCV.

- Năm 1995 - 2000 với sự phát triển của kỹ thuật sinh học phân tử (PCR) đã cho phép phát hiện genome của virus và kỹ thuật phát hiện kháng nguyên nhân của virus.

2.3.2. Cấu trúc của virus HCV và chu kỳ nhân lên của HCV trong tế bào gan

a. Cấu trúc của HCV

Về cấu trúc HCV có đường kính khoảng 55-60 nm thuộc nhóm virus có nhân RNA thuộc họ Flaviridae gồm các thành phần cơ bản sau: vỏ, nhân, các enzym cần thiết và sợi RNA. Khi phân tích cấu trúc của virus ta có các thành phần sau:

- Phần vỏ: gồm lớp lipid và các protein xuyên màng. Protein màng giúp cho virus tiếp cận tế bào đích. Các protein này được gọi là protein chức năng.
- Phần nhân: gồm các protein đã được phosphoryl hoá, đó là các protein làm nhiệm vụ điều hoà và sao chép.

Hai enzym sau cần thiết cho sự sao chép của HCV là polymerase và replicase. Chuỗi nucleotid từ các vùng đặc biệt của các gen HCV đã được so sánh khi phân lập HCV từ các vùng khác nhau trên thế giới.

- Lớp trong cùng là sợi RNA gồm 9400 acid amin và các enzym giúp mã hoá gen (gen C, E1, E2/NS1) để tổng hợp các protein của virus, gen E1 mã hoá tổng hợp glycoprotein 33, gen E2/NS1 mã hoá tổng hợp gp70, gen C mã hoá tổng hợp protein p22, gắn với RNA virus, gen NS3 mã hoá protease, gen NS4a mã hoá polymerase, gen NS5b mã hoá replicase.

b. Chu kỳ nhân lên của HCV trong tế bào gan: tương tự như HBV.

2.3.3. Chuyển đổi huyết thanh của người bị nhiễm viêm gan C

Sau khi bị nhiễm HCV phần lớn bệnh nhân không có những biểu hiện lâm sàng (95% các trường hợp). Trong thời gian ủ bệnh, bệnh rất khó xác định, tuy nhiên do có sự huỷ hoại tế bào gan nên chức năng gan và enzym ALT (Alanine Amino Transferase) thường có những biến đổi sớm.

Kháng thể HCV có thể xuất hiện sớm nhưng phải sau 7-10 tuần tùy theo từng loại kit chẩn đoán.

2.3.4. Khả năng lây bệnh

HCV có thể gây viêm gan cấp, viêm gan mạn, xơ gan và ung thư gan nguyên phát. Tỷ lệ nhiễm HCV trong quần thể không cao bằng HBV nhưng tốc độ lây nhiễm viêm gan C ngày càng tăng trong quần thể và tỷ lệ trở thành viêm gan mạn rất cao (50-70%). Người ta còn khẳng định mối liên quan chặt chẽ giữa viêm gan C và ung thư gan nguyên phát, do vậy việc phòng lây nhiễm HCV là rất quan trọng và cần thiết để bảo vệ sức khoẻ của cộng đồng.

2.4. Đường lây nhiễm HIV, HBV, HCV

Nhờ các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm và các điều tra dịch tễ học, người ta đã biết có ba hình thức cơ bản lây truyền HIV, HBV, HCV đó là:

2.4.1. Lây qua đường tình dục

Sự lây truyền HIV qua đường tình dục đã được khẳng định và chiếm khoảng 80% tổng số trường hợp nhiễm HIV trên toàn thế giới. Lây truyền HIV qua đường

tình dục là yếu tố nguy cơ chính cho việc lây truyền HIV tại châu Phi. Lây truyền HBV qua đường tình dục ít gặp hơn. Lây truyền HCV qua đường tình dục chưa được xác định rõ.

2.4.2. Lây qua đường máu

– Khi người cho máu đã bị nhiễm HIV, HBV, HCV mà không được sàng lọc thì bệnh nhân nhận máu sẽ có nguy cơ rất cao bị nhiễm HIV, HBV, HCV (trên 90%). Bệnh nhân cũng có thể bị lây nhiễm HIV, HBV, HCV trong giai đoạn nhiễm trùng cửa sổ.

– Do dùng bơm kim tiêm chung ở những người tiêm chích ma túy. Đây là cách lây truyền HIV, HBV, HCV nhanh và mạnh nhất.

– Do bị kim tiêm hoặc vật nhọn đã dùng cho bệnh nhân đâm vào tay nhân viên y tế trong khi chăm sóc và làm thủ thuật cho bệnh nhân bị nhiễm HIV/AIDS, viêm gan B, C.

– Sử dụng các dụng cụ tiêm chích không tiệt trùng.

2.4.3. Qua đường mẹ con trong thời kỳ có thai và cho con bú

Theo thông báo của Tổ chức y tế thế giới (WHO) thì có khoảng 25-50% trẻ sơ sinh bị lây HIV từ mẹ khi mẹ bị nhiễm HIV/AIDS. Sự lây truyền có thể xảy ra trong thời kỳ mang thai, trong lúc sinh đẻ và trong thời gian cho con bú. Lây truyền HCV theo đường mẹ con thường không phổ biến. Lây truyền HBV theo đường mẹ con cũng thường gặp.

Hiểu rõ về đường lây truyền HIV, HBV, HCV sẽ giúp ta giáo dục, tuyên truyền tốt cho người cho máu, giúp họ tự bảo vệ sức khỏe của chính họ để có thể cho máu an toàn.

2.5. Các đối tượng nguy cơ cao lây nhiễm HIV, HBV, HCV

1. Người nghiện chích ma túy
2. Gái mại dâm
3. Những người có quan hệ tình dục với người bị nhiễm HIV.
4. Những người tiếp xúc trực tiếp với máu hoặc dịch cơ thể của những người bị nhiễm HIV, HBV, HCV.
5. Những người nhận máu, chế phẩm máu và chạy thận nhân tạo nhiều lần.

2.6. Các biện pháp phòng lây nhiễm HIV, HBV, HCV

2.6.1. Phòng lây nhiễm HIV, HBV qua đường tình dục

Có thể phòng lây nhiễm HIV, HBV qua đường tình dục bằng cách sử dụng bao cao su để có quan hệ tình dục an toàn, giảm bớt số bạn tình và điều trị sớm các bệnh lây truyền qua đường tình dục.

2.6.2. Phòng lây nhiễm HIV, HBV, HCV ở những người tiêm chích ma túy do dùng chung bơm kim tiêm

Tuyên truyền giáo dục để mọi người biết tác hại của ma túy và HIV/AIDS, viêm gan B, C. Không dùng chung bơm kim tiêm và chỉ dùng bơm kim tiêm một lần rồi vứt bỏ và thực hiện chương trình trao đổi bơm kim tiêm.

2.6.3. Phòng lây nhiễm HIV, HBV, HCV qua đường truyền máu

1. Lựa chọn người cho máu an toàn

Tổ chức cuộc vận động hiến máu nhân đạo để tìm những người có nguy cơ thấp lây truyền các bệnh nhiễm trùng truyền qua đường máu để có nguồn máu an toàn.

– Tuyển chọn những người cho máu tình nguyện không lấy tiền và khuyến khích người cho máu tự nguyện cho máu lại.

– Loại trừ những người cho máu có nguy cơ cao thông qua việc phỏng vấn và tuyên truyền giáo dục người cho máu.

– Sàng lọc người cho máu một cách kỹ càng với:

+ Bộ câu hỏi để loại trừ các yếu tố nguy cơ.

+ Tư vấn trước khi cho máu.

+ Tìm hiểu tiền sử bệnh gồm các dấu hiệu và triệu chứng có liên quan đến các bệnh lây truyền, bệnh nhiễm trùng.

+ Kiểm tra sức khỏe của người cho máu

2. Sàng lọc HIV, HBV, HCV cho người cho máu: Tất cả các đơn vị máu và các chế phẩm máu trước khi truyền phải được sàng lọc kháng thể HIV, kháng thể HCV, HBsAg. Đồng thời cần bổ sung thêm các kỹ thuật mới như kỹ thuật phát hiện enzym ALT, kháng nguyên HIV p24, kỹ thuật sinh học phân tử phát hiện HIV-RNA, HCV-RNA, HBV-DNA để phòng lây nhiễm HIV, HCV, HBV trong quá trình giai đoạn cửa sổ của bệnh.

3. Tiệt trùng máu và các chế phẩm máu bằng các phương pháp vật lý, hoá học, lọc bạch cầu.

4. Áp dụng truyền máu tự thân và truyền máu từng phần

5. Chỉ định đúng truyền máu theo phương châm cần thành phần nào thì truyền thành phần máu đó và không cần thì không truyền.

6. Cần có những biện pháp phòng hộ hữu hiệu cho các nhân viên y tế và những người tiếp xúc và chăm sóc trực tiếp bệnh nhân bị nhiễm HIV, HBV, HCV.

2.6.4. Phòng lây nhiễm HIV, HBV qua đường mẹ con

Tất cả phụ nữ có thai phải được tư vấn sớm về HIV, HBV trong thời kỳ mang thai và khuyến khích họ làm xét nghiệm HIV, HBV. Những phụ nữ có thai mà HIV (+), cần phải được chẩn đoán để xác định nhu cầu dùng AZT nhằm ngăn ngừa lây truyền HIV cho con trước và sau khi sinh.

2.6.5. Phòng lây nhiễm HIV, HBV, HCV qua các dịch vụ y tế

Tuân thủ các quy định tiệt khử trùng các dụng cụ cần dùng lại.

3. GIANG MAI

3.1. Tác nhân nhiễm trùng

Bệnh giang mai là do xoắn khuẩn giang mai gây ra (*Treponema pallidum*), bệnh được lây chủ yếu qua đường tình dục. Bệnh cũng có khả năng bị lây truyền

qua đường truyền máu và đặc biệt là truyền máu tươi. Sau khi lấy máu nếu máu đã được bảo quản ở 4°C thì nguy cơ nhiễm trùng cơ bản đã được loại bỏ vì xoắn khuẩn giang mai nhanh chóng bị tiêu diệt ở điều kiện nhiệt độ thấp.

3.2. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Có thể dùng kính hiển vi nền đen để quan sát trực tiếp xoắn khuẩn từ dịch lấy ở vết xước, tuy nhiên phương pháp này chỉ có thể tiến hành ở giai đoạn nhiễm trùng chắc chắn.

Phương pháp huyết thanh học vẫn là phương pháp chẩn đoán chính: có hai phương pháp:

- Phương pháp xét nghiệm không đặc hiệu (VDRL): sử dụng cardiolipin để phát hiện kháng thể chống T-Pallidum. Phương pháp này có thể cho kết quả dương tính giả khoảng 1% vì cardiolipin là một thành phần bình thường của mô.

- Phương pháp xét nghiệm đặc hiệu (TPHA): dùng T - Pallidum như là kháng nguyên để phát hiện kháng thể đặc hiệu.

3.3. Ý nghĩa trong thực hành truyền máu

Tại một số nước có tỷ lệ giang mai cao trong quần thể thỉnh thoảng vẫn xuất hiện các trường hợp lây truyền giang mai qua đường truyền máu. Tuy nhiên với việc loại trừ người cho máu có nguy cơ cao, sàng lọc giang mai cho người cho máu và bảo quản máu trước khi truyền thì có thể hạn chế được tới mức tối đa các trường hợp giang mai lây truyền qua đường truyền máu.

4. SỐT RÉT

4.1. Tác nhân gây bệnh

Bệnh sốt rét là do ký sinh trùng sốt rét gây ra. Bệnh được truyền từ người này qua người khác thông qua muỗi Anopheles. Hàng năm có khoảng 150 triệu người bị sốt rét và khoảng 2 triệu người chết vì sốt rét.

Có bốn loại ký sinh trùng sốt rét khác nhau:

- Plasmodium vivax
- Plasmodium ovale
- Plasmodium malariae
- Plasmodium falciparum

Nhiễm loại Plasmodium falciparum thường nặng và có thể gây tử vong.

4.2. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Cách chẩn đoán chắc chắn nhất là phương pháp soi máu tìm trực tiếp ký sinh trùng sốt rét trong hồng cầu. Tuy nhiên phương pháp này không thích hợp cho việc sàng lọc với một số lượng lớn người cho máu.

Gần đây đã có một số thử nghiệm phát hiện kháng thể bằng kỹ thuật ngưng kết hoặc ELISA.

4.3. Ý nghĩa trong thực hành truyền máu

Nhiều tài liệu đã đề cập truyền máu là một nguyên nhân gây sốt rét và chủ yếu là loại *P. falciparum*.

Hiện nay việc sàng lọc sốt rét cho người cho máu có những khó khăn nhất định do thử nghiệm sàng lọc thích hợp thì chưa được sử dụng rộng rãi.

BẠCH CẦU, CYTOKIN, CHẤT TRUNG GIAN VÀ GỐC TỰ DO TRONG MÁU BẢO QUẢN

1. TÁC DỤNG CÓ LỢI CỦA BẠCH CẦU QUA ĐƯỜNG TRUYỀN MÁU

– Cung cấp tế bào máu cho ghép tủy: các tế bào nguồn CD34 có thể thu hoạch được từ máu ngoại vi, từ tủy xương, từ máu cuống rốn thai nhi cung cấp cho ghép tủy đồng loại.

– Có thể truyền bạch cầu trung tính điều trị cho bệnh nhân bị giảm bạch cầu kèm nhiễm trùng nặng, kháng với tất cả kháng sinh.

– Hoạt hoá lympho với kháng nguyên ung thư - In - Situ sử dụng truyền lympho miễn cảm để điều trị bệnh ung thư.

– Sản xuất một số cytokin kích thích sinh máu gây viêm và dị ứng.

2. TÁC DỤNG CÓ HẠI CỦA BẠCH CẦU QUA ĐƯỜNG TRUYỀN MÁU

2.1. Bạch cầu là tế bào đích của một số virus

Bạch cầu, trước hết là lympho T4 (CD₄), đại thực bào là những tế bào đích của HIV. Nếu người cho máu không được sàng lọc kỹ thì khả năng nhiễm HIV do truyền máu là rất cao. Người ta tính, một cá thể nào đó có 1/10000 tế bào bị nhiễm HIV nếu truyền máu này cho người bệnh thì khả năng lây nhiễm là 100%. Ngoài HIV, HTLV cũng là virus có tế bào đích là T lympho. Đây cũng là một đường lây truyền bệnh của HTLV. Các sản phẩm huyết tương cũng là nguồn truyền bệnh của nhiều virus như các virus gây viêm gan, CMV, EBV...

2.2. Bạch cầu gây ảnh hưởng xấu đến chất lượng máu bảo quản bởi các nguyên nhân sau đây:

2.2.1. Bạch cầu hạt

Đời sống ngắn, trong máu bảo quản 48 - 72 giờ chúng chết và phân huỷ, giải phóng ra nhiều thành phần nội bào hoà tan vào huyết tương tác dụng lên màng

hồng cầu làm giảm hiệu lực của hồng cầu nhất là các men của bạch cầu. Mặt khác chúng làm thay đổi pH máu, các chất hoá học trung gian như histamin, serotonin được giải phóng từ bạch cầu toan, tế bào mast có tác dụng gây dị ứng, gây sốc khi truyền máu. Theo dõi túi máu bảo quản đã lọc bạch cầu và không lọc bạch cầu thấy rất rõ các yếu tố này trong thành phần huyết tương.

2.2.2. Bạch cầu mono và lympho trong máu bảo quản

Có thể sản xuất ra các cytokin tác hại đến chất lượng của hồng cầu bảo quản và khi truyền máu này cho bệnh nhân gây nhiều phản ứng như sốt, rét run, dị ứng, sốc ... Nhiều tài liệu nghiên cứu đã chứng minh rằng, đại thực bào và lympho trong máu bảo quản bị hoạt hoá bởi các chất mới sinh trong túi máu bảo quản. Khi được hoạt hoá, chúng sẽ sản xuất ra các cytokin như IL-1, IL-2, IL-6, TNF. Kết quả nghiên cứu của Muylle (1994) về sự có mặt của cytokin nói trên trong túi máu không lọc bạch cầu và túi máu có lọc bạch cầu đã chứng minh cho ý kiến nói trên.

2.2.3. Gây phản ứng miễn dịch đồng loài: kháng nguyên bạch cầu hệ HLA có thể gây phản ứng dịch chống bạch cầu, làm giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, giảm lympho sau truyền máu.

2.2.4. Bạch cầu của đơn vị máu truyền có thể gây bệnh ghép chống chủ (Graft - Versus - Host - Disease = GVHD).

3. CYTOKIN, CÁC CHẤT TRUNG GIAN VÀ MEN BẠCH CẦU TRONG MÁU BẢO QUẢN

Máu bảo quản bao gồm: máu toàn phần, khối hồng cầu nghèo bạch cầu, khối tiểu cầu nghèo bạch cầu, huyết tương giàu tiểu cầu, huyết tương. Các tế bào máu có khả năng tạo cytokin: mono, lympho, bạch cầu trung tính, hoặc tạo ra chất trung gian có hoạt tính sinh lý: bạch cầu hạt trung tính, toan, kiềm, tiểu cầu.

Máu toàn phần, khối hồng cầu bảo quản ở 4°C, khối tiểu cầu, huyết tương giàu tiểu cầu bảo quản ở 20-22°C lắc liên tục, huyết tương bảo quản ở 35°C hoặc 85°C.

3.1. Cytokin trong máu bảo quản

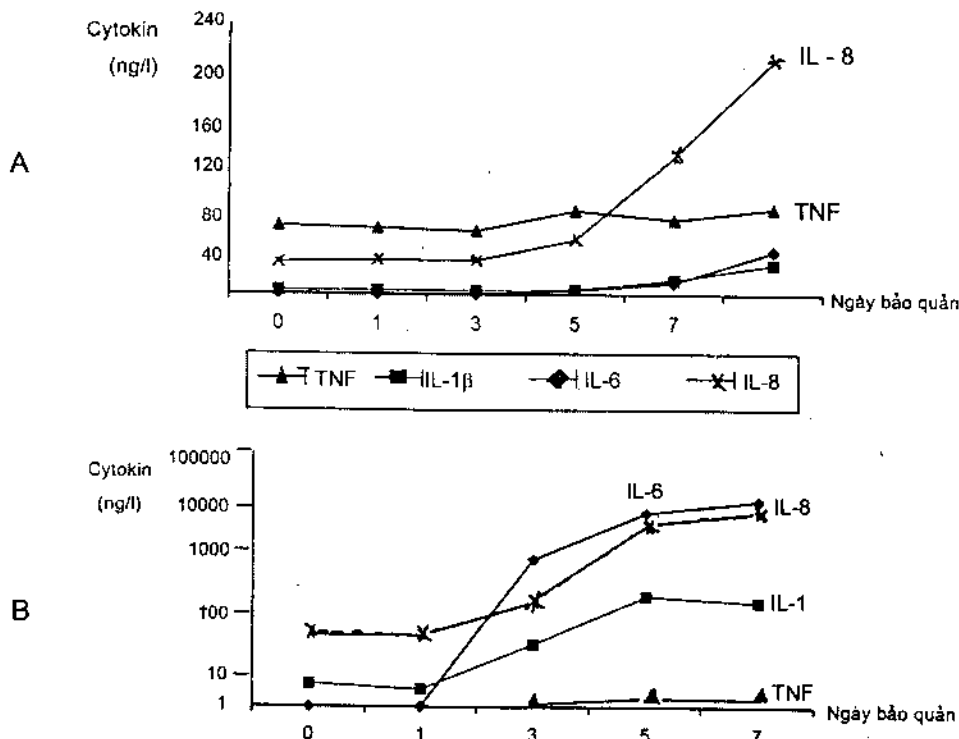
– Khi nghiên cứu máu bảo quản, người ta thấy bạch cầu đóng vai trò quan trọng tạo ra các cytokin (2, 4, 11). Kết quả này được công bố đầu tiên bởi Muylle (1994). Tác giả đã tiến hành nghiên cứu so sánh trên hai mẫu: Máu toàn phần không loại bạch cầu, và mẫu máu có lọc bỏ bạch cầu, thấy rằng sau 3-5 ngày mẫu máu không lọc bạch cầu có các cytokin như: TNF α , IL-1, IL-6 tăng lên gấp nhiều lần so với mẫu có lọc bạch cầu (bảng 4.5). Sự xuất hiện các cytokin đi song song với giảm pH của máu bảo quản, từ 7,39 xuống tới 7,07, trong khi đó nhóm có lọc bạch cầu pH từ 7,36 xuống 7,12. Rõ ràng, nếu lọc bỏ bạch cầu pH của máu bảo quản được duy trì tốt hơn.

Bảng 4.5. So sánh mức độ các cytokin trong túi máu bảo quản

	Không lọc bạch cầu			Lọc bạch cầu		
	Ngày đầu	3 ngày	5 ngày	Ngày đầu	3 ngày	5 ngày
Số lượng bạch cầu x10G/l	3,9	3,9	3,9	0,22	0,17	0,17
Số lượng tiểu cầu x10G/l	1,2	1,2	1,2	1,1	1,1	1,1
pH	7,39	7,29	7,07	7,36	7,31	7,13
TNF- α	12	24	120	44	13	14
IL-1	55	43	115	66	28	37
IL-6	< 4	40	988	< 4	< 4	< 4

(Theo Muylle 1994)

– Các nghiên cứu gần đây về bạch cầu trong khối tiểu cầu và huyết tương giàu tiểu cầu bảo quản trong 7 ngày cho thấy các cytokin (TNF α , IL-1, IL-6, IL-8) tăng nhanh sau 2 ngày bảo quản. Mức độ tăng các cytokin phụ thuộc vào số lượng bạch cầu có trong khối tiểu cầu. Nếu số lượng gc < 3.10^9 trong một đơn vị tiểu cầu thì lượng cytokin rất thấp (H4.3A) trừ IL-8, nếu bạch cầu còn > $6x10^9$ thì các cytokin đều tăng rất nhanh trong khối tiểu cầu bảo quản (H4.3B) (9, 10).



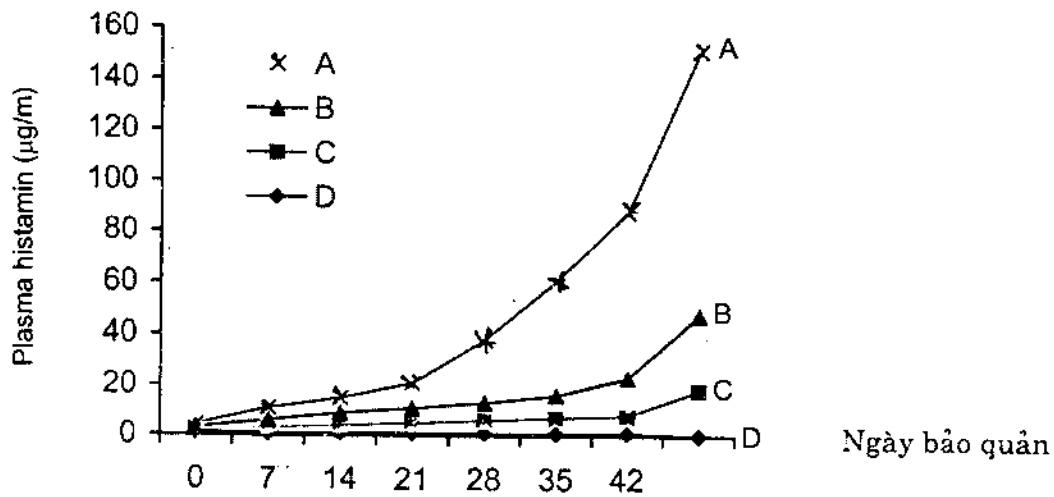
Hình 4.3. Hàm lượng các cytokin IL-1, IL-6, IL-8, TNF trong khối tiểu cầu bảo quản.

A: Khối tiểu cầu có 3×10^9 bạch cầu;

B: Khối tiểu cầu có 6×10^9 bạch cầu;

3.2. Các chất trung gian trong máu bảo quản

Bên cạnh sự có mặt của các cytokin, các kết quả nghiên cứu còn cho thấy các chất trung gian có hoạt tính sinh lý cũng có mặt trong huyết tương máu bảo quản, mức độ của các chất trung gian như histamin, serotonin phụ thuộc vào số lượng bạch cầu trong máu bảo quản. Nghiên cứu của Muylle (9), so sánh 4 mẫu máu bảo quản. Máu toàn phần (A), máu lọc bạch cầu sơ bộ bằng cách để lắng (B), lọc bạch cầu qua bông có thể loại được khoảng 60% bạch cầu (C), mẫu lọc bạch cầu bằng màng lọc, loại được 95% bạch cầu, cho thấy hàm lượng histamin cao nhất ở mẫu máu toàn phần, thấp nhất ở mẫu lọc bạch cầu bằng màng lọc (H4.4). Kết quả này càng chứng minh bạch cầu đóng vai trò rất quan trọng trong sự có mặt của các cytokin và các chất trung gian có hoạt tính sinh lý trong máu bảo quản (2,10,11,16,17).



Hình 4.4. So sánh sự có mặt của histamin trong máu bảo quản bằng các phương pháp lọc bạch cầu khác nhau.

- A: Không lọc bạch cầu
- B: Lọc bằng phương pháp để lắng hoặc ly tâm
- C: Lọc bạch cầu qua bông
- D: Lọc bạch cầu qua màng lọc đặc hiệu, loại < 95% bạch cầu

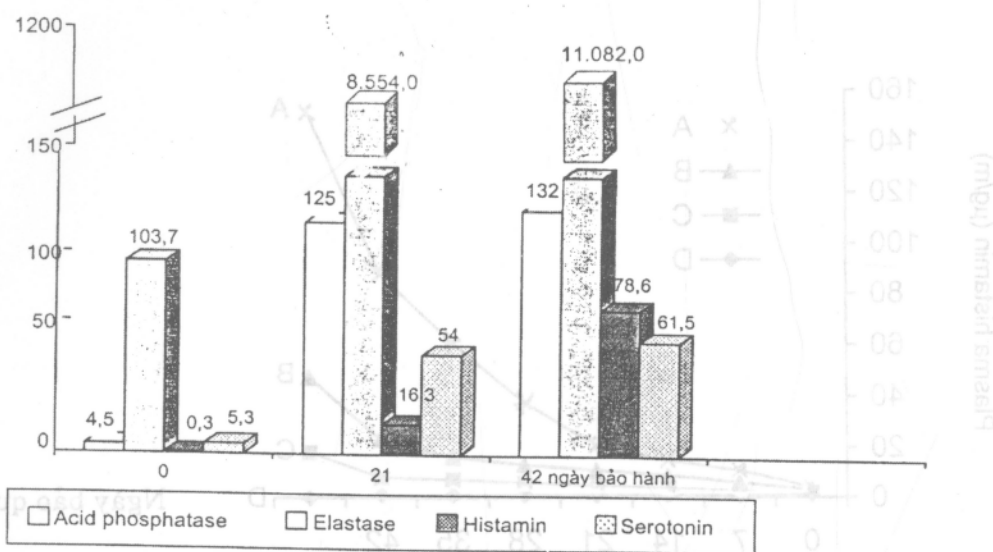
3.3. Các men bạch cầu trong máu bảo quản

Nghiên cứu máu bảo quản bằng dung dịch CPD-A1 trong 42 ngày cho kết quả rất đáng lưu ý về các men bạch cầu trong máu bảo quản. Bạch cầu đặc biệt là bạch cầu hạt trung tính và mono/đại thực bào có rất nhiều men thuộc nhóm diệt khuẩn, tiêu đạm... do đời sống của bạch cầu trung tính rất ngắn (14 ngày) nên trong máu bảo quản ngay trong tuần đầu bạch cầu hạt đã chết, giải phóng các chất trung gian từ các hạt đặc biệt của bạch cầu vào huyết tương máu bảo quản. Mức độ của các chất này cũng tăng theo thời gian bảo quản, đặc biệt sau ngày 14 (H4.4 và 4.5).

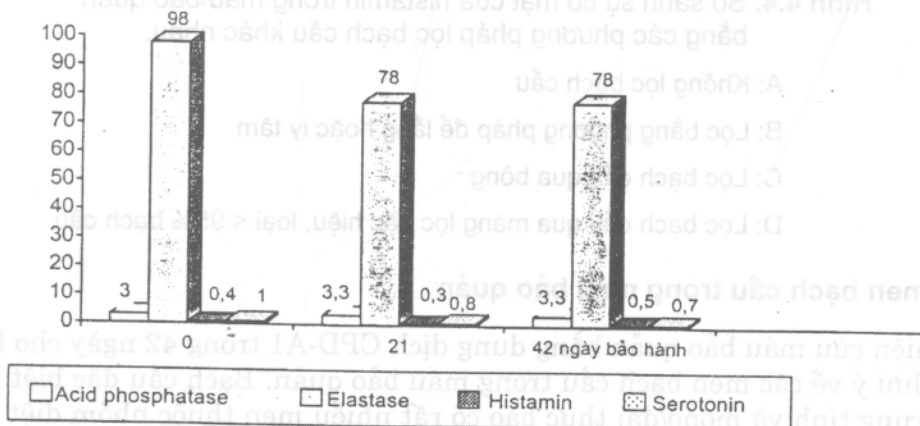
Các kết quả nghiên cứu tại Viện Huyết học - Truyền máu và Bộ môn Hoá sinh Đại học Y Hà Nội cho kết quả tương tự.

Nghiên cứu của bác sĩ Trần Thị Liên về đặc điểm hoá sinh và tế bào máu ở máu bảo quản gồm: máu toàn phần, máu hồng cầu loại bạch cầu bằng ly tâm và khối hồng cầu loại bạch cầu bằng màng lọc cho thấy ở máu toàn phần các men bạch cầu (acid phosphatase, elastase, LDH) tăng rõ rệt sau 2 tuần bảo quản, trong khi khối hồng cầu lọc bạch cầu thì lượng men thấp hơn nhiều - pH duy trì tốt hơn so với mẫu máu toàn phần - các cytokin (TNF, IL-6) cũng thay đổi tương tự (15).

Nghiên cứu của bác sĩ Nguyễn Quang Hoà về phản ứng truyền máu tại lâm sàng cho thấy, truyền máu có giảm bạch cầu thì phản ứng sốt, rét run, mẫn ngứa, dị ứng mê đay giảm đi rất đáng kể, an toàn truyền máu được cải thiện rất rõ rệt (14).



A. KHÔNG LỌC BẠCH CẦU



B. CÓ LỌC BẠCH CẦU

Hình 4.5. So sánh mức độ giải phóng các men bạch cầu và các chất hoá học trung gian, trong máu không lọc bạch cầu (A) và có lọc bạch cầu (B).

Các cytokin, các chất trung gian và các men bạch cầu xuất hiện trong máu bảo quản 42 ngày có ảnh hưởng gì đến chất lượng của máu bảo quản? Đây là một câu hỏi hết sức quan trọng, góp phần tìm giải pháp bảo đảm an toàn truyền máu tốt hơn.

Như chúng ta biết, các cytokin, các chất trung gian như serotonin, histamin, các men bạch cầu như: protease, elastase, phosphatase có lượng rất thấp trong máu, nay trong máu bảo quản tăng lên gấp hàng chục lần, sự tăng này đã gây các tác hại sau đây cho chất lượng máu bảo quản.

- Trước hết, do xuất hiện một số men bạch cầu làm pH máu bảo quản giảm, pH giảm gây nhiều bất lợi trong đó có một bất lợi đáng chú ý là tạo điều kiện hình thành các gốc tự do có nhiều tác hại.

- Mặt khác men bạch cầu, nhất là protease, các gốc tự do, các cytokin (TNF) tác động lên màng hồng cầu làm thay đổi hình dạng và cấu trúc hoạt động, làm cho hiệu quả trao đổi oxy của hồng cầu sẽ bị ảnh hưởng, chất lượng máu truyền sẽ giảm sút.

- Các chất trung gian như serotonin, histamin, prostaglandin..., các cytokin xuất hiện trong huyết tương bảo quản sẽ gây các phản ứng sốt, dị ứng khi truyền máu, nếu nhiều và ở các cá thể nhạy cảm có thể gây giảm huyết áp, sốc.

- Ngoài ra, sự có mặt của bạch cầu còn gây nhiều tác hại khác như gây bệnh ghép chống chủ do truyền máu, gây phản ứng miễn dịch đồng loại làm giảm bạch cầu, tiểu cầu sau truyền máu, gây bệnh phổi cấp tính do kháng thể đặc hiệu bạch cầu làm kết dính bạch cầu vi mạch phổi. Sự có mặt của bạch cầu cũng có thể làm lây nhiễm HIV do truyền máu trong giai đoạn cửa sổ không sàng lọc được.

Vì các lý do trên vấn đề tách và chuẩn hoá các thành phần máu, truyền máu từng thành phần, vấn đề loại bỏ bạch cầu bằng ly tâm hoặc lọc bạch cầu là một vấn đề có tính chiến lược trong an toàn truyền máu (19).

4. GỐC TỰ DO VÀ AN TOÀN TRUYỀN MÁU

Trong 2-3 thập kỷ gần đây, nhờ các tiến bộ về kỹ thuật và do nhu cầu về an toàn truyền máu nhiều nước tiên tiến đã tách được hầu hết các thành phần máu. Nhờ vậy truyền máu an toàn, tiết kiệm. Tuy nhiên một vấn đề lớn đặt ra là để có ngân hàng máu lớn phải bảo quản được dài ngày các sản phẩm máu, đặc biệt là các sản phẩm tế bào như hồng cầu, bạch cầu các loại, tiểu cầu, tế bào gốc sinh máu.

Khó khăn lớn cho việc bảo quản các tế bào máu là chúng đều sống, đều có nhu cầu năng lượng. Như hồng cầu cung cấp ATP cho hoạt động của bơm natri để duy trì nồng độ Na^+ và K^+ giữa trong và ngoài tế bào, nguồn năng lượng này lấy từ chuyển hoá glucose, hoặc bằng đường glycolyse hoặc bằng đường pentose phosphat. Còn đối với bạch cầu hạt và tiểu cầu, đời sống ngắn, trong thời gian bảo quản chúng cũng cần năng lượng, nhất là tiểu cầu, bạch cầu mono và lympho. Nguồn năng lượng này cũng lấy từ phân giải đường trong môi trường bảo quản. Trong quá trình chuyển hoá năng lượng xuất hiện nhiều chất bất lợi cho tế bào máu bảo quản, trong đó có các gốc tự do (Free Radicals). Vì vậy việc

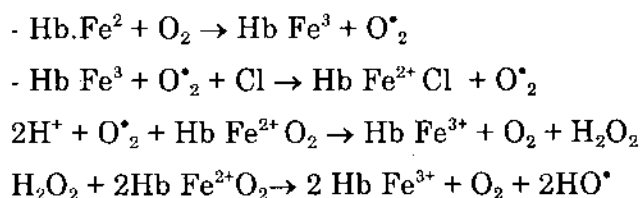
nghiên cứu các gốc tự do trong máu bảo quản để tìm phương pháp hạn chế tác dụng có hại của chúng, góp phần nâng cao chất lượng của máu bảo quản là một yêu cầu cấp thiết cho an toàn truyền máu.

4.1. Vậy gốc tự do là gì?

Gốc tự do là các nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử hay phân tử mà lớp điện tử ngoài cùng của chúng có chứa điện tử không cặp đôi, chúng có thể mang điện tích dương hoặc âm hoặc không mang điện tích. Các gốc tự do thường gặp: O_2 , H_2O_2 , HO, $1O_2$. Các gốc tự do này có hoạt tính hoá học rất mạnh, luôn có xu hướng lấy điện tử của phân tử bên cạnh để ghép đôi với điện tử đơn (cô độc) của nó. Phân tử mất điện tử lại trở thành gốc tự do, cứ như thế phản ứng lan truyền tạo thành chuỗi phản ứng.

4.2. Gốc tự do trong hoạt động sinh lý bình thường của cơ thể

Trong hoạt động sống của tế bào, hô hấp tế bào có thể tạo ra gốc tự do, gốc tự do đầu tiên được tạo ra là O_2^* do chuyển hoá Hb thành metHb, tiếp đó là một chuỗi phản ứng xảy ra (1,3,4,13).



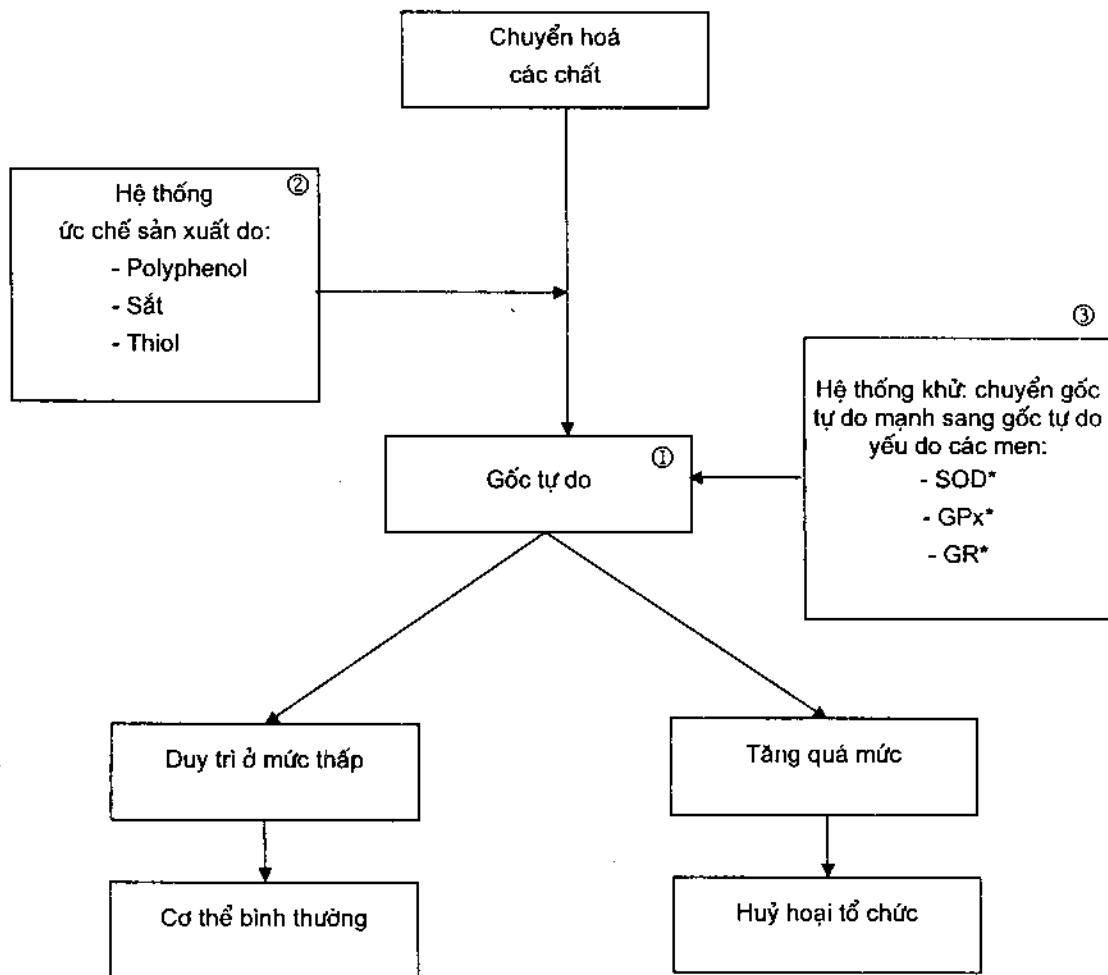
Nếu pH càng giảm thì oxy hoá càng tăng, khả năng tạo gốc tự do càng lớn. Gốc tự do được tạo ra do tia xạ hoặc tia cực tím, hoặc bức xạ cao tần, bức xạ ion hoá đều có khả năng tạo gốc tự do. Như phân tử nước khi gặp bức xạ ion hoá ngay tức khắc có thể tạo ra gốc tự do H^* và HO^* . HO^* theo công thức: $H^* + O_2 \rightarrow HO_2^*$. HO_2^* có tính acid nên ở điều kiện thuận lợi (pH trung tính) HO_2^* lại phân thành H^* và O_2^* , O_2^* lại phản ứng với hydro tạo ra hydroperoxyd (H_2O_2).

Đó là hệ thống hoạt động có tính chất điều hoà giữa hệ oxy hoá và chống oxy hoá (anti - oxydants).

Hoạt động sinh lý của cơ thể, luôn tạo ra các gốc tự do, các gốc tự do tác động lên protein, lipid, DNA và hủy hoại chúng. Tuy nhiên cơ thể vẫn tồn tại, các hoạt động sống vẫn tiếp diễn hàng ngày, hàng giờ... lượng các gốc tự do vẫn sinh ra đều đặn nhưng chúng được duy trì ở mức rất thấp không có hại cho cơ thể.

4.3. Cơ chế duy trì hoạt động của gốc tự do (Free Radicals)

Sau nhiều nghiên cứu thực nghiệm và trên người, các nhà khoa học đã chứng minh rằng: bên cạnh quá trình chuyển hoá tạo ra các gốc tự do có hại cho cơ thể, cơ thể còn có hệ thống thứ hai chống lại quá trình này và chống lại các gốc tự do, chúng được gọi là chất chống oxy hoá (anti - oxydants). Trong cơ thể người và động vật, chất chống oxy hoá có hai loại: loại có bản chất enzym và loại không có bản chất enzym (13) (H4.6).



Hình 4.6. Cơ chế hoạt động của các gốc tự do

Sơ đồ cho thấy gốc tự do sinh ra ①, nhưng chúng luôn bị huỷ bởi hai cơ chế: ức chế sản xuất ② và khử ③.

* SOD = Superoxyd dismutase; GPx = Glutathion Peroxydase; GR = Glutathion Reductase.

4.4. Các nghiên cứu về gốc tự do trong máu bảo quản

Trong máu bảo quản cũng có hai quá trình hoạt động đối kháng: quá trình oxy hoá và quá trình khử oxy hoá mà sản phẩm chung là các gốc tự do. Quá trình oxy hoá luôn tạo ra năng lượng và các gốc tự do. Trong máu bảo quản, kể cả các sản phẩm máu, các gốc tự do tăng do nguyên nhân sau:

- Thiếu năng lượng làm cho hoạt động men chống oxy hoá như SOD, GPx, GR... giảm dần theo thời gian bảo quản.

- Mặt khác trong điều kiện thiếu oxy, pH giảm các gốc tự do dễ dàng được sản xuất.

- Hệ thống chống oxy hoá không phải men (hệ thống khử các chất tự do) cũng giảm nặng.

Tất cả ba nguyên nhân trên làm cho gốc tự do tăng trong máu bảo quản. Gốc tự do tăng tác động lên hồng cầu bảo quản, cùng với các cytokin, các chất trung gian hoà tan (serotonin, histamin, thromboxan...) làm biến đổi hình dạng và cấu trúc của màng hồng cầu, dẫn đến tan hồng cầu. Kết quả này có nhiều tác giả chứng minh. Aslan ở Viện Truyền máu Budapest khi nghiên cứu hoạt tính men chống oxy hoá (anti - oxydants) trong máu bảo quản nhận thấy men này giảm rõ rệt theo thời gian bảo quản (1), giảm men chống oxy hoá liên quan đến sự hình thành các hoá chất trung gian và các thay đổi tế bào hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu trong máu bảo quản (theo đồ thị về mối tương quan ngược). Vacek và cộng tác đã chứng minh các gốc tự do gây tan máu trong máu toàn phần bảo quản (7). Tương tự như vậy, một số tác giả nhận thấy trong bệnh tan máu có vai trò của các gốc tự do (12). Gần đây Viện huyết học - Truyền máu phối hợp với Bộ môn Hoá sinh trường Đại học Y Hà Nội, nghiên cứu một số đặc điểm hoá sinh, trong đó có nghiên cứu về các men chống oxy hoá như SOD, GPx, GR các tác giả đã nhận thấy các men này đều giảm rõ theo thời gian bảo quản (15,16,20), đồng thời trong huyết tương máu bảo quản tăng một số chất như: K^+ , MDA, Hb tự do, sắt, các chất này do hồng cầu vỡ giải phóng ra (15,16,20). Các nghiên cứu khác về mối liên quan giữa sự giảm các men chống oxy hoá với hình thái hồng cầu, pH máu bảo quản cả ở máu toàn phần và khối hồng cầu bảo quản đều nhận thấy hình thái hồng cầu thay đổi khi quan sát bằng kính hiển vi ánh sáng thường (15) và kính hiển vi điện tử tia quét (20). Trên ảnh kính hiển vi điện tử tia quét nhận thấy bề mặt hồng cầu xuất hiện các "gai", các "mụn nước", hình tròn. Các hiện tượng tăng theo thời gian bảo quản và làm giảm chất lượng hồng cầu, hồng cầu dễ vỡ và khó khăn khi qua hệ mao mạch. Nghiên cứu gần đây của Phạm Quang Vinh (21) cho thấy sức bền hồng cầu trong khối hồng cầu bảo quản giảm rõ ($P < 0,05$) vào ngày thứ 14.

Kết quả trên đây cho thấy các gốc tự do cùng với các cytokin, các chất trung gian đã làm cho chất lượng máu bảo quản giảm, thời gian sống của hồng cầu ngắn lại (do hiện tượng tan máu: hemolysis). Vì vậy việc nghiên cứu tìm một dung dịch bảo quản mới có khả năng hạn chế sự hình thành các cytokin, chống các gốc tự do và hạn chế giảm các men chống oxy hoá là cần thiết để duy trì chất lượng máu bảo quản.

5. CÁC BIỆN PHÁP HẠN CHẾ TÁC DỤNG KHÔNG CÓ LỢI CỦA BẠCH CẦU TRONG MÁU BẢO QUẢN

Chúng ta có thể hạn chế tác dụng có hại của bạch cầu bằng các biện pháp sau đây:

- Truyền máu từng phần: như truyền khối hồng cầu giảm bạch cầu, truyền khối tiểu cầu nghèo bạch cầu, truyền huyết tương hoặc tủa lạnh yếu tố VIII, các thành phần này rất ít hoặc không có bạch cầu.

- Lọc bạch cầu qua sàng lọc, phương pháp này có thể loại bỏ bạch cầu đạt hiệu quả trên 95% (H. 4.4)

- Bất hoạt bạch cầu bằng tia xạ: phương pháp này hạn chế được bệnh ghép chống chủ nhưng không ngăn được các tác hại khác.

6. BỆNH GHÉP CHỐNG CHỦ DO TRUYỀN MÁU

(Graft-Versus-Host-Disease = GVHD)

6.1. Vài nét về lịch sử phát triển

- Từ năm 1916, Murphy đã nhận thấy khi thí nghiệm tiêm tế bào tuỷ hoặc tế bào lách của gà trưởng thành cho phôi gà thì thấy lách của phôi gà to lên và có các u hạt (nodules) nhưng ông không giải thích hiện tượng đã thấy. Sau này hiện tượng tương tự đã được mô tả nhờ thí nghiệm trên chuột. Nhiều công trình nghiên cứu tiếp theo đã đưa ra giả thiết rằng có thể có một khả năng miễn dịch nào đó gây nên hiện tượng này.

- Năm 1959 Mathe lần đầu tiên đã mô tả bệnh ghép chống chủ trên người ở bệnh nhân lỵxêmi cấp sau ghép tuỷ. Các điều kiện để các bệnh ghép chống chủ phát triển đó là tế bào đưa vào cơ thể có khả năng miễn dịch và cơ thể nhận đã bị suy giảm miễn dịch không có khả năng loại tế bào ghép. Từ đây người ta đã khẳng định vai trò của GVHD trong ghép tuỷ không thành công.

- Năm 1991 nhiều tác giả đã mô tả bệnh ghép chống chủ do truyền máu. GVHD trong truyền máu cũng như trong ghép tuỷ, có thể gặp cả GVHD cấp tính và GVHD mạn tính, cũng gặp ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn.

- Samon đã đưa ra ba điều kiện làm cho GVHD xuất hiện, đó là:

+ Tổ chức ghép phải có tế bào có khả năng miễn dịch.

+ Cơ thể nhận phải có kháng nguyên

+ Cơ thể nhận không có khả năng loại tổ chức ghép (suy giảm miễn dịch).

Cũng trong thời gian này, Billingham đã nhận thấy về lâm sàng có hai thể cấp tính và mạn tính.

6.2. Bệnh sinh của bệnh ghép chống chủ

6.2.1. GVHD phụ thuộc vào số lượng lympho trong các thành phần tế bào máu truyền vào

Bằng phương pháp ly tâm, sử dụng túi kẹp đựng máu, sau khi tách ở điều kiện tốt nhất hiện nay, số lượng lympho còn trong các thành phần máu như sau (bảng 4.6).

Bảng 4.6. Số lượng lympho trong các thành phần máu (Theo AABB 1996)

Thành phần máu	Số lượng lympho/350ml
Máu toàn phần	$1-2 \times 10^9$
Khối hồng cầu nghèo bạch cầu	$< 0,05 \times 10^9$
Hồng cầu rửa	$1-2 \times 10^8$
Hồng cầu đông lạnh đã loại glycerol	5×10^7
Khối tiểu cầu đơn	4×10^7
Khối tiểu cầu tách bằng máy (Plateletpheresis)	3×10^8
Huyết tương của túi máu	$1,5 \times 10^6$
Huyết tương tươi đông lạnh	0
Tủa lạnh yếu tố VIII	0

Số lượng lympho trong túi máu có vai trò quan trọng trong sự xuất hiện GVHD. Hồng cầu đông lạnh với glycerol không gây bệnh ghép chống chủ, vì lympho trong phương pháp bảo quản này không tồn tại; Huyết tương đông lạnh, tủa lạnh yếu tố VIII cũng không gây bệnh ghép chống chủ.

6.2.2. Thủ phạm gây GVHD

GVHD gây nên là do tế bào T-lympho độc đồng loại dị gen (Cytotoxic Allogeneous T-lymphocytes) của cá thể cho đưa vào cơ thể nhận mà cơ thể này đã bị suy giảm miễn dịch. Tế bào T-lympho độc được tạo ra từ hai nguồn sau đây:

- Trong truyền máu có bạch cầu, trong các bạch cầu có một lượng rất ít ($< 0,01\%$) tế bào nguồn tạo máu (CD34+) tế bào này vào cơ thể phát triển tạo nên lympho trưởng thành, các lympho này nhận biết kháng nguyên của cơ thể nhận, gây đáp ứng miễn dịch tạo ra các lympho độc (Cytotoxic T- lymphocytes), chúng có khả năng tiêu diệt phá huỷ tế bào đích theo cơ chế miễn dịch tế bào. Trường hợp này thường tạo nên GVHD mạn.

- Do chính các T-lympho đã trưởng thành từ máu người cho có khả năng miễn dịch, khi vào cơ thể được hoạt hoá trở thành các tế bào T độc làm huỷ diệt tế bào cơ thể, vì vậy khác với GVHD nói trên, ghép chống chủ trong trường hợp này thường xuất hiện sớm hơn và cấp tính. Hiện tượng này được chứng minh ở chuột, khi tiêm tế bào máu ngoại vi vào tĩnh mạch phổi 17 ngày tuổi thì 7 ngày sau đó thấy lách to, chuột suy mòn và chết.

6.2.3. Cơ chế phá huỷ tổ chức trong GVHD

Cơ chế phá huỷ tổ chức tế bào trong GVHD có thể giải thích như sau:

- Phá huỷ trực tiếp bởi tế bào T độc (Cytotoxic T Cells), T-CD₈ hoạt hoá (activated T-CD₈). Tế bào này được hình thành do quá trình phát triển và hoạt hoá như đã mô tả ở phần trên, chúng có khả năng nhận biết kháng nguyên đặc hiệu (cơ thể nhận) nhờ vai trò của HLA class I, chúng làm chết tế bào đích (tế bào cơ thể).

- Trong quá trình quan hệ giữa bào ghép và cơ thể, tế bào trình diện kháng nguyên (APC) và tế bào T-CD₄ với sự hỗ trợ của HLA-A DR (class II) chúng sản xuất ra các cytokin như IL-1, IL-2, TNF, INF, các cytokin này vừa có tác dụng khuyếch đại đáp ứng miễn dịch, vừa có tác dụng gây viêm, phá huỷ tổ chức cơ thể (TNF, INF).

6.2.4. Những điều kiện thuận lợi ở GVHD do truyền máu

- Bệnh ghép chống chủ xuất hiện dễ dàng hơn khi cơ thể nhận bị suy giảm miễn dịch do:

- + Chiếu xạ
- + Điều trị hoá chất làm phá huỷ tế bào
- + Sử dụng cyclosporin A liều cao và kéo dài.
- + Cơ thể bị nhiễm CMV và EBV
- Các yếu tố lâm sàng có nguy cơ gây GVHD:

Có nhiều yếu tố lâm sàng là nguy cơ gây bệnh ghép chống chủ do truyền máu như:

+ Các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch bẩm sinh/suy giảm miễn dịch hỗn hợp bệnh Wiskott- Aldrich, suy giảm tế bào T (bệnh teo tuyến ức bẩm sinh).

+ Tình trạng ức chế miễn dịch do điều trị hoá chất, tia xạ ở các bệnh nhân ung thư máu (lơxêmi, u lympho), ghép tuỷ đồng loài, ghép các cơ quan như thận, gan, các ung thư tổ chức đặc (solid tumors...).

+ Suy giảm miễn dịch do bệnh HIV/AIDS

Ở các bệnh nhân nói trên khi truyền máu dễ bị bệnh ghép chống chủ.

+ Truyền máu trẻ sơ sinh hoặc truyền máu trong tử cung (Inuterin Transfusion). Về lý thuyết cũng có thể dễ hình thành bệnh ghép chống chủ nhưng trong thực hành lại ít gặp, có thể do hệ thống miễn dịch của cơ thể nhận chưa phát triển nên chưa có kiểm soát miễn dịch. Do đó có thể có tình trạng dung nạp miễn dịch (immuno tolerance) khi truyền máu cho đối tượng này.

6.3. Chẩn đoán

6.3.1. Lâm sàng

Sau truyền máu 1- 5 tuần bệnh nhân có các biểu hiện sau đây:

- Bệnh da: U, cục ở da, viêm da.
- Rối loạn tiêu hoá: ỉa chảy kéo dài, không tác dụng với kháng sinh.

- Tăng men gan.
- Có biểu hiện giảm sinh tuỷ hoặc suy tuỷ toàn bộ (pancytopenia).
- Hạch to

Bảng 4.7. Một số đặc điểm lâm sàng bệnh lý của GVHD trong ghép tuỷ và trong truyền máu

Các đặc điểm	GVHD trong ghép tuỷ	GVHD trong truyền máu
Thời gian xuất hiện	35-70 ngày	2-30 ngày
Phát ban xuất huyết	(+)	(+)
Tăng men gan	(+)	(+)
Hội chứng suy tuỷ (pancytopenia)	Hiếm gặp (+)	Có ở hầu hết các trường hợp (++)
Đáp ứng đối với điều trị	80-90%	Khó khăn
Tử vong	10-15%	80-100%

6.3.2. Các xét nghiệm labo

- Sinh thiết da nơi có tổn thương thấy thâm nhiễm bạch cầu đơn nhân, có tế bào huỷ hoại (kết quả của lympho độc)
- Xét nghiệm lympho ở máu của bệnh nhân (recipients) xác nhận sự có mặt của lympho của người cho (donor). Để xác định chẩn đoán GVHD cần làm các xét nghiệm sau. So sánh giữa tế bào người cho và người nhận (bảng 4.8).

Bảng 4.8. Các phương pháp labo GVHD

Phương pháp	Người cho		Người nhận	
	Tế bào ghép	Máu	Máu	Tế bào sợi non (fibroblast)
Di truyền tế bào (nhễm sắc thể)	+	+	+	+
HLA-A, B, C	+	+	+	+
HL-A,DR, DQ	+	+	+	+

Xét nghiệm HLA có thể dùng phương pháp huyết thanh gây độc tế bào để xác định HL-A ,B, C và xác định HL-A-DR, DQ, bằng PCR, tế bào thâm nhiễm ở da (nếu cần) xét nghiệm nhiễm sắc thể so sánh giữa bệnh nhân và người cho máu cũng có giá trị cao trong chẩn đoán thường thấy các dấu hiệu đa hình thái.

6.4. Điều trị

Bệnh sinh của GVHD như đã mô tả ở trên là do tế bào T lympho của máu người cho gây nên phản ứng miễn dịch tế bào làm huỷ hoại tế bào và tổ chức người

nhận biểu hiện ở tuỷ, da, nội hạch. Vì vậy, điều trị trong trường hợp này phải dùng các phương pháp ức chế miễn dịch như kháng huyết thanh chống T lympho (ATG) (cyclosporin A, corticoid).

Kết quả điều trị tốt đối với ghép tuỷ, còn GVHD do truyền máu thì khó khăn. Tỷ lệ lui bệnh rất thấp.

6.5. Dự phòng bệnh ghép chống chủ trong truyền máu

Như trên đã trình bày, thủ phạm chính ở đây là tế bào T lympho độc (Tc-CD₈), tế bào Th-CD₄ và tế bào NK. Vì vậy, để dự phòng bệnh ghép chống chủ thì phương pháp duy nhất là loại các tế bào nói trên ra khỏi đơn vị máu truyền hoặc bất hoạt chúng.

- Loại tế bào T lympho: có nhiều phương pháp loại tế bào T lympho:
- + Dùng màng lọc bạch cầu: màng lọc có thể giữ lại > 95 tế bào bạch cầu, trong đó có tế bào T.
- + Dùng kháng thể chống T- lympho (ATG) nhưng phương pháp này quá đắt tiền, không phù hợp với thực tế
- + Sử dụng hoá chất cyclosporin A. Phương pháp này phức tạp và không an toàn.
- Bất hoạt lympho bằng tia xạ: máu trước khi truyền cho bệnh nhân, túi máu được chiếu xạ (tia gamma).

NGƯỜI CHO MÁU AN TOÀN:

- CHO MÁU TÌNH NGUYỆN**
- KHÔNG VÌ LỢI ÍCH KINH TẾ**

1. VÌ SAO VẬN ĐỘNG CHO MÁU TÌNH NGUYỆN AN TOÀN, KHÔNG VÌ LỢI ÍCH KINH TẾ LÀ NHIỆM VỤ CẤP BÁCH BẢO ĐẢM AN TOÀN TRUYỀN MÁU ?

1.1. Do nhu cầu máu cho điều trị bệnh, cho cấp cứu, cho dự phòng thảm họa, cho an ninh quốc phòng ngày càng tăng. Nay toàn quốc mới đạt được 25% nhu cầu máu. Do không có đủ máu dự trữ, nên nhiều trường hợp cấp cứu do chấn thương, do thảm họa ở các bệnh viện gặp nhiều khó khăn dễ dẫn đến tử vong, mặt khác không có điều kiện chuẩn bị kỹ nên nguy cơ lây nhiễm cao, không thực hiện được truyền máu từng phân gây nhiều tác hại và lãng phí.

1.2. Tình hình nhiễm trùng liên quan đến truyền máu

- Số người nhiễm HIV trong cộng đồng ngày càng tăng đang là nguy cơ đe dọa an toàn truyền máu.

– Số người nhiễm virus viêm gan B rất cao (15-20%), có nơi cao hơn. Số này khi cho máu không được sàng lọc tốt sẽ là nguy cơ lây nhiễm do truyền máu. Virus viêm gan gây nhiều hậu quả nghiêm trọng: viêm gan mạn, xơ gan, ung thư gan.

1.3. Tình hình nghiện chích chất ma túy đang có chiều hướng gia tăng trong đội ngũ thanh niên trẻ có khả năng cho máu. Số này cần tiên, họ sẵn sàng cho máu để lấy tiền. Số người nghiện chích ma túy bị nhiễm HIV chiếm 70-80%. Nếu không vận động được người cho máu tình nguyện không vì lợi ích kinh tế thì nguy cơ lây nhiễm HIV do truyền máu sẽ vô cùng lớn, một người nghiện ma túy nhiễm HIV đi cho máu có thể lây HIV cho nhiều người.

2. MỤC TIÊU CỦA CUỘC VẬN ĐỘNG CHO MÁU TÌNH NGUYỆN: Với các lý do kể trên, cuộc vận động cho máu tình nguyện phải đạt được các mục tiêu sau đây:

1. Phải được nhiều người cho máu để có đủ máu trong điều trị, có máu dự trữ cho cấp cứu, cho các thảm họa, cho an ninh và quốc phòng. Đảm bảo cung cấp máu từ 25% (hiện nay) tăng lên 50% (2005) và >80% (năm 2010).

2. Phải bảo đảm chất lượng và độ an toàn cao. Loại trừ hoàn toàn những người có nguy cơ lây nhiễm HIV đi cho máu. Vận động người cho máu an toàn tiếp tục cho máu (cho máu nhắc lại)

3. Duy trì được nguồn người cho máu an toàn, bảo vệ và chăm sóc sức khỏe người cho máu. Với tinh thần “*An toàn truyền máu bắt đầu từ tôi*” từ người cho máu tình nguyện.

4. Chuẩn bị nguồn người cho máu trong tương lai: hướng dẫn cho máu từ trường phổ thông.

3. NỘI DUNG VÀ BIỆN PHÁP VẬN ĐỘNG HIẾN MÁU

3.1. Tổ chức và triển khai khẩn trương, có hiệu quả ba quyết định của Chính phủ về cung cấp máu và an toàn truyền máu

- Quyết định của Thủ tướng ngày 7/4/2000 về vận động toàn dân cho máu.
- Quyết định của Thủ tướng ngày 28/12/2001 về Chương trình an toàn truyền máu quốc gia giai đoạn 2001-2010.
- Quyết định của Thủ tướng ngày 13/12/2001 về xây dựng 4 trung tâm truyền máu khu vực vay vốn của Ngân hàng thế giới. Thực hiện trong 5 năm (2002-2007).

Nếu thực hiện có kết quả ba quyết định này, chúng ta sẽ:

- Có máu cho điều trị, có dự trữ cho an ninh quốc phòng, cho các thảm họa.
- Có đủ máu đạt chất lượng và độ an toàn cao, đạt tiêu chuẩn quốc tế thống nhất trong toàn quốc, khi đó nhân dân ta, người nước ngoài làm việc ở nước ta sẽ được thụ hưởng chất lượng máu giống nhau.
- Truyền máu của nước ta cũng sẽ hòa nhập được với truyền máu khu vực và thế giới.

3.2. Hoàn thiện mạng lưới vận động hiến máu và quy trình, quy chế hoạt động của mạng lưới này

Trước hết phải nhận thức rằng đây là việc của toàn dân, mọi người phải có trách nhiệm tham gia.

- Phải có sự quan tâm chỉ đạo của Đảng và Chính quyền.
- Phải có mạng lưới tổ chức từ Trung ương tới địa phương do hai ngành chịu trách nhiệm chính: Hội chữ thập đỏ và Bộ Y tế.
- Có quy chế, nội dung và kế hoạch hoạt động cụ thể.
- Có kinh phí, nhân lực.

3.3. Nội dung và biện pháp hoạt động cụ thể

3.3.1. Mở rộng công tác tuyên truyền giáo dục nhằm xây dựng niềm tin và thái độ của cộng đồng đối với hiến máu

Có chương trình quốc gia về giáo dục cộng đồng, giáo dục phổ thông và kinh phí thích hợp cho chương trình này, gọi là chương trình vận động hiến máu nhân đạo.

Có đội ngũ cán bộ được đào tạo, bảo đảm về chất lượng, có kiến thức tốt, có phương pháp giao tiếp tốt. Phải chọn đội ngũ này từ các đối tượng như: giáo viên, nhà báo, chuyên gia y tế, những người hoạt động xã hội, hoạt động trong các tổ chức quần chúng... vì họ có kỹ năng truyền đạt và giảng dạy tốt, có phong cách để làm cho cộng đồng tin tưởng.

Chương trình giáo dục này phải đạt được mục tiêu: người lớn khỏe mạnh sẵn sàng cho máu để cung cấp máu cho hiện tại, trẻ em phải là nguồn người dự trữ máu trong tương lai.

3.3.2. Chọn được người cho máu an toàn

Vì bệnh nhiễm trùng truyền qua đường máu ngày càng gia tăng, nhất là nhiễm HIV/AIDS - nên bắt buộc chương trình hiến máu phải chọn được người hiến máu an toàn thuộc nhóm nguy cơ lây nhiễm thấp, sàng lọc kỹ người hiến máu có bệnh nhiễm trùng.

a. Làm cho người hiến máu hiểu rõ

Cho máu không hại cho cơ thể. Để làm được điều này phải có nhiều người gương mẫu cho máu kể cả lãnh đạo và người tuyên truyền viên. Phải có tổ chức và chỉ đạo chặt chẽ.

Đồng thời phải làm cho cộng đồng hiểu rõ ý nghĩa *nhân đạo cao cả* của việc hiến máu cứu người, vừa giúp cứu được tính mạng họ trước mắt, vừa không để họ mắc thêm bệnh lâu dài do truyền máu gây nên.

Để làm được việc này phải làm cho người hiến máu không chỉ có lòng nhân đạo mà còn phải *hiểu rõ trách nhiệm của mình* đảm bảo an toàn tuyệt đối cho người nhận máu. Người cho máu viết lời bảo đảm về sức khỏe và chất lượng máu của mình hiến cho người bệnh.

Phát triển ý tưởng tốt của người hiến máu là nếu mình bị bệnh thì nhất định không cho máu để không lây bệnh cho người khác.

Phát triển vận động hiến máu không lấy tiền, bao gồm khâu tuyển chọn và duy trì nguồn người cho máu an toàn trong cộng đồng. Làm cho mọi người hiểu rõ *hiến máu nhân đạo không lấy tiền là cách an toàn nhất, hiệu quả nhất để đáp ứng nhu cầu cung cấp máu.*

b. Các bước sàng lọc phải tiến hành hết sức nghiêm ngặt cả hai đối tượng người cho máu thường xuyên và người cho máu lần đầu.

– Tuyên truyền để họ hiểu rõ ý nghĩa, trách nhiệm của việc cho máu. Từ đó họ tự nguyện cho máu nhân đạo nếu có sức khỏe, hoặc **không cho máu nếu có yếu tố nguy cơ.**

– Khám sức khỏe toàn diện, phát hiện để loại trừ các trường hợp không đủ điều kiện cho máu nhằm giữ an toàn sức khỏe cho họ.

– Tư vấn tốt cho họ trước khi cho máu để tiếp tục loại trừ các yếu tố nguy cơ cao.

– Sàng lọc tốt các tác nhân gây bệnh bằng cách sử dụng các kỹ thuật có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, nhân viên xét nghiệm có tay nghề tinh xảo.

c. Chính phủ cam kết có chương trình, chính sách máu và an toàn máu quốc gia, trước hết là chăm lo nguồn người cho máu an toàn

3.3.3. Duy trì nguồn người cho máu an toàn

Làm cho mọi người hiểu rằng người tình nguyện hiến máu, hiến máu không lấy tiền và cho máu thường xuyên là an toàn hơn cả trong phòng lây nhiễm HIV, HBV, HCV qua đường truyền máu. Do đó việc duy trì số người này cho máu thường xuyên là rất cần thiết cho an toàn truyền máu.

Tổ chức thu gom máu phải làm cho người hiến máu cảm thấy an toàn trong quá trình hiến máu bằng việc làm thực tế của mình, cụ thể là:

– Vị trí, địa điểm, nơi lấy máu thuận tiện dễ đến, sạch sẽ, lịch sự, có trang bị tốt, có sức hấp dẫn với mọi người.

Các chỉ số sử dụng để giám sát và đánh giá phương pháp thu gom máu và gọi người cho máu:

– Số đơn vị máu thu nhận được ở mỗi đợt vận động.

– Giá thành mỗi đơn vị máu của mỗi đợt.

– Tổng số đơn vị máu thu được so với số nhân viên đi thu nhận máu.

– Số lượng đơn vị máu loại bỏ qua mỗi đợt và mỗi lần hoạt động lưu động hoặc cố định.

– Số lượng các buổi nhận máu lưu động.

– Hiệu quả đào tạo nhân viên làm vận động cho máu.

– Tỷ lệ máu thu được so với yêu cầu đặt ra.

4. TỔ CHỨC VÀ QUẢN LÝ CÔNG TÁC VẬN ĐỘNG HIẾN MÁU

4.1. Tổ chức mạng lưới ban chỉ đạo vận động hiến máu từ Trung ương tới địa phương (3 cấp: Trung ương, tỉnh, huyện) bao gồm các thành phần: đại diện chính quyền, y tế, chữ thập đỏ, thanh niên, phụ nữ, quân đội, cựu chiến binh, khoa giáo, các cơ quan truyền thông đại chúng.

Chịu trách nhiệm chỉ đạo toàn bộ công tác vận động hiến máu ở địa phương mình bao gồm:

- Lập kế hoạch về nhu cầu máu của địa phương.
- Chỉ đạo công tác tuyên truyền, vận động.
- Tổ chức đánh giá kết quả
- Quản lý tài chính nếu có

4.2. Quản lý người cho máu an toàn

- Lập hồ sơ quản lý, quản lý qua mạng máy tính
- Phát hiện người có yếu tố nguy cơ đi cho máu.
- Động viên người cho máu an toàn tiếp tục cho máu nhắc lại, duy trì nguồn người cho máu an toàn.

4.3. Tổ chức chăm sóc và tư vấn sức khỏe cho người cho máu

- Tiếp đón nhẹ nhàng, làm cho người cho máu thoải mái, tự hào được làm một việc thiện.
- Nhắc nhở họ chuẩn bị tốt trước khi cho máu, nhất là người cho máu lần đầu về tinh thần, giấc ngủ đêm trước, ăn trước khi cho máu.
- Bảo mật các thông tin về bệnh tật cho người cho máu.
- Chăm sóc sau khi cho máu, nhất là người có biểu hiện không bình thường khi cho máu.
- Thông báo và tư vấn sức khỏe sau cho máu.

4.4. Quan hệ với cộng đồng, tiếp tục tuyên truyền động viên, thư mời cho máu nhắc lại, tư vấn bảo vệ sức khỏe để duy trì nguồn người cho máu an toàn.

4.5. Tổ chức các điểm lấy máu thuận lợi cho người cho máu sạch, thoáng, lịch sự, thể hiện sự trân trọng người cho máu tình nguyện, có sức hấp dẫn như một địa chỉ tốt của những người làm nhân đạo.

TIÊU CHUẨN CHO MÁU AN TOÀN

1. MỞ ĐẦU

Hệ thống truyền máu nói chung trên toàn thế giới có ba bộ phận chính.

1.1. Vận động tuyên truyền để có người cho máu và cho máu nhắc lại

Ở nước ta bộ phận này được đặt dưới sự chỉ đạo của Ban chỉ đạo vận động hiến máu tình nguyện (chính quyền là trưởng ban; Chữ thập đỏ, thanh niên, y tế là phó ban và các thành viên khác).

1.2. Ngân hàng máu: (hay Trung tâm truyền máu khu vực) bao gồm có:

1.2.1. Thu gom máu

- Tuyển chọn người cho máu, quản lý người cho máu (lần đầu và nhắc lại).
- Tư vấn người cho máu
- Thu gom máu, thu gom huyết tương, thu gom tế bào nguồn sinh máu.

1.2.2. Xét nghiệm sàng lọc

Thực hiện các xét nghiệm sàng lọc theo quy chế truyền máu của Bộ Y tế quy định.

- HBsAg
- Anti HCV
- Anti HIV 1-2
- Giang mai
- Sốt rét
- * ALT (khi có điều kiện)
- * Kháng thể bất thường.

Xác định nhóm máu khác ngoại hệ ABO. Khi có điều kiện và các xét nghiệm khác khi điều kiện truyền máu đòi hỏi.

1.2.3. Điều chế các thành phần máu

Năm thành phần máu chủ yếu:

- Khối hồng cầu (KHC)
- Hồng cầu rửa (HCR)
- Huyết tương tươi đông lạnh (HTTĐL)

- Tủa lạnh yếu tố VIII (cryoprecipitate)
- Khối tiểu cầu (KTC).

1.2.4. Bảo quản, lưu trữ và phân phối máu, chế phẩm máu

1.3. Hệ thống truyền máu bệnh viện: có hai bộ phận

1.3.1. Labo xét nghiệm truyền máu: nhận máu và các chế phẩm máu từ các ngân hàng máu hay trung tâm truyền máu khu vực, tiến hành các xét nghiệm hoà hợp giữa người cho và người nhận máu rồi phát cho các khoa lâm sàng.

1.3.2. Các khoa lâm sàng: dự trữ máu và các chế phẩm máu cho labo xét nghiệm truyền máu. Thực hiện truyền máu và chế phẩm máu tại giường (làm nhóm máu tại giường bệnh (người bệnh và túi máu hay chế phẩm máu). Phản ứng sinh vật - theo dõi truyền máu (nhiệt độ, huyết áp, mạch và các phản ứng khác). Không có máu thì không thể có truyền máu.

Không có người cho máu thì không thể có máu. Mặc dù khoa học đã phát triển song chưa tạo ra chất thay thế máu hoàn toàn. Do đó vấn đề người cho máu (nguồn nguyên liệu) là vấn đề quan trọng hàng đầu mà nhiều nước coi như cuộc "cách mạng" trong hệ thống truyền máu an toàn.

2. NGƯỜI CHO MÁU

Trong truyền máu có song song nhiều hình thức cho máu:

- Cho máu chuyên nghiệp
- Người nhà, người thân cho máu
- Cho máu tình nguyện
- Truyền máu tự thân

Người cho máu có thể cho:

- + Cho máu toàn phần
- + Cho huyết tương
- + Cho tiểu cầu hay các thành phần khác.

Dù cho hình thức nào đều phải đảm bảo nguyên tắc là có hiệu quả trong điều trị đồng thời phải đảm bảo an toàn tối đa cho người nhận máu và cho chính bản thân họ (người cho máu).

2.1. Người cho máu chuyên nghiệp

Người cho máu chuyên nghiệp hay đúng hơn là người bán máu. Do hoàn cảnh này hay khác họ phải sống bằng nghề bán máu. Hiện nay còn tồn tại nhiều cơ sở lấy máu nên họ đi bán máu ở nhiều nơi với nhiều tên khác nhau, thường dấu diếm bệnh tật nên chất lượng máu không đảm bảo (tử huyết sắc tố thấp và tiềm ẩn những nguy cơ cao không thể lường hết).

Hiện nay tỷ lệ này vẫn chiếm tỷ lệ cao ở nước ta.

2.2. Người nhà bệnh nhân hoặc người thân bạn bè trong gia đình bệnh nhân

Ở hầu hết các nước đang phát triển loại hình này chiếm tỷ lệ cao khi bệnh nhân cần vài đơn vị máu hay nhiều hơn mà ngân hàng máu không có đủ.

Loại hình này khuyến khích lúc đầu khi phong trào hiến máu nhân đạo mới bắt đầu, ngân hàng máu chưa có đủ lượng máu dự trữ vì có những hạn chế sau đây:

- Khi cấp cứu ngân hàng máu không thể tiến hành tất cả các xét nghiệm theo yêu cầu (HIV, HBV, HCV, giang mai, sốt rét v.v...)

- Nhiều trường hợp nhận là người trong gia đình song thực chất mua bán máu dưới hình thức khác, nhiều khi giá cả cao gấp nhiều lần (do ngân hàng máu không có máu, con cái trong gia đình không cho máu).

- Nhiều trường hợp người thân và người trong gia đình khi được xét nghiệm tỷ lệ lây nhiễm các virus qua con đường truyền máu cao như HBV có khi nhiễm cả HIV, giang mai v.v...

- Người bệnh đòi hỏi truyền nhiều máu: ngoài máu ngân hàng máu cấp, máu của gia đình bạn bè cho, song người bệnh hiểu rằng họ sống được là do gia đình cho máu, khi khỏi bệnh ý thức trách nhiệm công dân cũng sẽ hạn chế.

- Khi mắc bệnh do truyền máu (vì dùng cả máu ngân hàng máu cấp và gia đình cho cũng gây khó khăn cho bệnh viện giải thích).

- Nhiều trường hợp nhóm máu những người trong gia đình và bạn bè bệnh nhân không phù hợp, ngân hàng máu khó giải thích khi đổi máu.

2.3. Người cho máu tình nguyện không nhận tiền

Trong hệ thống truyền máu hiện đại, an toàn, đối tượng này sẽ là chủ yếu và cũng là mục tiêu mà ngành truyền máu chúng ta phấn đấu phải đạt được.

Theo quyết định của Thủ tướng Chính phủ số: 198/2001/QĐ-TTg ngày 28/11/2001 chương trình an toàn truyền máu giai đoạn 2001-2010 và dự án đầu tư xây dựng 4 trung tâm truyền máu khu vực vay vốn của Ngân hàng thế giới (WB).

Theo các quyết định trên đến năm 2005 phải đạt 50% và năm 2010 phải đạt 70% người cho máu tình nguyện không lấy tiền. Đây là nhiệm vụ hết sức nặng nề và quan trọng mà Nhà nước giao cho ngành Huyết học - Truyền máu. Tùy theo mỗi địa phương dựa vào hoàn cảnh thực tế ngành HHTM phấn đấu để có nhiều người cho máu tình nguyện, nguy cơ thấp cho máu và cho máu nhắc lại.

Xây dựng được nhu cầu máu và chế phẩm máu thực tế ở các địa phương, các bệnh viện để Ban chỉ đạo vận động Hiến máu nhân đạo các cấp vận động người cho máu; xây dựng ngân hàng máu sống kịp thời cung cấp máu cho điều trị cấp cứu và để phòng các thảm họa.

2.4. Cho máu tự thân

Đây là loại hình cho máu an toàn nhất, nhất là các nước đang phát triển số người cho máu còn ít, số lượng máu đáp ứng chưa đủ. Có thể cho trước khi mổ, trong khi mổ (có chương trình cho máu tự thân). Kinh phí chi cho việc xét nghiệm sàng lọc cũng được giảm đáng kể.

3. NHỮNG TIÊU CHUẨN CHO MÁU AN TOÀN

Mục tiêu của y tế là chữa cho người bệnh khỏi bệnh chứ không làm cho họ mắc thêm bệnh. Do đó để có đơn vị máu và chế phẩm máu an toàn thì nguyên liệu (người cho máu) phải đạt những tiêu chuẩn quốc gia, quốc tế mới được cho máu.

Đối với nước ta người cho máu phải đạt tiêu chuẩn về lâm sàng và xét nghiệm theo quy chế truyền máu của Bộ Y tế ban hành (năm 1992 và hiện nay đang bổ sung sửa đổi).

3.1. Những tiêu chuẩn lâm sàng

3.1.1. Người cho máu phải là những người khoẻ mạnh, hoàn toàn tự nguyện, phải sẵn sàng hợp tác với thầy thuốc (trả lời những câu hỏi theo quy chế truyền máu của Bộ Y tế). Đây là biện pháp tự sàng lọc mình.

3.1.2. Người cho máu phải có hồ sơ theo dõi sức khoẻ, về thời gian cho máu (với người cho máu nhắc lại) còn với người cho máu lần đầu phải có giấy tờ tùy thân, địa chỉ rõ ràng... để ngân hàng máu quản lý.

3.1.3. Tuổi

Nam: Từ 18 đến 60 tuổi

Nữ: Từ 18 đến 55 tuổi

3.1.4. Thời gian cho máu: thời gian tối thiểu giữa hai lần cho máu là 2,5 tháng.

Đối với nam không nên cho quá 4 lần trong một năm. Đối với nữ không nên cho quá 3 lần trong 1 năm. Đối với cho huyết tương, cho tiểu cầu thời gian quy định khác.

3.1.5. Số lượng máu cho: lượng máu tối đa của mỗi lần cho máu bằng 1/13 lượng máu (trong cơ thể có khoảng từ 4 đến 5 lít máu) hoặc tính một cách khác từ 5 đến 7ml/1kg thể trọng thì hoàn toàn không có ảnh hưởng cho sức khoẻ. Hiện nay chúng ta quy định đơn vị máu là 250ml và 350ml.

3.1.6. Người cho máu phải đạt tối thiểu

Nam : ≥ 45 kg

Nữ : ≥ 40 kg

3.1.7. Huyết áp: phải ở giới hạn bình thường

HA tối đa ≤ 160 mmHg

HA tối thiểu ≥ 70 mmHg

3.1.8. Người cho máu phải: tuyệt đối an toàn không có nguy cơ lây bệnh.

– Người cho máu không được mắc các bệnh lây lan qua con đường truyền máu: HBV, HCV, HIV, giang mai, sốt rét.

- Người cho máu không phải là người nghiện hút tiêm chích ma túy.
- Người cho máu không phải là người có quan hệ tình dục đồng giới, khác giới với người ngoài hôn nhân (mại dâm, lây nhiễm HIV, tiêm chích ma túy).
- Người cho máu không phải là tù nhân đang bị giam giữ.
- Người cho máu không phải là người vừa nhận máu và chế phẩm máu (dưới 1 năm) còn > 2 năm phải được xem xét kiểm tra xét nghiệm một cách thận trọng.
- Người cho máu không phải là người vừa tiêm chủng vaccin, vừa uống thuốc như aspirin v.v...
- Người cho máu không phải là người cư trú trong vùng có nguy cơ sốt rét cao trong thời gian > 6 tháng.
- Người cho máu không có các tiền sử mắc bệnh tim mạch, gan, thận, hô hấp v.v... và các bệnh khác nữa.

3.2. Những tiêu chuẩn xét nghiệm

3.2.1. Huyết sắc tố: tối thiểu:

Nam ≥ 120 g/l

Nữ ≥ 110 g/l

Ở các cơ sở lớn có điều kiện quy định chung cả nam và nữ huyết sắc tố ≥ 120 g/l.

3.2.2. Các xét nghiệm

- HBsAg: phải âm tính
- Anti HIV1-2: phải âm tính
- Anti HCV: phải âm tính
- Giang mai (RPR, TPHA): Phải âm tính
- Ký sinh trùng sốt rét: không có
- Men gan: ALT (khi có điều kiện): phải ở giới hạn bình thường.
- Và một số xét nghiệm khác khi có nhu cầu.

4. KẾT LUẬN

Người cho máu và những tiêu chuẩn cho máu an toàn đóng vai trò quan trọng trong hệ thống truyền máu an toàn.

Mỗi người dân nhất là những cán bộ làm công tác truyền máu hiểu và thực hiện đúng những quy định về người cho máu sẽ góp phần quan trọng đảm bảo an toàn cho người bệnh.

KHÁM TUYỂN CHỌN NGƯỜI CHO MÁU

Hiện nay công tác truyền máu đang có những bước phát triển rất mạnh mẽ, đóng góp rất hiệu quả trong việc điều trị và cấp cứu người bệnh. Song song với sự phát triển của khoa học kỹ thuật của ngành Y tế thì nhiệm vụ đặt ra cho ngành truyền máu ngày càng trở nên nặng nề và cấp thiết.

Khả năng điều trị và cấp cứu của y tế càng nâng cao thì đòi hỏi về nhu cầu máu ngày càng lớn. Ở các nước khi công tác truyền máu đạt đến một mức độ phát triển cao thì khả năng thu gom máu là rất lớn. Trong khi đó ở nước ta với số dân trên 80 triệu người thì yêu cầu về máu là rất lớn, nhưng khả năng đáp ứng về máu của chúng ta còn quá thấp so với nhu cầu.

Công tác truyền máu đạt được hiệu quả khi đáp ứng được hai vấn đề :

– Đảm bảo được hiệu quả điều trị và an toàn cho người bệnh (người nhận máu) cả ngay trước mắt cũng như lâu dài.

– Đảm bảo an toàn sức khỏe cho người cho máu, chất lượng đơn vị máu thu được và yếu tố tác động tích cực để người cho máu có thể cho máu lại và cho máu nhiều lần.

Như vậy một nhiệm vụ rất nặng nề và quan trọng đối với những người làm công tác truyền máu là có được nhiều người cho máu và họ phải là những người cho máu an toàn. Vấn đề này đã được quán triệt trong toàn ngành với giải pháp cụ thể là vận động toàn dân cho máu và cho máu tình nguyện không lấy tiền và là một công tác thường xuyên, lâu dài.

Tuy nhiên trong hoàn cảnh cụ thể ở nước ta trong giai đoạn hiện nay với rất nhiều yếu tố không thuận lợi :

- Điều kiện kinh tế và xã hội.
- Yếu tố dân trí và thói quen sinh hoạt.
- Điều kiện môi trường, đặc điểm khí hậu tự nhiên.
- Sự hiểu biết và ý thức của người dân về hành động hiến máu.

Do vậy để có được mục tiêu an toàn trong truyền máu thì việc tuyển chọn người cho máu là một mắt xích rất quan trọng nếu không nói và then chốt của những người làm công tác truyền máu.

1. TƯ VẤN TRƯỚC KHI CHO MÁU

1.1. Sự cần thiết

Đây phải được coi là bước đầu tiên và không thể thiếu của toàn bộ quy trình tuyển chọn người cho máu. Bằng nhiều cách tiếp cận (khi vận động hoặc ngay tại cơ sở truyền máu) để đưa đến người cho máu các thông tin làm sao cho họ hiểu được khi

nào họ không thể hoặc không nên cho máu, bởi vì những trường hợp như vậy có thể làm ảnh hưởng đến sức khỏe của bản thân họ và của những người nhận máu.

Công tác tư vấn cần phải được coi trọng và tiến hành thường xuyên do những lý do sau:

- Bản thân những người khi đến cho máu có ý thức tự nguyện, nhưng sự hiểu biết, trình độ văn hóa, nghề nghiệp của mỗi người là rất khác nhau. Họ không phải là người làm trong ngành truyền máu, do vậy cần phải được hướng dẫn, gợi ý và giải thích tương đối cụ thể.

- Việc tư vấn càng phải được coi trọng khi đó là những người cho máu có lấy tiền (người cho máu chuyên nghiệp), người nhà, người thân bệnh nhân đến cho máu. Trong trường hợp này họ cho máu trong tình trạng có một sức ép rất rõ rệt, sự hiểu biết hạn chế, do vậy họ có thể dấu bệnh để đạt được mục đích của mình là có máu cho người nhà, người thân của mình hoặc có được một chút kinh tế.

Qua tư vấn người cho máu mà chúng ta có thể đạt được một số hiệu quả ban đầu như sau:

- Có thể đánh giá được sơ bộ tình trạng sức khỏe hiện tại và tiền sử bệnh của người cho máu.

- Cung cấp các thông tin, giải thích về các yếu tố nguy cơ (đối sức khỏe của bản thân, của người nhận máu), các bệnh lây truyền qua đường máu và cả vận động họ tiếp tục cho máu sau lần cho này.

- Có thể đánh giá được ý thức và mức độ hiểu biết của người cho máu về các yếu tố nguy cơ.

- Gợi ý, hướng dẫn để người cho máu có thể tự mình xác định không cho máu khi bản thân có yếu tố nguy cơ, không an toàn khi cho máu.

- Từ đó người cho máu hiểu được các công việc cần thiết của quy trình tuyển chọn và ý nghĩa của mỗi công đoạn, đồng thời để họ phối hợp với nhân viên truyền máu một cách đầy đủ.

Một mặt khác của công tác tư vấn là qua đó tạo được mối quan hệ tốt giữa nhân viên truyền máu và người cho máu, sự cần thiết của máu (cả số lượng, chất lượng), ý nghĩa của việc hiến máu để họ tiếp tục cho.

1.2. Nội dung tư vấn người cho máu

1.2.1. Hành vi nguy cơ

Một trong những phần quan trọng nhất của việc tư vấn người cho máu là giải thích hành vi nguy cơ là gì? Không bao giờ được nghĩ rằng người cho máu hiểu được một cách đầy đủ khái niệm hành vi nguy cơ và sự nguy hiểm đối với người nhận máu như thế nào. Bởi vì người cho máu có những mức độ hiểu biết, nghề nghiệp khác nhau thậm chí ngay cả khi họ là nhân viên y tế nên nhận thức về khái niệm này nhiều khi không có hoặc không đầy đủ. Chính vì vậy sự giải thích của nhân viên truyền máu hoặc các tài liệu sẽ cung cấp những thông tin có ý nghĩa rất quan trọng với người cho máu.

Khái niệm về giai đoạn cửa sổ cũng cần được giải thích cho người cho máu., đây là khoảng thời gian giữa thời điểm nhiễm HIV và thời điểm mà sự phát triển của kháng thể kháng HIV đến mức có thể phát hiện được. Không thể xác định được đã bị nhiễm hay chưa tới khi phát hiện được kháng thể. Không giống như xét nghiệm virus viêm gan B, các xét nghiệm sàng lọc HIV thông thường chỉ dựa vào sự có mặt của một nồng độ kháng thể có thể nhận biết được mà không phải là kháng nguyên. Khoảng thời gian dài ngắn của giai đoạn cửa sổ thay đổi với mỗi cá thể. Do vậy mà có thể nói rằng khi một kết quả của một xét nghiệm HIV là âm tính thì vẫn không thể khẳng định người cho máu này không bị nhiễm HIV.

Nguy cơ lây truyền HIV qua đường truyền máu càng tăng lên nếu người cho máu không hiểu biết đầy đủ về giai đoạn cửa sổ, hiểu sai lầm rằng máu của họ là an toàn khi họ không có các biểu hiện lâm sàng của bệnh. Chính vì vậy việc tự quyết định không cho máu hoặc tự trì hoãn không cho máu của người cho máu khi họ nhận thấy bản thân có yếu tố nguy cơ ý nghĩa hết sức quan trọng. Điều này không chỉ đúng với HIV mà với tất cả các virus và các bệnh có khả năng lây truyền qua đường truyền máu.

Một vấn đề cũng rất quan trọng là cần giáo dục người cho máu để họ không được coi các cơ sở truyền máu là nơi để thực hiện việc xét nghiệm chính xác, an toàn, không mất tiền để tự kiểm tra khi mình có nguy cơ mắc bệnh.

Các dạng chủ yếu của hành vi nguy cơ cần được quan tâm đối với chúng ta là:

- Quan hệ tình dục bừa bãi, không an toàn.
- Mại dâm
- Tiêm chích ma túy
- Xăm trổ
- Quan hệ tình dục với người có hành vi nguy cơ cao

Cần chú ý rằng mỗi địa phương tùy theo những đặc điểm sinh hoạt xã hội, tập tục, đặc điểm địa lý và môi trường có thể cần đưa thêm vào tiêu chuẩn tuyển chọn của cơ sở mình những quy định khác nữa về hành vi nguy cơ. Song song với việc tư vấn về hành vi nguy cơ cao, cần giáo dục và vận động cho máu phải có cách sống lành mạnh để tiếp tục cho máu lại, cho máu thường xuyên, việc tư vấn cần rất chú ý với những người cho máu lần đầu, nhưng cũng cần thường xuyên và nhắc lại với những lần cho máu sau.

1.2.2. Hỏi tiền sử sức khỏe

Đây là bước thứ hai trong quy trình khám tuyển chọn người cho máu, công việc này giúp chúng ta được một số vấn đề sau :

- Cung cấp các thông tin ban đầu để có thể quyết định người này có thể cho máu được hay không ?

- Cung cấp một hồ sơ lâu dài để theo dõi người cho máu, đánh giá khả năng đáp ứng của họ, giúp họ có những điều chỉnh hợp lý.

- Giúp chúng ta có thể ngăn cản kịp thời việc cho máu nếu người cho đến trong trường hợp họ đã bị loại trước đây.

- Là cơ sở pháp lý bảo vệ chúng ta khi người cho máu có thể bị ốm đau trùng hợp sau khi cho máu.

Việc hỏi tiền sử y tế người cho máu cần được thực hiện bởi nhân viên chuyên môn y tế, như vậy bên cạnh việc đưa ra những câu hỏi hợp lý, đa dạng còn có thể nhận biết được những dấu hiệu lâm sàng về tình trạng sức khỏe của người cho máu và có thể đưa ra được quyết định họ có thể cho máu được hay không, trì hoãn cho máu tạm thời hay vĩnh viễn.

Cùng với các câu hỏi về hành vi nguy cơ, chúng ta nên đưa việc hỏi tiền sử y tế người cho máu thành những bảng câu hỏi để việc điều tra được nhanh, hệ thống, chính xác và tránh thiếu sót không đáng có. Nhưng cần lưu ý rằng bảng câu hỏi cần được trình bày bằng những từ ngữ dễ hiểu nhất, đồng thời nhân viên y tế cần phải giúp đỡ để người cho máu có thể hiểu được các câu hỏi một cách chính xác. Giải thích kịp thời những từ hoặc thuật ngữ y tế. Các bảng câu hỏi để đảm bảo tính pháp lý cần có chữ ký xác nhận của người hỏi, người được hỏi và ghi rõ ràng thời gian thực hiện.

Cần chú ý rằng việc hỏi người cho máu về tiền sử bệnh (cũng như các hành vi nguy cơ) cần đảm bảo nguyên tắc giữ được bí mật cá nhân của người cho máu. Để đảm bảo được nguyên tắc này, đồng thời để có được thông tin trả lời chính xác việc tiến hành cần phải được diễn ra một cách tế nhị, kín đáo và phải có nguyên tắc lưu trữ bí mật, an toàn. Có như vậy thì người cho máu mới có thể tin tưởng ở cơ sở truyền máu mà đưa ra được thông tin chính xác, mới có thể vận động họ đến cho máu lần sau. Và khi đã có một sự tin cậy với chúng ta thì họ sẽ vận động những người khác nữa đến cho máu.

Trên đây là những yếu tố điển hình, chung nhất có nguy cơ tiềm tàng có thể ảnh hưởng đến sức khỏe người cho máu.

Tuy nhiên tùy theo đặc điểm kinh tế, xã hội, tập tục, thói quen sinh hoạt, nghề nghiệp phổ biến... của cư dân địa phương mà mỗi cơ sở truyền máu có thể bổ sung các yếu tố khác nữa.

2. KHÁM TUYỂN CHỌN TRỰC TIẾP NGƯỜI CHO MÁU

Đây là bước bắt buộc phải thực hiện trước mỗi lần cho máu, phải được áp dụng ở tất cả các trung tâm truyền máu. Các kết quả khám và xét nghiệm rất quan trọng cho việc sàng lọc, lựa chọn, theo dõi, quản lý và vận động người cho máu. Mặt khác các kết quả có được có tính pháp lý cho hoạt động của mỗi cơ sở truyền máu.

Việc khám tuyển bao gồm các công đoạn kiểm tra về lâm sàng và xét nghiệm. Các tiêu chuẩn tuyển chọn thống nhất ở hầu như tất cả các quốc gia, tuy nhiên mỗi nước có bổ sung thêm một số điểm để phù hợp với điều kiện kinh tế, xã hội, tự nhiên và đặc điểm chủng tộc của mình. Ở Việt Nam, ta dựa vào quy chế truyền máu do Bộ Y tế ban hành (2006).

2.1. Nhân thân

- Người cho máu phải có nhân thân rõ ràng, giấy tờ tùy thân đầy đủ hợp pháp.
- Người cho máu khi đến cho phải được lập hồ sơ theo dõi.

Quy định này càng cần phải được hết sức chú ý trong hoàn cảnh ở nước ta hiện nay khi nguồn người cho máu chủ yếu là người cho máu chuyên nghiệp.

2.2. Tiêu chuẩn về khám lâm sàng

- Tuổi: từ 18 đến 60 đối với nam và từ 18 đến 55 đối với nữ.

Cần chú ý rằng ở giới hạn của tuổi không áp dụng đối với những người cho máu lần đầu tiên.

- Cân nặng : Nam trên 45 kg. Nữ trên 42 kg
- Huyết áp: Huyết áp tối thiểu $\geq 70\text{mmHg}$
Huyết áp tối đa $\leq 160\text{mmHg}$
- Mạch: ≥ 60 lần/ phút, không quá 100 lần/phút
- Khám lâm sàng không có biểu hiện bệnh lý và yếu tố nguy cơ.

2.3. Tiêu chuẩn về xét nghiệm

2.3.1. Các tiêu chuẩn xét nghiệm bắt buộc

- Xác định nhóm máu ABO
- Định lượng huyết sắc tố đạt ≥ 120 g/lít.
- Các xét nghiệm các bệnh nhiễm trùng truyền qua đường máu bao gồm: HIV, HBV, HCV, giang mai, sốt rét phải có kết quả âm tính, được làm bằng những kỹ thuật và thuốc thử theo quy định.

2.3.2. Các xét nghiệm bổ sung không bắt buộc

- Nhóm máu Rh
- Hematocrit : nam $\geq 0,37$ L/L, nữ $\geq 0,30$ L/L
- Đếm hồng cầu, công thức bạch cầu, máu lắng
- Chiếu, chụp X quang tim phổi
- Điện tâm đồ

Các xét nghiệm thuộc nhóm này không yêu cầu bắt buộc, có thể làm tùy theo nhu cầu, khả năng của mỗi trung tâm truyền máu.

3. TRÌ HOÃN NGƯỜI CHO MÁU

Như đã trình bày về vai trò quan trọng của tiền sử bệnh và kiểm tra sức khỏe người cho máu trong việc xác định nên loại hay trì hoãn người cho máu. Lý tưởng nhất là những người có khả năng cho máu sẽ quyết định tự loại ra nhờ các thông

tin và tư vấn khi cho máu. Tuy vậy nhiều khi qua tư vấn hoặc khám tuyến chọn, nhân viên truyền máu vẫn cần phải quyết định trì hoãn tạm thời hoặc loại vĩnh viễn nhiều trường hợp. Vấn đề này càng nổi cộm và khó khăn đối với các cơ sở truyền máu dựa hoàn toàn vào nguồn người cho máu chuyên nghiệp, người nhà bệnh nhân cho máu và luôn ở trong tình trạng thiếu máu.

Một điều thường xuyên xuất hiện đó là nhiều người cho máu rất lo lắng, thậm chí hoảng sợ khi được thông báo mình không đủ tiêu chuẩn cho máu (loại tạm thời hoặc vĩnh viễn). Vì vậy nên tiến hành việc thông báo cho người cho máu thông tin trên một cách tuần tự như sau:

- Sau khi thông báo đừng bao giờ quên giải thích người cho máu một cách rõ ràng, chân tình là vì sao họ không đủ tiêu chuẩn cho máu.

- + Cho máu có thể gây nguy hiểm cho sức khỏe của họ

- + Những đơn vị máu mà họ có thể nguy hiểm đến người nhận (hoặc do bệnh tật của họ hoặc do nguy cơ các nguyên nhân nhiễm trùng có thể có trong máu).

- Động viên an ủi người cho máu vì họ có thể rất hoảng sợ do nghĩ rằng sức khỏe của họ xấu hơn thực tế.

- Giải thích với người cho máu việc trì hoãn này là tạm thời hay vĩnh viễn, nếu là tạm thời thì cần hướng dẫn thời điểm quay lại kiểm tra và động viên họ tiếp tục cho máu khi đủ điều kiện.

- Cung cấp thông tin về nơi nào mà họ có thể đến tư vấn, khám kiểm tra. Hướng dẫn cụ thể, giới thiệu, tạo điều kiện cho người cho máu để họ có thể có được việc kiểm tra và tư vấn nhanh nhất nếu họ mong muốn.

4. THEO DÕI VIỆC TUYỂN CHỌN NGƯỜI CHO MÁU

Đây là công việc rất cần thiết, việc thực hiện tốt công đoạn này sẽ tạo được những hiệu quả trước mắt cũng như lâu dài sau:

- Theo dõi sức khỏe người cho máu, tư vấn được kịp thời đặc biệt là những người cho máu thường xuyên.

- Góp phần tham gia vận động mọi người cho máu, làm tăng dần số lượng người cho máu thường xuyên, người cho máu tình nguyện không lấy tiền.

- Giảm được số lượng người cho máu bị loại vĩnh viễn, hoặc trì hoãn tạm thời.

- Giảm được số lượng máu phải hủy do xét nghiệm các bệnh nhiễm trùng truyền qua đường máu có kết quả dương tính.

- Điều hòa được lượng máu phù hợp với nhu cầu sử dụng.

Công tác tuyển chọn người cho máu là một việc hết sức quan trọng, là nền tảng của một cơ sở truyền máu an toàn và hiệu quả. Đây là một công việc phải được tiến hành thường xuyên, liên tục và có tiêu chuẩn, nó sẽ góp phần rất lớn cho việc tăng nhanh được chất lượng và số lượng người cho máu cũng như những đơn vị máu, nâng cao hiệu quả chuyên môn của điều trị và cấp cứu lâm sàng.

LẤY MÁU (THU GOM MÁU)

1. CHUẨN BỊ THU GOM MÁU (xem thêm sách kỹ thuật xét nghiệm máu, 2005)

1.1. Khu vực lấy máu

- Địa điểm lấy máu cần rộng rãi, thoáng sạch sẽ, đủ ánh sáng, mát về mùa hè, ấm về mùa đông (quạt, máy sưởi, điều hòa).
- Cung cấp đủ nước sạch, nhà vệ sinh thuận tiện, nơi xe ra vào.
- Lưu ý phương tiện phòng chống cháy nổ, lối thoát hiểm, đảm bảo an toàn cho người cho máu, đặc biệt khi tập trung đông người.

1.2. Dụng cụ - phương tiện lấy máu (xem kỹ thuật).

1.3. Nhân lực

2. KIỂM TRA CÁC THỦ TỤC ĐĂNG KÝ CHO MÁU VÀ TIẾP NHẬN NGƯỜI CHO MÁU

2.1. Xác định người cho máu

2.2. Tiếp nhận người cho máu

3. TIẾN HÀNH LẤY MÁU: Một số điểm cần chú ý:

- Phải kiểm tra đôi chiếu ngay trước khi lấy máu các thủ tục hành chính giữa hồ sơ cho máu, chứng minh thư - ống lấy máu xét nghiệm - túi lấy máu để tránh nhầm lẫn hay đổi người.
- Phải luôn giao tiếp với người cho máu trong quá trình lấy máu.
- Sau khi lấy máu xong cần để người cho máu nằm nghỉ một thời gian ngắn và thay đổi tư thế từ từ trước khi rời khỏi phòng lấy máu.
- Biết chăm sóc người cho máu khi có những phản ứng không mong muốn xảy ra như choáng ngất, mệt mỏi...
- Lấy máu vào túi dẻo là quy trình lấy máu theo hệ thống kín, có thể thực hiện lấy máu ở nhiều nơi, không đòi hỏi điều kiện vô trùng phức tạp và tốn kém.

4. TƯ VẤN VÀ CHĂM SÓC SAU CHO MÁU

- Sau khi cho máu, người cho phải được nghỉ ngơi tối thiểu 20 phút để cơ thể bổ sung lượng máu đã cho và người cho cần được uống nước hoa quả hoặc một bữa ăn nhẹ.
- Khi người cho choáng váng hoặc chóng mặt thì để họ nằm đầu thấp, chân cao để tăng cung cấp máu cho não.

- Nên khuyên người cho máu tự chăm sóc sau khi cho máu:
 - + Uống nhiều nước hơn thường lệ trong vòng 4 giờ trước và sau khi cho máu.
 - + Giữ bông cầm máu ở chỗ chọc ven khoảng 12 giờ.
 - + Không uống quá nhiều rượu trước bữa ăn sau khi cho máu.
 - + Nếu chỗ chọc ven chảy máu nên đưa tay lên cao và ấn vào chỗ bông cầm máu cho tới khi máu ngừng chảy. Nếu máu vẫn chảy thì họ nên quay lại ngân hàng máu để nhân viên y tế xử trí.
 - + Nếu họ cảm thấy choáng váng hoặc chóng mặt, các triệu chứng dai dẳng thì họ nên quay lại ngân hàng máu để gặp nhân viên y tế.
 - + Tránh gắng sức trong khoảng 24 giờ sau khi cho máu.
 - + Cảm ơn người cho máu và khuyến khích họ cho máu nhắc lại.

5. THEO DÕI VÀ QUẢN LÝ NGƯỜI CHO MÁU

- Quản lý hồ sơ.
- Theo dõi sức khỏe.
- Theo dõi bệnh nhiễm trùng.

6. NHỮNG PHẢN ỨNG BẤT LỢI CỦA NGƯỜI CHO MÁU, CÁCH XỬ TRÍ

Hầu hết người cho máu chịu đựng khi cho máu đều rất tốt, ít khi xảy ra các phản ứng bất lợi với người cho. Một số các phản ứng bất lợi đó là:

6.1. Những trục trặc ở dòng máu chảy do chệch kim, bán tắc khi dòng máu chảy quá chậm. Xử trí bằng cách chỉnh lại vị trí kim, nếu kim bị bán tắc thì bắt buộc phải rút ra để vượt phần máu đông ra ngoài và tiến hành chọc ven lại từ đầu. Chú ý trước khi rút kim cần phải dùng panh kẹp chặt dây lấy máu cho túi lấy máu trở thành hệ thống kín.

6.2. Tụ máu: do kỹ thuật chọc không chuẩn xác, do thành mạch nơi chọc mỏng. Xử trí sau khi lấy máu bằng ép nhẹ và giải thích để người cho máu yên tâm, tránh hoang mang lo sợ. Giữ miếng băng ép khoảng 2 đến 4 giờ, nhắc người cho máu có thể vận động tay bình thường nhưng nên tránh động tác mạnh như nâng các vật nặng, có thể dùng thuốc giảm đau, chống phù nề tại chỗ, nhắc họ có thể quay lại cơ sở truyền máu kiểm tra nếu họ cảm thấy chưa yên tâm.

6.3. Tai biến do chọc vào động mạch: trường hợp này rất hiếm gặp. Xử trí trong trường hợp thấy máu chảy vào trong túi có màu đỏ tươi và rất mạnh, cần tháo ngay dây ga rô, chặt dây lấy máu, rút kim và băng ép lại ngay ở vị trí chọc ven, để tay lên vị trí cao khoảng từ 5 đến 10 phút, giữ miếng băng ép khoảng 4 đến 6 giờ. Báo cáo bác sĩ phụ trách, động viên và giải thích để người cho máu an tâm, chỉ cho người cho máu rời cơ sở truyền máu khi họ cảm thấy hoàn toàn bình thường.

Xin lỗi họ và hẹn họ quay lại vào một dịp khác, nhắc họ có thể quay lại cơ sở truyền máu hoặc trung tâm y tế gần nơi họ sinh sống nếu họ cảm thấy cần thiết hoặc còn e ngại.

6.4. Phản ứng nhẹ: như lo lắng, bồn chồn, mạch nhanh, da mặt nhợt nhạt, vã mồ hôi, choáng váng, thở ngáp, buồn nôn. Xử trí là ngừng ngay việc lấy máu, để người cho máu nằm đầu thấp, tạo môi trường không khí thoáng cho người cho máu, hướng dẫn họ thở đều và chậm, có túi chứa chất nôn để dự phòng ngay bên cạnh. Để người cho máu nằm nghỉ ngơi thật đầy đủ, cho họ uống một cốc nước trà đường lớn. Cần động viên, giải thích để người cho máu thấy luôn có sự theo dõi của nhân viên y tế để họ yên tâm. Cho người cho máu ra về khi thấy họ đã hoàn toàn bình thường.

6.5. Phản ứng trung bình: với các biểu hiện như ngất xỉu, mạch chậm; nhỏ, thở nhanh nông, chân tay lạnh, da nhợt nhạt, vã mồ hôi... Xử trí là ngừng ngay việc lấy máu, hạ thấp đầu người cho máu, nói lỏng quần áo, tạo không khí thoáng cho người cho máu, kiểm tra mạch huyết áp. Cần động viên, an ủi, giải thích và để người cho máu thấy luôn có sự theo dõi của nhân viên y tế để họ yên tâm. Chỉ cho người cho máu ra về khi thấy họ đã hoàn toàn bình thường, đồng thời nên khuyên họ không nên cho máu nữa. Ghi lại các diễn biến, thời gian kéo dài... vào hồ sơ người cho máu. Trường hợp cần thiết có thể nên có nhân viên đưa họ về.

6.6. Phản ứng nặng: ngất xỉu, mất ý thức, có thể kèm theo co giật và không kiểm soát được bài tiết. Để người cho máu nằm đầu thấp, nằm nghiêng để tránh sặc đường hô hấp, kiểm tra mạch huyết áp thường xuyên. Nói lỏng quần áo, tạo không khí thoáng cho người cho máu, tạo sự cách biệt với những người đang cho máu xung quanh để họ không hoảng sợ có thể dẫn đến phản ứng dây chuyền. Trong các trường hợp phản ứng co giật kéo dài trên 5 phút, đây là trường hợp cấp cứu, cần phải có bác sĩ phụ trách theo dõi chặt chẽ, nếu cần có thể tiêm valium, depersolon tĩnh mạch. Ghi toàn bộ các diễn biến vào hồ sơ người cho máu, để người cho máu nghỉ ngơi cho đến khi hồi phục hoàn toàn mới được rời khỏi cơ sở lấy máu (phải có sự đồng ý của nhân viên y tế và kiểm tra trước khi họ ra về), giải thích và động viên họ một cách cẩn thận chu đáo. Nên có nhân viên cơ sở truyền máu đưa họ về. Tất nhiên những người này phải được giải thích là không nên và không được cho máu nữa.

Mỗi cơ sở truyền máu cần tạo ra cho mình một đội ngũ nhân viên có trình độ chuyên môn cao, khá tốt trong giao tiếp, quy trình làm việc thật bài bản, như vậy mới có thể đạt được hiệu quả cao trong công việc, phát triển được đội ngũ người cho máu ngày càng đông cả về số lượng cũng như chất lượng, người cho máu an toàn. Có như vậy mới đạt được đến mục tiêu của ngành truyền máu là có đủ được lượng máu an toàn chất lượng cho nhu cầu cấp cứu điều trị từ những người cho máu tình nguyện, nhân đạo, nhắc lại và không lấy tiền.

CÁC CHẾ PHẨM MÁU VÀ SỬ DỤNG LÂM SÀNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Truyền máu là một liệu pháp điều trị rất có hiệu quả trong nhiều bệnh lý và đã góp phần hỗ trợ quan trọng trong điều trị và bảo vệ sức khỏe cộng đồng. Cũng như mọi liệu pháp y học khác, truyền máu cần được sử dụng đúng đắn, hợp lý nhằm phát huy tối đa hiệu quả và hạn chế tối thiểu những tai biến truyền máu.

Nguyên tắc cơ bản của truyền máu hiện đại là chỉ sử dụng loại chế phẩm máu mà người bệnh cần. Như vậy, máu toàn phần là một chế phẩm trước đây được sử dụng rộng rãi trong nhiều loại bệnh chỉ nên sử dụng khi người bệnh cần đồng thời cả hồng cầu và huyết tương, như trong ngoại khoa chảy máu cấp với số lượng mất máu 1,5 - 2 lít hay hơn nữa và một số trường hợp truyền thay máu.

Vai trò và lợi ích của truyền máu có thể nhắc đến trong nhiều hoàn cảnh, tình trạng lâm sàng và mục đích của thầy thuốc cũng như người được truyền máu. Trong số đó có những điểm đã được công nhận, có điểm còn gây tranh cãi. Cho đến nay, người ta khẳng định rằng truyền máu có hiệu quả trong những mục đích điều trị như:

1. Khôi phục lượng huyết sắc tố nhằm duy trì chức năng vận chuyển oxy của máu.
2. Khôi phục thể tích máu nhằm duy trì chức năng sống của cơ thể.
3. Khôi phục khả năng đông cầm máu tránh các nguy cơ mất máu tiếp diễn.
4. Trợ giúp khả năng chống nhiễm trùng của cơ thể.

Trên thực tế mỗi người bệnh có những nhu cầu điều trị rất khác nhau diễn ra trong những tình huống rất phong phú, đa dạng, do vậy thực hành truyền máu lâm sàng cần được sự quan tâm và phối hợp của mọi người có liên quan từ người cung cấp đến người sử dụng, từ y tá điều dưỡng, kỹ thuật viên đến bác sĩ điều trị và cả sự hợp tác của người bệnh và gia đình.

2. TRUYỀN CÁC CHẾ PHẨM HỒNG CẦU

2.1. Những ảnh hưởng của truyền các chế phẩm hồng cầu

2.1.1. Tuần hoàn: ở Việt Nam, theo quy định hiện hành thể tích định danh một đơn vị máu là 250ml và 350ml. Do sự có mặt của dung dịch chống đông và bảo quản máu, trên thực tế một đơn vị máu toàn phần có thể tích 285ml hoặc 400ml, trong khi đó một đơn vị khối hồng cầu có thể tích tương ứng là 150ml hoặc 250ml. Khi truyền vào cơ thể, thể tích máu người bệnh sẽ được tăng lên tương ứng và duy trì kéo dài trung bình 24 giờ sau truyền. Ảnh hưởng này kéo dài hơn khi truyền máu trên bệnh nhân suy gan, thậm chí gây quá tải tuần hoàn và có nguy cơ gây suy tim cấp.

Như vậy máu toàn phần có hiệu quả trong phục hồi thể tích máu bị mất, trong khi khối hồng cầu giúp làm giảm nhẹ gánh nặng tuần hoàn trong khi vẫn duy trì hiệu quả điều trị thiếu hồng cầu.

2.1.2. Hồng cầu: truyền các chế phẩm hồng cầu rất có hiệu quả trong mất hồng cầu cấp, nhưng hiệu quả lâu dài cần được cân nhắc do sự già cỗi của những hồng cầu truyền vào cũng như do sự ức chế một phần khả năng tạo hồng cầu ở người bệnh do bản thân việc tăng hồng cầu do truyền máu.

Thời gian sống của mỗi hồng cầu là 120 ngày. Mỗi đơn vị hồng cầu gồm các hồng cầu có thời gian sống khác nhau. Trong quá trình lưu trữ, các hồng cầu giảm dần khả năng sống. Vào cuối thời gian bảo quản, trung bình có khoảng 80% hồng cầu sống và lưu lượng tuần hoàn của người bệnh sau khi truyền và những hồng cầu này thoái hoá dần với nửa thời gian sống vào khoảng 30 - 50 ngày.

2.1.3. Cung cấp oxy cho cơ thể: hồng cầu là các tế bào chứa huyết sắc tố có chức năng chuyển vận chuyển oxy cung cấp cho các tổ chức. Truyền các chế phẩm hồng cầu làm tăng lượng huyết sắc tố giúp cải thiện nhanh chóng mức cung cấp oxy cho cơ thể và đây là mục đích chính của liệu pháp điều trị này. Tuy nhiên để phát huy tốt hiệu quả này cần phải duy trì tốt chức năng tim mạch, hô hấp của người bệnh.

2.2. Máu toàn phần

- Đặc điểm: là máu tĩnh mạch lấy với dung dịch chống đông
- Điều kiện bảo quản và hạn dùng: ở 4°C trong 35 ngày với chất chống đông citrat - phosphat - glucose - adenin.
- Chỉ định sử dụng: Chỉ định phù hợp nhất là:
 - + Mất máu khối lượng lớn (trên 30% thể tích máu, tương ứng với mất trên 1000ml máu ở người có thân trọng khoảng 50kg).
 - + Truyền thay máu

• Lưu ý:

- Trong trường hợp không có máu toàn phần, có thể thay thế bằng truyền dung dịch điện giải, dung dịch đại phân tử hoặc huyết tương kèm khối hồng cầu.
- Truyền máu ở trẻ sơ sinh mất máu cấp nên sử dụng máu toàn phần bảo quản dưới 5 ngày để tránh những nguy cơ rối loạn điện giải, rối loạn chuyển hoá do máu bảo quản dài ngày và đảm bảo tốt chức năng vận chuyển oxy của hồng cầu truyền vào.
- Máu toàn phần loại bỏ một phần huyết tương có thể làm tăng hiệu quả điều trị trong thay máu hoặc trong tình trạng mất máu thể tích rất lớn (tương đương với toàn bộ thể tích máu của bệnh nhân hoặc hơn nữa.)
- Máu toàn phần tươi thường được đề cao, nhưng trên thực tế rất khó đáp ứng do mất khá nhiều thời gian dành cho các xét nghiệm sàng lọc và sau đó cần phải nhanh chóng điều chế các thành phần máu. Hơn nữa, máu toàn phần tươi chỉ

khác máu toàn phần đã bảo quản ở thành phần tiểu cầu, yếu tố đông máu VIII, nhưng lại có thể thay thế với chất lượng tốt hơn nhiều bằng chế phẩm tương ứng. Ngoài ra, chức năng hồng cầu của máu bảo quản dưới 5 ngày không kém máu toàn phần tươi.

2.3. Khối hồng cầu

– Đặc điểm: là máu toàn phần đã loại bỏ phần lớn huyết tương và có bổ sung dung dịch nuôi dưỡng hồng cầu.

– Điều kiện bảo quản và hạn dùng: ở 4°C trong 35 ngày với dung dịch nuôi dưỡng hồng cầu có natri clorua - adenin - glucose - mannitol.

– Chỉ định sử dụng: thường được sử dụng trong các trường hợp thiếu máu mạn tính. Đây là chỉ định bắt buộc khi bệnh nhân có kèm tình trạng suy tim, thận, người già yếu, mắc bệnh dài ngày.

• Lưu ý: Bệnh nhân thiếu máu mạn tính thường dung nạp tốt với tình trạng thiếu máu do vậy không nên truyền máu khi lượng huyết sắc tố trên 80g/l ở bệnh nhân không có bệnh lý tim mạch.

2.4. Khối hồng cầu loại bỏ bạch cầu, tiểu cầu

– Đặc điểm: là khối hồng cầu đã loại bỏ bạch cầu, tiểu cầu. Mức loại bỏ bạch cầu, tiểu cầu tùy thuộc kỹ thuật sử dụng. Lọc bạch cầu bằng bộ lọc bạch cầu có hiệu quả cao nhất.

– Điều kiện bảo quản và hạn dùng: tùy thuộc kỹ thuật sử dụng. Có thể hạn sử dụng kéo dài như các chế phẩm nói ở trên khi được điều chế trong hệ thống kín và vô trùng hoặc hạn sử dụng trong 24 giờ sau điều chế trong hệ thống hở không đảm bảo vô trùng.

– Chỉ định sử dụng: khối hồng cầu loại bỏ bạch cầu, tiểu cầu có thể làm giảm các tai biến truyền máu dạng sốt, rét, run, mẩn ngứa, mề đay, buồn nôn, nôn... xảy ra trong vòng 8 giờ sau truyền máu. Do vậy chỉ định hợp lý ở các bệnh nhân thiếu máu được truyền máu nhiều lần đã có tiền sử phản ứng truyền máu như trên. Số lượng $< 0,5 \times 10^9$ BC/đv khối hồng cầu có thể phòng ngừa các tai biến đó. Mục đích này có thể đạt được với các kỹ thuật loại bỏ bạch cầu đơn giản bằng cách ly tâm.

– Phòng ngừa nguy cơ gây miễn dịch hệ HLA: các bạch cầu có mang các kháng nguyên hệ HLA trên màng tế bào. Kháng nguyên hệ HLA không chỉ có mặt trên tế bào bạch cầu mà có mặt trên nhiều loại tế bào, tổ chức của cơ thể. Việc sinh ra các kháng thể hệ HLA do truyền chế phẩm có chứa bạch cầu có thể gây ra phản ứng loại thải mảnh ghép ở các bệnh nhân cần ghép cơ quan, tổ chức như ghép tuỷ, ghép thận, gan,... Để đạt được việc phòng ngừa này, số lượng bạch cầu trong các đơn vị khối hồng cầu cần phải $< 0,5 \times 10^7$ BC/đv và thực hiện được bằng cách sử dụng các bộ lọc bạch cầu.

– Phòng ngừa bệnh lý ghép chống chủ ở bệnh nhân ghép cơ quan, tổ chức và các tình trạng suy giảm miễn dịch. Với mục đích này có thể sử dụng khối hồng cầu chiếu phóng xạ để bất hoạt các bạch cầu lympho còn sót lại.

- Phòng ngừa một số tình trạng bệnh lý do lây truyền qua bạch cầu như lây truyền virus CMV, nhiễm trùng vi khuẩn Yersinia,...

• *Lưu ý:* Khả năng loại bỏ bạch cầu rất khác nhau tùy từng kỹ thuật sử dụng, trong khi yêu cầu mức độ loại bỏ bạch cầu cũng rất khác nhau tùy loại bệnh lý lâm sàng và nhu cầu điều trị, do vậy cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa nhà sản xuất và thầy thuốc.

2.5. Khối hồng cầu rửa

- Đặc điểm: là khối hồng cầu rửa nhiều lần bằng dung dịch nước muối đẳng trương nhằm loại bỏ hầu hết huyết tương và sau đó bổ sung dung dịch muối để hoà loãng.

- Điều kiện bảo quản và hạn dùng: ở 4°C trong 24 giờ

- Chỉ định sử dụng:

+ Thiếu máu tan máu miễn dịch có hoạt hoá bổ thể

+ Chỉ định hợp lý trong thiếu máu mạn tính có tiền sử truyền máu dị ứng với các thành phần huyết tương.

• *Lưu ý:*

- Thiếu máu tan máu miễn dịch có nhiều loại, trong đó ở người bệnh có hoạt hoá bổ thể (trong hội chứng thiếu máu tan máu kịch phát ban đêm) gặp tỷ lệ không nhiều.

- IgA là thành phần có thể thiếu hụt bẩm sinh gặp ở một số người bình thường khi có tiếp xúc với những thành phần thuốc, dịch truyền có lẫn IgA có thể sinh kháng thể chống IgA. Các kháng thể này thường gây phản ứng dị ứng dạng phản vệ khi truyền máu có chứa IgA. Truyền khối hồng cầu rửa có thể tránh được tai biến nguy hiểm này.

3. TRUYỀN CÁC CHẾ PHẨM TIỂU CẦU

3.1. Vài nét về tiểu cầu

- Tiểu cầu là một trong những thành phần quan trọng tham gia trong quá trình đông cầm máu nhằm phòng ngừa chảy máu. Thiếu tiểu cầu gây nên những bệnh cảnh chảy máu rất đa dạng.

- Khả năng ngăn ngừa chảy máu của tiểu cầu tùy thuộc vào số lượng và tình trạng chức năng của tiểu cầu. Trên thực tế các tình trạng chảy máu có liên quan đến tiểu cầu thường có phối hợp phức tạp giữa những mức độ giảm số lượng và mức rối loạn chức năng tiểu cầu có từ trước hoặc mới xuất hiện do bản thân loại bệnh lý đó, và/hoặc do các thuốc hoặc phương cách điều trị trước đó gây ra.

- Mỗi tiểu cầu bình thường có thời gian sống khoảng 9 - 10 ngày. Thời gian sống của tiểu cầu giảm trong rất nhiều loại bệnh lý. Tiểu cầu truyền vào người bệnh còn bị giảm sút thời gian sống còn do nhiều nguyên nhân khác nữa. Một số người bệnh có kháng thể chống tiểu cầu làm cho đời sống tiểu cầu bị rút lại rất ngắn, thậm chí các tiểu cầu chỉ tồn tại vài phút trong tuần hoàn người bệnh.

- Điều trị dự phòng với mục đích duy trì số tiểu cầu của người bệnh không giảm quá $10 \times 10^9/l$. Tuy nhiên, trên thực tế có một số bệnh nhân có thể dung nạp tốt với số tiểu cầu thấp tới $5 \times 10^9/l$.

3.2. Huyết tương giàu tiểu cầu

- Đặc điểm: là huyết tương chứa phần lớn tiểu cầu, bạch cầu điều chế từ 1 đến 2 đơn vị máu toàn phần tươi. Đây là chế phẩm tiểu cầu ở dạng thô sơ với hiệu quả điều trị hạn chế. Số lượng tiểu cầu từ $0,35$ đến $0,70 \times 10^{11}$ TC/đv.

- Điều kiện bảo quản và hạn dùng: ở $22^{\circ}C$ không lác, trong 24 giờ kể từ lúc lấy máu.

- Chỉ định sử dụng: không có chỉ định chính thức nào. Tuy nhiên hiện nay vẫn còn được một số thầy thuốc yêu cầu trong những bệnh lý như sốt xuất huyết Dengue.

- Lưu ý: Trong bệnh lý sốt xuất huyết Dengue có tình trạng cô đặc máu gây rối loạn vi tuần hoàn kết hợp với giảm tiểu cầu. Huyết tương giàu tiểu cầu ngoài việc cung cấp một số lượng tiểu cầu không lớn lắm, nhưng với lượng huyết tương đáng kể (200 - 250ml) có thể làm giảm cô đặc máu, chống sốc, cải thiện vi tuần hoàn qua đó gián tiếp cải thiện tình trạng lâm sàng và ngăn ngừa nguy cơ giảm số lượng tiểu cầu gây xuất huyết nguy hiểm.

3.3. Khối tiểu cầu

- Đặc điểm: là chế phẩm tiểu cầu đậm đặc được điều chế từ nhiều đơn vị máu toàn phần hoặc từ gạn tách tiểu cầu trực tiếp của một người cho. Số lượng tiểu cầu từ $1,5$ đến $4,5 \times 10^{11}$ TC/đv.

- Điều kiện bảo quản và hạn dùng: bảo quản ở $22^{\circ}C$ có lác liên tục trong thời gian từ 24 giờ (điều chế trong hệ thống hở) đến 5 ngày (trong hệ thống kín).

- Chỉ định sử dụng: điều trị và dự phòng chảy máu do giảm số lượng và/hoặc chức năng tiểu cầu.

- Các loại khối tiểu cầu: sau đây là một số loại khối tiểu cầu.

3.3.1. Khối tiểu cầu hỗn hợp

Là khối tiểu cầu được điều chế từ 4 - 12 đơn vị máu toàn phần cùng nhóm máu ABO. Sử dụng thận trọng do điều chế từ nhiều đơn vị máu (nguy cơ nhiễm trùng, các bệnh lây qua truyền máu, đồng miễn dịch...). Giá thành rẻ.

Thường được dùng ở bệnh nhân mới mắc bệnh, ít có nguy cơ đồng miễn dịch hệ HLA.

3.3.2. Khối tiểu cầu gạn tách tự động (từ một người cho duy nhất)

Là khối tiểu cầu được điều chế từ một người cho máu bằng máy tách tế bào tự động. Nguy cơ nhiễm trùng và lây truyền bệnh lây qua truyền máu thấp. Giảm nguy cơ đồng miễn dịch, giá thành cao.

Thường được dùng ở bệnh nhân giảm tiểu cầu miễn dịch, có nguy cơ đồng miễn dịch hệ HLA.

3.3.3. Khối tiểu cầu loại bạch cầu

Là khối tiểu cầu đã được loại bỏ bạch cầu bằng nhiều kỹ thuật khác nhau.

Có thể làm giảm nguy cơ đồng miễn dịch HLA, phản ứng ghép chống chủ.

Thường được sử dụng ở bệnh nhân giảm tiểu cầu do nguyên nhân miễn dịch, bệnh nhân ghép tủy, thận.

3.3.4. Khối tiểu cầu hoà hợp hệ HLA

Ở những bệnh nhân hiệu quả truyền tiểu cầu kém cần nghĩ đến nguyên nhân đồng miễn dịch HLA và xem xét sử dụng khối tiểu cầu hoà hợp HLA được lựa chọn từ người cho là chị em ruột hoặc từ danh sách người cho đã định nhóm HLA.

3.4. Những lưu ý trong truyền tiểu cầu

- Truyền tiểu cầu có hiệu quả cao trong điều trị và phòng chảy máu do giảm số lượng hoặc chất lượng tiểu cầu. Tuy nhiên để tránh các chỉ định truyền tiểu cầu không cần thiết cần cân nhắc chỉ định dựa trên tình trạng chung của bệnh nhân (sốt, nhiễm trùng, điều trị hoá chất chống ung thư,...) nguyên nhân chảy máu, số lượng và chức năng tiểu cầu cũng như nguy cơ gây đồng miễn dịch do truyền tiểu cầu, nhất là trường hợp truyền tiểu cầu cho bệnh nhân xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch.

- Hiệu quả truyền tiểu cầu kém với những cuộc truyền tiểu cầu có thể do các nguyên nhân miễn dịch hoặc không miễn dịch. Các nguyên nhân miễn dịch có thể do đồng miễn dịch với kháng nguyên của tiểu cầu hoặc kháng nguyên HLA, hoặc do tự miễn dịch gặp trong bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch. Các nguyên nhân không miễn dịch như gan, lách to, sử dụng thuốc hoá chất, tăng tiêu thụ tiểu cầu, các rối loạn đông cầm máu v.v...

- Có một số trường hợp giảm số lượng hoặc chất lượng tiểu cầu nhưng chống chỉ định truyền tiểu cầu. Các chống chỉ định có ý nghĩa tương đối như: không nên truyền tiểu cầu dự phòng ở bệnh nhân có miễn dịch tiểu cầu, truyền tiểu cầu kém hiệu quả, hội chứng ban xuất huyết giảm tiểu cầu tắc mạch,...

- Truyền tiểu cầu không hoà hợp nhóm hồng cầu ABO: kháng nguyên ABO có mặt trên tiểu cầu nên truyền tiểu cầu không hoà hợp nhóm ABO có thể làm giảm số lượng tiểu cầu lưu hành sau truyền máu. Tuy nhiên đứng trước tình trạng sống còn của bệnh nhân, có thể chỉ định truyền tiểu cầu không hoà hợp nhóm ABO một cách an toàn, nhất là khi đã loại bỏ phần lớn huyết tương không hoà hợp với hồng cầu người nhận.

4. TRUYỀN BẠCH CẦU HẠT

Cho đến nay một số bệnh nhân có tình trạng lâm sàng cải thiện tốt sau truyền bạch cầu hạt. Tuy nhiên, truyền bạch cầu hạt hiện chưa được sử dụng rộng rãi do còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng. Truyền bạch cầu hạt điều chế từ một người

cho máu bằng kỹ thuật gạn tách tế bào tự động chi phí tốn kém và tiêu tốn nhiều thời gian cho cả nhân viên điều chế cũng như người cho máu. Truyền bạch cầu hạt điều chế từ nhiều đơn vị máu toàn phần có nhiều nguy cơ nhiễm khuẩn và truyền các bệnh lây qua đường truyền máu cũng như có nguy cơ lớn gây đồng miễn dịch hệ HLA. Các vấn đề trên cần được nghiên cứu khi cân nhắc với những lợi ích do truyền bạch cầu hạt đem lại.

Chỉ định bệnh nhân nhiễm trùng nặng không kiểm soát được bằng liệu pháp kháng sinh có giảm nặng bạch cầu hạt, số lượng dưới $0,5 \times 10^9/\text{lít}$. Truyền bạch cầu hạt không có hiệu quả với nhiễm trùng khu trú hoặc do các nguyên nhân không phải vi khuẩn.

• *Lưu ý:*

- Nên chọn người thân của bệnh nhân là người cho bạch cầu
- Bạch cầu hạt cần được truyền ngay sau khi điều chế.
- Truyền bạch cầu hạt thường thực hiện trong 3 -6 ngày liên tiếp để đạt hiệu quả mong muốn...
- Truyền bạch cầu hạt có thể gặp các biến chứng phổi nhất là ở những bệnh nhân có tổn thương phổi. Biểu hiện bao gồm ho, khó thở, thở nhanh, sốt.

5. TRUYỀN CÁC CHẾ PHẨM HUYẾT TƯƠNG

5.1. Vài nét về huyết tương

- Huyết tương có chứa nhiều yếu tố đông máu tham gia quá trình đông cầm máu do vậy thường được sử dụng trong các rối loạn đông cầm máu do thiếu hụt một (bệnh lý bẩm sinh) hoặc nhiều yếu tố đông máu (đông máu rải rác nội mạch, suy gan, quá liều thuốc chống đông).

- Các chế phẩm điều chế từ huyết tương có thể giúp tăng hiệu quả điều trị một số bệnh lý rối loạn đông máu nhất định.

5.2. Huyết tương và huyết tương tươi đông lạnh

- Đặc điểm: huyết tương điều chế từ máu toàn phần tươi (trong 6-8 giờ sau lấy máu) là huyết tương tươi có nồng độ yếu tố V, VIII ở mức bình thường, khác huyết tương bảo quản có nồng độ yếu tố V, VIII giảm thấp.

- Điều kiện bảo quản và hạn dùng: bảo quản ở nhiệt độ đông lạnh -35°C thời gian 2 năm

- Chỉ định sử dụng: điều trị và dự phòng các rối loạn đông máu do thiếu hụt một hoặc nhiều yếu tố đông máu.

• *Lưu ý:* Cần nhắc chỉ định truyền huyết tương với mục đích khôi phục thể tích tuần hoàn khi có thể sử dụng các dung dịch điện giải, đại phân tử có ít nguy cơ tai biến hơn nhiều. Huyết tương cũng không phải là nguồn cung cấp kháng thể chống nhiễm trùng tốt so với việc sử dụng chế phẩm gamma globulin.

5.3. Tủa lạnh giàu yếu tố VIII

– Đặc điểm: là chế phẩm được điều chế từ nhiều đơn vị huyết tương tươi đông lạnh có chứa liều lượng cao yếu tố VIII (yếu tố chống hemophilia A), khoảng 300đv yếu tố VIII cho đơn vị tủa VIII. Chế phẩm còn chứa liều lượng cao fibrinogen.

– Điều kiện bảo quản và hạn dùng: bảo quản ở nhiệt độ đông lạnh -35°C thời gian 2 năm.

– Chỉ định sử dụng

+ Điều trị và dự phòng chảy máu do thiếu hụt yếu tố đông máu bẩm sinh (bệnh hemophilia A, von Willebrand,...) hoặc phối hợp trong một số bệnh lý khác (đông máu nội mạch rải rác,...)

+ Điều trị thiếu hụt fibrinogen bẩm sinh và mắc phải.

• *Lưu ý:* Bệnh nhân mắc bệnh hemophilia A có thiếu hụt yếu tố VIII với những mức độ khác nhau và điều trị trong những tình trạng lâm sàng khác nhau. Yếu tố VIII sau khi truyền chỉ tồn tại một thời gian ngắn trong cơ thể người bệnh (nửa đời sống khoảng 8 - 12 giờ). Hơn nữa đây là bệnh lý di truyền bẩm sinh nên cần điều trị suốt cuộc đời. Do đó, cần cân nhắc chỉ định truyền dựa vào độ tuổi của bệnh nhân, mức độ nặng của bệnh, nguy cơ chảy máu trước mắt, nguy cơ tiềm tàng do sử dụng nhiều các chế phẩm máu, sự sẵn có của các loại chế phẩm, sự có mặt hoặc không có kháng thể chống yếu tố VIII, tình trạng di chứng...

TRUYỀN MÁU LÂM SÀNG: NGUYÊN TẮC VÀ CÁC BƯỚC THỰC HIỆN

Truyền máu là một phương pháp điều trị bao gồm truyền máu toàn phần hoặc các chế phẩm máu từ người cho sang người nhận (bệnh nhân). Truyền máu là một ngành khoa học y khoa bao gồm các khâu thu gom, sàng lọc, sản xuất và bảo quản chế phẩm máu và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng.

1. SƠ BỘ VỀ CÁC HỆ NHÓM MÁU

1.1. Các hệ nhóm hồng cầu chính có ý nghĩa trong truyền máu lâm sàng

Trong rất nhiều hệ nhóm máu hồng cầu được biết đến hiện nay thì hệ nhóm máu ABO và Rh có ý nghĩa quan trọng nhất trong lâm sàng nếu xét về khả năng gây phản ứng tan máu. Một số hệ nhóm máu khác có tần suất gây tan máu ít hơn (bảng 4.9).

Bảng 4.9. Các hệ nhóm máu có ý nghĩa quan trọng trong lâm sàng

Hệ nhóm máu	Khả năng gây phản ứng tan máu
ABO	Rất thường gặp
Rh	Thường gặp
Kell	Có thể gặp
Duffy	Có thể gặp
Kidd	Có thể gặp
Lutheran	Hiếm gặp
Lewis	Hiếm gặp
P	Hiếm gặp
MN	Hiếm gặp
li	Rất hiếm gặp

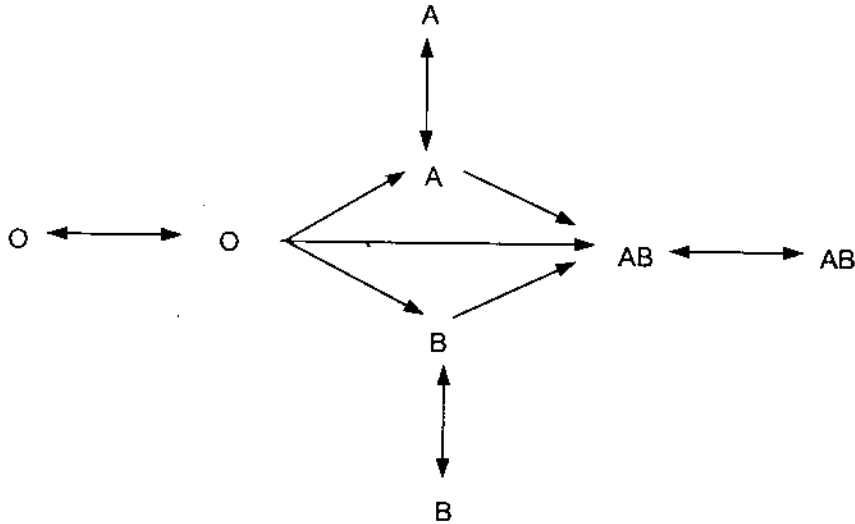
- *Các loại kháng thể của các hệ nhóm máu:* có hai loại kháng thể chính là kháng thể tự nhiên và kháng thể miễn dịch. Kháng thể tự nhiên có trong huyết tương của người không có kháng nguyên nhóm máu tương ứng và không được truyền máu từ trước hay mắc cảm do có thai. Quan trọng nhất là anti-A và anti-B của hệ ABO, thường là IgM và có khả năng phản ứng tốt nhất ở 4°C nên gọi là kháng thể lạnh. Kháng thể miễn dịch hình thành do phản ứng của cơ thể đáp ứng với kháng nguyên hồng cầu lạ sau truyền máu hoặc do mắc cảm trong thời gian mang thai. Các kháng thể này thường là IgG và phản ứng tốt nhất ở 37°C (kháng thể nóng). Một ví dụ về kháng thể miễn dịch là anti-Rh.

- *Hệ nhóm máu ABO:* đây là hệ nhóm máu có ý nghĩa quan trọng nhất trong truyền máu lâm sàng. Gen quy định của hệ nhóm máu này chứa 3 allele: A, B và O. Allel A và B có tác dụng tổng hợp các men đặc hiệu để gắn các gốc carbohydrat đặc trưng cho từng nhóm máu vào chất cơ bản H. Allel O không làm thay đổi chất H nói trên. Nhóm A có hai dưới nhóm là A1 và A2 được xác định bằng kháng thể đặc hiệu anti-A1. Kháng thể của hệ ABO là kháng thể tự nhiên. Kháng nguyên hệ ABO có trên bề mặt hồng cầu và các tế bào khác trong cơ thể (bao gồm bạch cầu và tiểu cầu cũng như trong các dịch cơ thể) (bảng 4.10).

Bảng 4.10. Hệ nhóm máu ABO

Kiểu gen	Kiểu hình	Kháng nguyên	Kháng thể tự nhiên
O	OO	O	anti - A, anti - B
A	AA hoặc AO	A	anti - B
B	BB hoặc BO	B	anti - A
AB	AB	AB	Không có

Sơ đồ truyền máu cổ điển phù hợp hệ nhóm máu ABO:



- **Hệ nhóm máu Rh:** Hệ nhóm máu Rh do các cặp gen allele Ce, Ee và D quy định (hiện chưa thấy có allele d nên không có D tạm gọi là d). Kháng thể của hệ Rh thường là kháng thể miễn dịch thu được sau khi truyền máu hoặc có thai lần trước mẹ có nhóm máu Rh (-) có thai mang nhóm Rh(+). Anti-D có ý nghĩa lâm sàng quan trọng nhất vì gây ra hầu hết phản ứng tan máu do bất đồng hệ nhóm máu Rh.

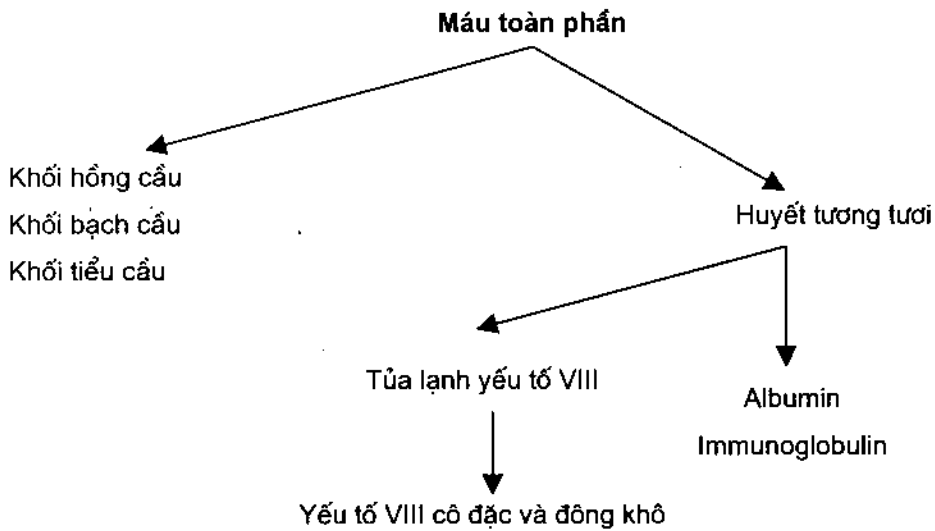
1.2. Sơ lược về hệ HLA (human leucocyte antigen system)

Bảng 4.11. Hệ HLA

Kháng nguyên	Lớp I	Lớp II
	HLA-A, -B, -C	HLA-DR, -DP, -DQ
Cấu trúc	Chuỗi polypeptid (do MHC mã hoá tổng hợp và β 2-microglobulin	Hai chuỗi polypeptid (α và β đều do MHC mã hoá tổng hợp)
Loại tế bào	Các tế bào có nhân, tiểu cầu	Tế bào lympho B, monocyct, đại thực bào, tế bào T hoạt hoá

1.3. Sơ lược về kháng nguyên tiểu cầu: ngoài kháng nguyên hệ ABO và HLA lớp 1, tiểu cầu còn có các kháng nguyên riêng ký hiệu HPA 1-5.

2. CÁC CHẾ PHẨM MÁU CHÍNH



3. QUY TRÌNH TRUYỀN MÁU CHUNG

Ngân hàng máu có chức năng thu gom máu từ người cho, sàng lọc các bệnh lây qua đường máu, sản xuất chế phẩm máu, bảo quản chế phẩm máu và phát máu theo yêu cầu điều trị bao gồm cả việc tiến hành các xét nghiệm hoà hợp miễn dịch giữa người cho và người nhận. Để đảm bảo có chế phẩm máu an toàn cần tuyên truyền vận động hiến máu nhân đạo trong cộng đồng (có nguy cơ thấp hơn về các bệnh lây qua đường máu và chất lượng máu tốt hơn người cho máu chuyên nghiệp), đảm bảo sàng lọc tốt các bệnh lây qua đường máu, sản xuất và bảo quản chế phẩm máu đúng quy cách, lọc bạch cầu trong chế phẩm máu...

Việc truyền máu được tiến hành tại bệnh phòng hoặc phòng mổ do chỉ định của bác sĩ điều trị theo điều lệnh truyền máu của Bộ Y tế ban hành năm 1992.

4. NGUYÊN TẮC TRUYỀN MÁU LÂM SÀNG

Truyền máu lâm sàng nhằm các mục tiêu sau:

- Thực hiện truyền máu và chế phẩm máu hợp lý nhằm đạt hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.
- Đảm bảo an toàn cho bệnh nhân về mặt miễn dịch (hoà hợp nhóm máu, hạn chế tối đa việc sinh kháng thể bất thường chống lại hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và các kháng thể khác).
- Đảm bảo an toàn cho bệnh nhân về các bệnh truyền qua đường máu. HIV, HBV, HCV, CMV, giang mai hoặc vi khuẩn khác, sốt rét hoặc các ký sinh trùng khác...

- Đảm bảo an toàn cho bệnh nhân về các biến chứng khác như quá tải tuần hoàn, nhiễm sắc do truyền máu...

- Đảm bảo an toàn cho nhân viên y tế thực hiện việc truyền máu.

Để đảm bảo các mục tiêu trên, truyền máu lâm sàng cần thực hiện đúng theo quy tắc điều trị của ngành y tế cụ thể là điều lệnh truyền máu do Bộ Y tế ban hành năm 1992 bao gồm các quy định về thu gom, sàng lọc, bảo quản chế phẩm máu, chỉ định truyền máu hợp lý và thực hiện việc truyền máu đúng quy cách.

5. CÁC BƯỚC THỰC HIỆN TRUYỀN MÁU LÂM SÀNG

5.1. Chỉ định truyền chế phẩm máu

Nguyên tắc chỉ định truyền chế phẩm máu hiện nay trên thế giới và ở nước ta là chỉ định truyền máu hợp lý trên cơ sở các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân và ưu tiên truyền máu từng phần.

5.1.1. Chỉ định truyền máu toàn phần: máu toàn phần hiện nay thường chỉ được chỉ định cho các bệnh nhân mất máu cấp số lượng lớn (thường trên 30% thể tích máu của cơ thể và có biểu hiện sốc giảm thể tích không bù được bằng các dung dịch thay thế). Trường hợp số lượng cần truyền ngay không lớn (2-3 đơn vị trở xuống) thì nên thay bằng khối hồng cầu. Máu toàn phần cần phù hợp nhóm máu ABO và Rh. Việc thay máu toàn phần nhóm O cần hết sức hạn chế và với số lượng không lớn (dưới 2 đơn vị).

5.1.2. Chỉ định truyền khối hồng cầu: khối hồng cầu được chỉ định cho các bệnh nhân mất máu cấp khối lượng vừa không bù được bằng các dung dịch thay thế và các bệnh nhân mất máu mạn tính. Khối hồng cầu được chỉ định dựa trên các dấu hiệu mất bù về tim mạch và thần kinh của bệnh nhân và kết quả xét nghiệm máu (Hb < 70 - 80 g/l). Khối hồng cầu cần phù hợp nhóm ABO và Rh. Việc thay khối hồng cầu O cần hết sức hạn chế.

5.1.3. Chỉ định truyền khối hồng cầu rửa: khối hồng cầu rửa được chỉ định cho các bệnh nhân truyền máu nhiều lần đã có biểu hiện dị ứng kiểu phản vệ trước đây, các bệnh nhân có mẫn cảm với protein lạ trong máu truyền vào, các bệnh nhân thiếu hụt IgA bẩm sinh có kháng thể chống lại IgA. Hồng cầu rửa cũng có thể được dùng cho các bệnh nhân tan máu tự miễn có hoạt hoá bổ thể kiểu đái huyết sắc tố kịch phát ban đêm.

5.1.4. Chỉ định truyền máu tự thân: truyền máu tự thân thường được chỉ định cho các trường hợp phẫu thuật theo chương trình định trước, lấy máu ngay trước khi mổ (sau khi gây mê) truyền lại vào cuối ca mổ, hoặc lấy máu trực tiếp bị mất trong ca mổ truyền lại cho bệnh nhân. Lấy máu dự trữ một thời gian trước mổ có hạn chế là giá thành đắt và không lấy được khối lượng máu lớn (thường chỉ từ 2 - 4 đơn vị).

5.1.5. Chỉ định truyền khối bạch cầu: khối bạch cầu được chỉ định cho các bệnh nhân có số lượng bạch cầu trung tính quá thấp (dưới 0,5G/l) và có tình trạng nhiễm trùng không đáp ứng với điều trị kháng sinh.

5.1.6. Chỉ định truyền khối tiểu cầu: khối tiểu cầu được chỉ định cho các bệnh nhân giảm tiểu cầu nặng có biểu hiện xuất huyết nghiêm trọng hoặc để điều trị dự phòng chảy máu do giảm tiểu cầu. Cần truyền tiểu cầu dự phòng trong các bệnh giảm tiểu cầu như suy tuỷ xương, loxêmi cấp sau điều trị hoá chất có số lượng tiểu cầu dưới 10 - 20G/l. Cần truyền tiểu cầu trong giảm tiểu cầu miễn dịch có số lượng tiểu cầu dưới 10 - 20G/l và/hoặc có biểu hiện xuất huyết nghiêm trọng có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân (tốt nhất là truyền khối tiểu cầu từ một người cho bằng cách tách tiểu cầu dùng máy tách tế bào). Tiểu cầu có thể truyền cho các bệnh nhân có suy nhược chức năng tiểu cầu. Tiểu cầu được truyền trong trường hợp truyền máu khối lượng lớn để đề phòng biến chứng chảy máu do pha loãng. Trong các can thiệp phẫu thuật trên bệnh nhân có giảm tiểu cầu cần truyền tiểu cầu dự phòng để duy trì số lượng tiểu cầu bệnh nhân ít nhất trên 50G/l. Tiểu cầu chỉ có kháng nguyên HLA lớp I nên ít khi hình thành kháng thể sau truyền nhiều lần (do kháng thể chỉ được hình thành khi hệ miễn dịch bị miễn cảm do kháng nguyên HLA cả 2 lớp I và II). Tuy nhiên một khi đã có kháng thể thì kháng thể này sẽ phá huỷ tiểu cầu và trong trường hợp này nên truyền khối tiểu cầu phù hợp HLA.

5.1.7. Chỉ định truyền huyết tương đông lạnh: huyết tương tươi đông lạnh được chỉ định để thay thế các yếu tố đông máu trong các trường hợp như đông máu rải rác trong lòng mạch, hemophilia B, trong trường hợp truyền máu khối lượng lớn, điều trị quá liều warfarin... Cần chú ý là hoạt tính yếu tố VIII giảm rất nhanh trong bảo quản huyết tương. Trong trường hợp bù thể tích máu nên dùng các dung dịch keo cao phân tử hơn là huyết tương tươi đông lạnh.

5.1.8. Chỉ định truyền tủa lạnh yếu tố VIII và yếu tố VIII đông khô: tủa lạnh yếu tố VIII và yếu tố VIII đông khô được chỉ định trong bệnh hemophilia A và bệnh von Willebrand. Tủa lạnh yếu tố VIII còn được truyền cho các bệnh nhân thiếu fibrinogen nặng (chẳng hạn trong thiếu fibrinogen bẩm sinh hoặc đông máu rải rác trong lòng mạch).

Albumin người (4,5 hoặc 20%): được chỉ định như một dung dịch bù thể tích hoặc cho các bệnh nhân có giảm nặng albumin máu như trong bệnh xơ gan.

Immunoglobulin: được sử dụng cho các bệnh nhân có giảm immunoglobulin máu nặng để chống nhiễm virus hoặc vi khuẩn, hoặc trong các bệnh giảm tiểu cầu miễn dịch...

5.2. Phát máu

- Thủ tục hành chính:

Người phát máu phải kiểm tra kỹ lần cuối các nội dung ghi trên nhãn túi máu. Đối chiếu với tên bệnh nhân, nhóm máu của bệnh nhân trên phiếu lĩnh máu (có chữ ký của bác sĩ chỉ định truyền máu) và trên túi máu phải phù hợp. Ghi đủ các nội dung trên phiếu phát máu, ngày giờ hoàn thành các thủ tục phát máu và ghi rõ họ tên. Nhân viên cơ sở điều trị lĩnh máu phải ghi tên và giờ lĩnh vào phiếu lĩnh máu và sổ theo dõi phát máu của ngân hàng máu. Nếu phát hiện bất cứ bất thường nào về các điểm nêu trên phải ngừng ngay và báo cáo cho bác sĩ phụ trách phòng truyền máu nghiên cứu giải quyết.

- Định nhóm máu và phản ứng hoà hợp miễn dịch tại phòng phát máu của ngân hàng máu:

+ Định nhóm máu ABO bằng huyết thanh mẫu: nguyên tắc là dùng kháng thể đã biết (trong huyết thanh mẫu) để xác định kháng nguyên hồng cầu. Huyết thanh mẫu được dùng là huyết thanh chứa anti-A, anti-B và anti-A và B.

+ Định nhóm máu ABO bằng hồng cầu mẫu: nguyên tắc là dùng kháng nguyên hồng cầu đã biết để xác định kháng thể trong huyết thanh. Hai loại hồng cầu mẫu được dùng là hồng cầu A và B.

- Theo nguyên tắc nói trên cũng có thể xác định nhóm máu Rh của người cho và người nhận.

- Làm phản ứng chéo nhằm xác định sự hoà hợp giữa người cho và người nhận (tuỳ theo chế phẩm máu mà làm các phản ứng cần thiết): phản ứng chéo giữa hồng cầu người cho và huyết thanh người nhận, giữa hồng cầu người nhận và huyết thanh người cho, ở điều kiện nhiệt độ phòng và 37°C, xử lý hồng cầu bằng men thuỷ phân protein (ở Việt Nam thường dùng bromelin) và phản ứng Coombs gián tiếp. Tìm kháng thể bất thường đối với các bệnh nhân truyền máu nhiều lần và đã từng có phản ứng truyền máu.

5.3. Các bước truyền máu lâm sàng tại bệnh phòng

Sau khi máu hoặc chế phẩm máu được phát về bệnh phòng để truyền, kíp truyền máu cần thực hiện đầy đủ các bước sau trong quá trình thực hiện truyền máu:

1. Bác sĩ chỉ định truyền máu cần giải thích kỹ cho bệnh nhân về tác dụng của việc truyền chế phẩm máu và các tai biến có thể xảy ra.

2. Kiểm tra điều kiện bảo quản và cách truyền chế phẩm máu xem chế phẩm máu đã phát có còn giữ được tác dụng điều trị và đảm bảo an toàn cho bệnh nhân không (ví dụ: tủ lạnh yếu tố VIII có được bảo quản đúng quy cách và thời gian cho phép kể từ khi phát máu đến khi truyền hay không, chế phẩm máu có được đảm bảo độ vô trùng cho đến khi truyền máu không).

3. Kiểm tra túi máu về chất lượng và phát hiện các bất thường như thay đổi màu sắc của chế phẩm máu, có hiện tượng tan máu, không toàn vẹn bao bì đựng máu...

4. Kiểm tra túi máu về các nội dung được ghi trên nhãn như: ngày lấy máu, hạn sử dụng, nhóm máu, tên bệnh nhân...

5. Đối chiếu tên bệnh nhân được truyền máu và nhóm máu ghi trên túi máu với tên và nhóm máu của bệnh nhân theo bệnh án, thẻ nhóm máu và trực tiếp hỏi bệnh nhân tại giường (xác định đúng bệnh nhân được truyền máu). Cần lưu ý rằng đa số tai biến truyền máu xảy ra là do các sai sót về hành chính khi phát máu và khi truyền máu tại giường bệnh (truyền nhầm túi máu, nhầm bệnh nhân...)

6. Kiểm tra xem bệnh nhân đã từng được truyền máu chưa, có phản ứng truyền máu trước đây hay không, nhắc bệnh nhân đại tiểu tiện trước khi truyền máu.

7. Kiểm tra tình trạng lâm sàng của bệnh nhân trước truyền máu bao gồm đo mạch, huyết áp, tần số thở, nhiệt độ... Ghi kết quả vào phiếu truyền máu.

8. Tiến hành định lại nhóm máu ABO (và nhóm Rh) của bệnh nhân và nhóm máu từ túi máu tại giường bệnh bằng phương pháp huyết thanh mẫu. Máu bệnh nhân phải được lấy trực tiếp ngay trước lúc truyền máu tại giường bệnh. Máu từ túi máu phải được lấy từ đoạn dây hàn gắn ngay ở túi máu (không lấy trực tiếp từ túi máu). Ghi kết quả vào phiếu truyền máu.

9. Làm phản ứng chéo giữa máu bệnh nhân và máu từ túi máu tại giường bệnh. Ghi kết quả vào phiếu truyền máu.

10. Nếu có bất kỳ bất thường nào trong các điểm nói trên đều không được tiến hành truyền máu và phải cùng với ngân hàng máu kiểm tra lại.

11. Sau khi xác định đúng nhóm máu của bệnh nhân và túi máu thấy phù hợp và phản ứng chéo tại giường không có hiện tượng ngưng kết cũng như không có bất thường nào trong các điểm nêu trên thì tiến hành truyền máu. Trước khi truyền cần kiểm tra xem kim truyền có chệch ven không và có khí ở trong dây truyền không. Cho tốc độ máu chảy theo y lệnh của bác sĩ chỉ định truyền máu. Cần cho chảy chậm và theo dõi sát tình trạng bệnh nhân trong 15 phút đầu vì đa phần các phản ứng truyền máu cấp tính diễn ra trong thời gian này. Khi thực hiện thủ thuật truyền máu cần chú ý đảm bảo vô trùng tối đa cho bệnh nhân bằng cách bảo quản túi máu trước khi truyền đúng quy cách, làm sạch và sát khuẩn kỹ nơi chọc ven, đi găng tay vô trùng khi làm thủ thuật. Điều này cũng góp phần đảm bảo an toàn cho nhân viên y tế thực hiện thủ thuật truyền máu tránh các bệnh lây qua đường máu.

12. Ghi phiếu truyền máu diễn biến quá trình truyền máu trong suốt quá trình truyền và ghi giờ bắt đầu, kết thúc truyền máu, các phản ứng phụ nếu có và phương pháp xử trí. Phiếu truyền máu phải có đầy đủ chữ ký của nhân viên phát máu, bác sĩ và y tá truyền máu. Trong quá trình truyền máu cần thường xuyên kiểm tra tình trạng lâm sàng của bệnh nhân để phát hiện tai biến truyền máu sớm và xử trí kịp thời.

13. Tiếp tục theo dõi bệnh nhân trong 24 giờ sau truyền máu và lưu túi máu trong tủ lạnh để đối chiếu nếu có phản ứng truyền máu xảy ra.

14. Xét nghiệm công thức máu (SLHC, nồng độ Hb, He) và làm các xét nghiệm phát hiện tình trạng tan máu (bilirubin TP, TT, GT, HST niệu) hoặc hình thành kháng thể miễn dịch sau truyền máu nếu bệnh nhân có biểu hiện tan máu muộn sau truyền máu, làm các xét nghiệm định kỳ kiểm tra các virus truyền qua đường máu (HBV, HCV, HIV) cho các bệnh nhân truyền máu nhiều lần. Đối với các bệnh nhân truyền máu nhiều lần cũng cần làm định kỳ xét nghiệm sắt huyết thanh và động học sắt để phát hiện sớm biến chứng nhiễm sắt do truyền máu.

5.4. Các phản ứng truyền máu

Bảng 4.12. Các phản ứng truyền máu

Phản ứng sớm	Phản ứng muộn
Tan máu do bất đồng nhóm máu	Nhiễm các virus truyền qua đường máu: HBV, HCV, HIV, CMV
Phản ứng do máu nhiễm khuẩn	Nhiễm khuẩn: giang mai, Brucella
Phản ứng sốt, dị ứng (do protein lạ hoặc kháng thể hệ HLA của bạch cầu, tiểu cầu)	...
Quá tải tuần hoàn	Nhiễm ký sinh trùng: sốt rét...
Tắc mạch khí	Nhiễm sắt do truyền máu nhiều lần
Nhiễm độc citrat	Mẫn cảm với một số thành phần của chế phẩm máu truyền vào: ví dụ hình thành kháng thể miễn dịch hệ Rh, kháng thể kháng bạch cầu, tiểu cầu...
Tăng kali máu	Bệnh ghép chống chủ do tế bào lympho của máu truyền vào chống lại cơ thể người nhận (thường đang bị suy giảm miễn dịch)
Bất thường đông máu do truyền máu khối lượng lớn (pha loãng các yếu tố đông máu)	

TAI BIẾN DO TRUYỀN MÁU, CÁCH XỬ TRÍ

1. PHÂN LOẠI CÁC TAI BIẾN TRUYỀN MÁU

1.1. Phân loại các tai biến truyền máu theo thời gian biểu hiện

1.1.1. Tai biến sớm (cấp)

- Phản ứng tan máu:
- + Tan máu cấp tính do truyền máu
- + Tan máu muộn do truyền máu
- Phản ứng dị ứng
- Phản ứng sốt không do tan máu
- Máu nhiễm khuẩn
- Tắc mạch khí

- Nhiễm độc citrat
- Tăng kali máu
- Bất thường về đông máu (sau truyền máu khối lượng lớn)
- Quá tải tuần hoàn

1.1.2. Tai biến muện

- Nhiễm virus:
 - + Viêm gan B, C, D...
 - + HIV, HTLV-1
 - + CMV, EBV
- Xoắn khuẩn giang mai
- Ký sinh trùng sốt rét
- Nhiễm sắt
- Phản ứng do đông miễn dịch

1.2. Phân loại các tai biến truyền máu theo cơ chế bệnh sinh

1.2.1. Do miễn dịch

- Phản ứng tan máu
- + Phản ứng tan máu cấp tính do truyền máu
- + Phản ứng tan máu muện do truyền máu
- Phản ứng sốt không do tan máu
- Phản ứng dị ứng
- Phản ứng do đông miễn dịch

1.2.2. Do nhiễm trùng

- Nhiễm virus viêm gan: B, C...
- Nhiễm virus CMV, EBV, HIV, HTLV -1
- Sốt rét
- Giang mai
- Máu nhiễm khuẩn

1.2.3. Do truyền máu khối lượng lớn

- Nhiễm độc citrat
- Tăng kali máu

- Quá tải tuần hoàn
- Bất thường về đông máu (sau truyền máu khối lượng lớn)

1.2.4. Tai biến khác

- Nhiễm sắt
- Tác mạch khí

2. MỘT SỐ TAI BIẾN TRUYỀN MÁU THƯỜNG GẶP

2.1. Các tai biến truyền máu do miễn dịch

2.1.1. Phản ứng tan máu cấp do truyền máu

a. Bệnh sinh: thường do truyền máu toàn phần hoặc khối hồng cầu không tương đồng về nhóm máu ABO. Kháng thể kháng A hoặc B (là IgM) vốn có trong huyết tương bệnh nhân gây ngưng kết hồng cầu có kháng nguyên tương ứng truyền vào gây tan máu nội mạch cấp tính.

b. Biểu hiện lâm sàng: biểu hiện sốt, rét run, đau lưng (do thiếu máu và co cứng cơ chứ không phải do suy thận), khó thở, suy hô hấp, vô niệu, hạ huyết áp và sốc, đái huyết sắc tố. Thời gian bắt đầu và mức độ nặng của các triệu chứng trên nhiều khi không phụ thuộc vào lượng máu truyền vào do sự hoạt hoá bổ thể và các cơ chế gây sốc kiểu phản vệ. Biểu hiện lâm sàng của tan máu cấp sau truyền máu thường diễn ra theo 3 giai đoạn: giai đoạn sốc, giai đoạn vô niệu và giai đoạn hồi phục (đái nhiều).

c. Chẩn đoán: biểu hiện lâm sàng xuất hiện sớm một vài phút hoặc vài giờ ngay sau truyền máu. Xét nghiệm mẫu máu bệnh nhân và đơn vị máu nghi ngờ phát hiện không tương đồng hệ nhóm máu thường là hệ ABO. Các xét nghiệm đánh giá tình trạng tan máu như bilirubin (cao nhất 3 - 6 giờ sau cơn tan máu cấp), huyết sắc tố trong huyết thanh dương tính. Nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính cho thấy có sự gắn kháng thể lên hồng cầu.

d. Nguyên tắc điều trị: lập tức ngừng truyền máu. Điều trị ức chế phản ứng miễn dịch - dị ứng, nâng huyết áp, duy trì đường thở phù hợp và đảm bảo lọc máu tại thận bằng truyền dịch, thuốc lợi tiểu, chạy thận nhân tạo khi cần. Thu hồi đơn vị máu truyền và mẫu máu bệnh nhân để xác định lại nhóm máu và làm lại phản ứng chéo. Xét nghiệm bilirubin máu, huyết sắc tố niệu, thay máu nếu thấy cần thiết.

e. Dự phòng: đảm bảo quy trình phát máu chính xác bao gồm tuân thủ các quy định hành chính như ghi nhãn máu đúng, xác định đúng chai máu và bệnh nhân cần truyền máu, làm đủ các xét nghiệm xác định nhóm máu người cho và bệnh nhân và phản ứng chéo khi phát máu cũng như tại giường bệnh.

2.1.2. Phản ứng tan máu muộn sau truyền máu

a. Bệnh sinh: do có hiện tượng miễn dịch thứ phát chống lại các đồng kháng nguyên hồng cầu (ví dụ như hệ Rh, Kell, Kidd...). Kháng thể bắt đầu tạo ra sau khi người bệnh tiếp xúc với kháng nguyên lạ trong máu truyền vào 1 - 2 tuần.

b. Biểu hiện lâm sàng: thường không có biểu hiện lâm sàng đặc hiệu cho tan máu mà chỉ có hiện tượng giảm nồng độ hemoglobin không do các nguyên nhân khác. Trong trường hợp có cơn tan máu nặng do hiệu giá kháng thể cao bệnh nhân có thể có các biểu hiện đặc trưng như sốt rét run, vàng da, thiếu máu...

c. Chẩn đoán: biểu hiện lâm sàng của thiếu máu không giải thích được nguyên nhân sau truyền máu và (hoặc) biểu hiện lâm sàng của cơn tan máu. Xét nghiệm: bilirubin huyết thanh tăng, có huyết sắc tố trong huyết thanh, nghiệm pháp Coombs trực tiếp dương tính (thường với IgG), nghiệm pháp Coombs gián tiếp (phát hiện loại đồng kháng thể mới trong huyết thanh người bệnh) dương tính.

d. Nguyên tắc điều trị: do mức độ của tai biến này thường nhẹ nên có thể không cần điều trị tích cực trừ trường hợp có các biểu hiện nặng như khi có biểu hiện thận.

e. Dự phòng: chọn người cho máu tương đồng về cả các hệ nhóm máu khác ngoài hệ ABO cho các trường hợp bệnh nhân có nguy cơ cao (như truyền máu nhiều lần). Xét nghiệm sàng lọc kháng thể (nghiệm pháp Coombs gián tiếp) để phát hiện các đồng kháng thể mới xuất hiện trong máu người được truyền máu.

2.1.3. Phản ứng sốt sau truyền máu không do tan máu

a. Bệnh sinh: do không phù hợp nhóm bạch cầu và tiểu cầu của máu người cho và người nhận (Hệ HLA). Kháng thể và kháng nguyên tương tác dẫn đến giải phóng các chất gây sốt.

b. Biểu hiện lâm sàng: sốt có thể kèm theo rét run hoặc không xảy ra trong hoặc ngay sau truyền máu.

c. Chẩn đoán: chẩn đoán xác định sau khi loại trừ các nguyên nhân khác gây sốt (ví dụ tan máu, nhiễm khuẩn...). Việc khẳng định nguyên nhân thường rất đắt nên trên thực tế chủ yếu là dùng chẩn đoán loại trừ.

d. Nguyên tắc điều trị: tạm ngừng truyền, điều trị triệu chứng bằng thuốc hạ sốt, tiến hành các xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân sốt.

e. Dự phòng: truyền khối hồng cầu, máu toàn phần... đã loại bỏ bạch cầu bằng bộ lọc bạch cầu.

2.1.4. Các phản ứng dị ứng do truyền máu

a. Mê đay

– Bệnh sinh: do các dị nguyên có trong huyết tương và các chế phẩm máu khác có chứa huyết tương dẫn đến giải phóng histamin từ các mastocyt bị kháng thể (IgG, IgE) bao phủ. Bệnh hay gặp trên người có tiền sử dị ứng.

– Biểu hiện lâm sàng: nổi sẩn ngứa (mê đay).

– Chẩn đoán: biểu hiện lâm sàng đặc trưng (mê đay sẩn ngứa) biểu hiện sớm sau khi truyền máu hoặc ngay sau khi đang truyền máu không kèm theo các triệu chứng khác.

- Nguyên tắc điều trị: tạm ngừng truyền máu (thường không cần ngừng truyền máu hẳn nếu chỉ có nổi mề đay đơn thuần) và điều trị chống dị ứng bằng các thuốc kháng histamin (hiện nay hay dùng loại kháng histamin thế hệ 3).

- Dự phòng: với những người có cơ địa dị ứng và có nổi mề đay nhiều lần cần loại bỏ huyết tương khi truyền máu (truyền hồng cầu rửa) để loại trừ các dị nguyên hoà tan.

b. Phản ứng phản vệ

- Bệnh sinh: thường gặp hơn ở những người có thiếu hụt IgA bẩm sinh do đó có thể tạo ra kháng thể kháng IgA. Tuy nhiên tỷ lệ phản ứng phản vệ trên bệnh nhân truyền máu thường là rất ít.

- Biểu hiện lâm sàng: là biểu hiện của sốc phản vệ như khó thở, tụt huyết áp, co thắt phế quản, nôn, đau bụng, vã mồ hôi, đại tiểu tiện không tự chủ,...thường xảy ra rất sớm sau khi bắt đầu truyền máu.

- Chẩn đoán: dựa vào triệu chứng lâm sàng điển hình của sốc phản vệ xảy ra sớm có thể ngay khi vừa bắt đầu truyền máu.

- Nguyên tắc điều trị: ngừng truyền máu ngay. Điều trị theo phác đồ chống sốc phản vệ với adrenalin, corticoid, thuốc kháng histamin, điều trị nâng huyết áp, duy trì lọc máu ở thận và hỗ trợ hô hấp.

- Dự phòng: các bệnh nhân được phát hiện thiếu hụt IgA bẩm sinh và có kháng thể kháng IgA hoặc có sốc phản vệ trước đó do truyền máu cần được truyền máu từ người cho cũng thiếu IgA. Rửa hồng cầu để loại bỏ huyết tương. Dùng truyền máu tự thân trong phẫu thuật theo chương trình.

2.1.5. Phản ứng do đông miễn dịch

a. **Bệnh sinh:** do cơ thể bệnh nhân có phản ứng miễn dịch với các đồng kháng nguyên có trong chế phẩm máu truyền vào (kháng nguyên hồng cầu, kháng nguyên HLA, kháng nguyên tiểu cầu đặc hiệu). Phản ứng miễn dịch với kháng nguyên hồng cầu thường xảy ra sau truyền máu hoặc mang thai có bất đồng về kháng nguyên hồng cầu (ví dụ người có nhóm máu Rh(-) sau khi được truyền máu Rh(+) sẽ sinh kháng thể anti-D gây phản ứng miễn dịch ở lần truyền máu Rh(+) sau). Phản ứng đông miễn dịch chống lại kháng nguyên tiểu cầu bao gồm các kháng nguyên thuộc hệ HLA (hay gặp trên các bệnh nhân truyền máu nhiều lần) và kháng nguyên đặc hiệu tiểu cầu. Đồng miễn dịch với kháng nguyên HLA trên tiểu cầu gây tình trạng không đáp ứng với truyền tiểu cầu. Đồng miễn dịch với kháng nguyên đặc hiệu tiểu cầu thường gây giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh.

b. **Biểu hiện lâm sàng:** đồng miễn dịch với kháng nguyên hồng cầu gây tan máu cấp hoặc tan máu muộn sau truyền máu. Đồng miễn dịch với kháng nguyên HLA trên tiểu cầu gây tình trạng không đáp ứng với truyền máu biểu hiện bằng triệu chứng xuất huyết không giảm hoặc nặng lên và số lượng tiểu cầu không tăng sau truyền khối tiểu cầu. Giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh biểu hiện bằng hội chứng xuất huyết rất sớm sau khi sinh với các biểu hiện xuất huyết nặng như xuất huyết não - màng não, xuất huyết tiêu hoá...

c. *Nguyên tắc điều trị*: điều trị tình trạng tan máu trong đông miễn dịch với kháng nguyên hồng cầu. Đối với giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh cần truyền tiểu cầu không bị kháng thể của mẹ phá huỷ như tiểu cầu của chính người mẹ rửa sạch.

d. *Dự phòng*: đối với đông miễn dịch với kháng nguyên hệ HLA trên tiểu cầu cần chọn người cho phù hợp HLA. Đối với giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh có thể cân nhắc khả năng mổ để tránh xuất huyết do chấn thương khi đẻ.

2.2. Các tai biến truyền máu do nhiễm trùng

2.2.1. Viêm gan do truyền máu

a. *Tác nhân gây bệnh*: HCV, HBV, HDV. Hay gặp nhất và viêm gan do HCV.

b. *Biểu hiện lâm sàng*: thường gặp viêm gan không có hoặc có ít biểu hiện vàng da. Bệnh nhân có thể có biểu hiện mệt mỏi, kém ăn, rối loạn tiêu hoá, đau khớp, sốt nhẹ... Trường hợp có vàng da thường biểu hiện lâm sàng nặng hơn.

c. *Chẩn đoán*

- Chẩn đoán xác định viêm gan: căn cứ vào triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm đặc hiệu cho hội chứng huỷ hoại tế bào gan như tăng men gan (SGPT, SGOT) và các hội chứng sinh hoá khác của tổn thương nhu mô gan...

- Chẩn đoán nguyên nhân gây bệnh chủ yếu dựa vào các dấu ấn huyết thanh cụ thể như sau:

+ Nhiễm HBV:

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Giai đoạn bệnh
+	-	+	+	-	Nhiễm HBV cấp
+	-	+	+/-	+/-	Mang HBsAg mạn
-	+	-	-	-	Nhiễm HBV trước đây hoặc tiêm chủng HBsAg

+ Nhiễm HCV: Anti-C (+) đang hoặc đã nhiễm HCV

+ Nhiễm HDV: Anti-HDV (+/-) nhiễm HDV cấp

Anti-HDV(+) nhiễm HDV mạn hoặc đã từng nhiễm HDV

d. *Nguyên tắc điều trị*: chủ yếu là điều trị nâng đỡ

e. *Dự phòng*: viêm gan C có khuynh hướng chuyển sang thể mạn tính dẫn đến xơ gan. Một số ít hơn bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B cũng chuyển sang thể mạn tính và xơ gan. Vì thế dự phòng nhiễm viêm gan qua đường truyền máu là vấn đề cấp thiết. Dự phòng nhiễm HBV và HCV bằng sàng lọc người cho máu (anti-HCV và HBsAg). Không có xét nghiệm sàng lọc thường quy cho HDV mà loại trừ thông qua sàng lọc HBV.

c. *Nguyên tắc điều trị*: điều trị tình trạng tan máu trong đồng miễn dịch với kháng nguyên hồng cầu. Đối với giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh cần truyền tiểu cầu không bị kháng thể của mẹ phá huỷ như tiểu cầu của chính người mẹ rửa sạch.

d. *Dự phòng*: đối với đồng miễn dịch với kháng nguyên hệ HLA trên tiểu cầu cần chọn người cho phù hợp HLA. Đối với giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh có thể cân nhắc khả năng mổ để tránh xuất huyết do chấn thương khi đẻ.

2.2. Các tai biến truyền máu do nhiễm trùng

2.2.1. Viêm gan do truyền máu

a. *Tác nhân gây bệnh*: HCV, HBV, HDV. Hay gặp nhất và viêm gan do HCV.

b. *Biểu hiện lâm sàng*: thường gặp viêm gan không có hoặc có ít biểu hiện vàng da. Bệnh nhân có thể có biểu hiện mệt mỏi, kém ăn, rối loạn tiêu hoá, đau khớp, sốt nhẹ... Trường hợp có vàng da thường biểu hiện lâm sàng nặng hơn.

c. *Chẩn đoán*

- Chẩn đoán xác định viêm gan: căn cứ vào triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm đặc hiệu cho hội chứng huỷ hoại tế bào gan như tăng men gan (SGPT, SGOT) và các hội chứng sinh hoá khác của tổn thương nhu mô gan...

- Chẩn đoán nguyên nhân gây bệnh chủ yếu dựa vào các dấu ấn huyết thanh cụ thể như sau:

+ Nhiễm HBV:

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Giai đoạn bệnh
+	-	+	+	-	Nhiễm HBV cấp
+	-	+	+/-	+/-	Mang HBsAg mạn
-	+	-	-	-	Nhiễm HBV trước đây hoặc tiêu diệt HBsAg

+ Nhiễm HCV: Anti-C (+) đang hoặc đã nhiễm HCV

+ Nhiễm HDV: Anti-HDV (+/-) nhiễm HDV cấp

Anti-HDV(+) nhiễm HDV mạn hoặc đã từng nhiễm HDV

d. *Nguyên tắc điều trị*: chủ yếu là điều trị nâng đỡ

e. *Dự phòng*: viêm gan C có khuynh hướng chuyển sang thể mạn tính dẫn đến xơ gan. Một số ít hơn bệnh nhân nhiễm virus viêm gan B cũng chuyển sang thể mạn tính và xơ gan. Vì thế dự phòng nhiễm viêm gan qua đường truyền máu là vấn đề cấp thiết. Dự phòng nhiễm HBV và HCV bằng sàng lọc người cho máu (anti-HCV và HBsAg). Không có xét nghiệm sàng lọc thường quy cho HDV mà loại trừ thông qua sàng lọc HBV.

2.2.2. Nhiễm CMV và EBV

a. *Biểu hiện lâm sàng*: đa số bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng. Các bệnh nhân có suy giảm miễn dịch có thể có các biểu hiện nhiễm virus như nhiễm trùng bạch cầu đơn nhân, viêm phổi do CMV...

b. *Chẩn đoán*: chủ yếu dựa vào các dấu ấn huyết thanh ví dụ đảo ngược huyết thanh với CMV từ (-) sang (+) sau truyền máu.

c. *Nguyên tắc điều trị*: chỉ điều trị chống virus bằng ganciclovir và điều trị triệu chứng khi có biểu hiện lâm sàng.

d. *Dự phòng*: truyền chế phẩm máu từ người cho âm tính với CMV cho bệnh nhân chưa nhiễm CMV. Không cần sàng lọc EBV do rất hiếm khi có biểu hiện lâm sàng.

2.2.3. Nhiễm HIV và HTLV-1

a. *Tác nhân gây bệnh*: hiện nay nhiễm HIV-1 thường có tỷ lệ thấp do sàng lọc HIV thường quy (nguy cơ khoảng 1/100000-1/1000000). Lây nhiễm chủ yếu gặp ở giai đoạn cửa sổ. Nhiễm HTLV-1 chủ yếu gặp ở các vùng dịch tễ (Nhật Bản, châu Phi...)

b. *Biểu hiện lâm sàng*: nhiễm HIV gây bệnh AIDS sau truyền máu. Nhiễm HTLV-1 có thể gây lờxêmi cấp dòng lympho T hoặc u lympho.

c. *Nguyên tắc điều trị*: hiện chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu nào có thể đạt được khỏi bệnh.

d. *Dự phòng*: sàng lọc người cho máu nhiễm HIV và HTLV-1.

2.2.4. Nhiễm ký sinh trùng sốt rét

a. *Tác nhân gây bệnh*: P. falciparum, P. malariae, P.vivax, P.ovale

b. *Biểu hiện lâm sàng*: bệnh nhân bị bệnh sốt rét.

c. *Nguyên tắc điều trị*: bằng các phác đồ điều trị sốt rét thông thường có đáp ứng tốt.

d. *Dự phòng*: xét nghiệm sốt rét cho người cho máu để sàng lọc.

2.2.5. Nhiễm xoắn khuẩn giang mai

a. *Tác nhân gây bệnh*: Treponema pallidum

b. *Biểu hiện lâm sàng*: ủ bệnh 4 tuần đến 4 tháng, thường biểu hiện giống giai đoạn 2 của bệnh giang mai điển hình (sẩn da lan toả và tổn thương hạch bạch huyết).

c. *Nguyên tắc điều trị*: phác đồ điều trị giang mai thông thường.

d. *Dự phòng*: xét nghiệm sàng lọc giang mai, hạ thấp nhiệt độ máu bảo quản để giết xoắn khuẩn.

2.2.6. Máu nhiễm khuẩn

a. *Tác nhân gây bệnh*: thường là các vi khuẩn Gram âm (Pseudomonas, E. coli...),

b. *Biểu hiện lâm sàng*: thường là rất nặng bao gồm sốc nhiễm khuẩn do nội độc tố, đông máu rải rác nội mạch...

c. *Nguyên tắc điều trị*: bằng kháng sinh phổ rộng liều cao và thay đổi tùy theo kháng sinh đồ. Điều trị biến chứng sốc và đông máu rải rác nội mạch.

d. *Dự phòng*: đảm bảo vô trùng quy trình lấy máu, điều chế và bảo quản chế phẩm máu và sàng lọc người cho máu.

2.3. Tai biến do truyền máu khối lượng lớn

2.3.1. Quá tải tuần hoàn

a. *Bệnh sinh*: do truyền một khối lượng lớn máu với tốc độ nhanh gây quá tải tuần hoàn nhất là trên các bệnh nhân sẵn có bệnh tim hoặc phổi.

b. *Biểu hiện lâm sàng*: là biểu hiện của suy tim phải: phù phổi cấp, xanh tím, khó thở...

c. *Nguyên tắc điều trị*: ngừng truyền máu, dùng thuốc lợi tiểu, thở oxy...

d. *Dự phòng*: không truyền máu quá nhanh nhất là trên các bệnh nhân có nguy cơ quá tải tuần hoàn như bệnh tim, phổi...

2.3.2. Nhiễm độc citrat

a. *Bệnh sinh*: do tác dụng phụ của citrat dùng để chống đông máu truyền vào như giảm calci máu.

b. *Biểu hiện lâm sàng*: rối loạn chức năng tim do giảm calci máu.

c. *Nguyên tắc điều trị và dự phòng*: không truyền trên 1 đơn vị máu mỗi 5 phút. Bù calci bằng clorua calci hoặc gluconat calci nếu có biến chứng do giảm calci.

2.3.3. Tăng kali máu

a. *Bệnh sinh*: tăng kali máu do tăng kali chứa trong máu truyền vào sau quá trình bảo quản.

b. *Biểu hiện lâm sàng*: biểu hiện thần kinh cơ do tăng kali máu.

c. *Nguyên tắc điều trị và dự phòng*: theo dõi lượng kali trong quá trình truyền máu khối lượng lớn. Truyền máu tươi hoặc rửa hồng cầu trước khi truyền. Điều trị thải kali nếu cần.

2.4. Biến chứng khác

Nhiễm sắt do truyền máu nhiều lần:

a. *Bệnh sinh*: tích tụ sắt trong tổ chức gây tổn thương các hệ cơ quan bị nhiễm sắt.

b. *Biểu hiện lâm sàng*: thường thấy sau khi truyền khoảng 30- 50 đơn vị máu. Tuy nhiên biểu hiện nhiễm sắt thấy trong các cơ quan qua xét nghiệm còn sớm hơn nhiều. Biểu hiện lâm sàng như sạm da, tổn thương các hệ cơ quan nhất là tim, gan, hệ nội tiết...

c. **Chẩn đoán:** tiền sử truyền máu nhiều lần, dấu hiệu lâm sàng của nhiễm sắt và các xét nghiệm cho thấy tăng kho dự trữ sắt trong cơ thể.

d. **Nguyên tắc điều trị và dự phòng:** chỉ định truyền máu có cân nhắc, tìm các phương pháp điều trị khác như ghép tủy xương cho các bệnh nhân mắc các bệnh đòi hỏi truyền máu nhiều lần như thalassemia hay suy tủy xương. Sử dụng các tác nhân thải sắt để làm giảm tình trạng nhiễm sắt.

TRUYỀN MÁU TỰ THÂN VÀ ỨNG DỤNG

Hiện nay an toàn truyền máu của toàn thế giới đang gặp khó khăn lớn, đó là nhu cầu máu ngày càng gia tăng, và an toàn truyền máu phòng lây nhiễm các bệnh nhiễm trùng, nhất là phòng lây nhiễm HIV. Ở nước ta đây cũng là hai vấn đề nóng bỏng nhất của công tác truyền máu và an toàn truyền máu. Truyền máu tự thân chính là một giải pháp tăng nguồn cung cấp máu và an toàn truyền máu

Truyền máu tự thân là truyền máu mà người cho máu và người nhận máu là cùng một cá thể. Nghĩa là lấy máu của bản thân truyền lại cho chính bản thân mình, do đó được gọi là truyền máu tự thân (Autologus Transfusion). Truyền máu tự thân đã có khoảng 100 năm trước đây. Nhưng khoảng 10 năm trở lại đây nó được nhắc lại và được coi là một trong các chiến lược đảm bảo an toàn truyền máu trên toàn thế giới.

Truyền máu tự thân có lợi và bất lợi gì? Đây là điều cơ bản cần biết trước khi xây dựng chiến lược này.

1. VỀ LỢI ÍCH CỦA TRUYỀN MÁU TỰ THÂN

– Bảo đảm phòng lây nhiễm các bệnh nhiễm trùng qua truyền máu như HIV, HBV, HCV, giang mai là những bệnh nhiễm trùng nguy hiểm mà bằng phương pháp sàng lọc huyết thanh chưa đảm bảo được 100% an toàn.

– Bảo vệ và loại trừ được các phản ứng miễn dịch đồng loài do bất đồng nhóm máu hệ ABO, Rh ... hệ HLA, bệnh ghép chống chủ do truyền máu.

– Loại trừ được các phản ứng: sốt, dị ứng.

– Tăng thêm nguồn cung cấp máu an toàn nhất là trong điều kiện nước ta đang thiếu nguồn người cho máu.

– Không gây tai biến gì cho người bệnh khi lấy máu và truyền máu cho họ.

– Kích thích sinh hồng cầu.

– Vết thương chóng hồi phục và sớm thành sẹo.

– Về kinh tế: giảm bớt được khoản chi phí cho xét nghiệm an toàn truyền máu.

2. VỀ BẤT LỢI CỦA TRUYỀN MÁU TỰ THÂN

- Phản ứng khi lấy máu nhất là với trường hợp lấy máu trước phẫu thuật.

Có thể khắc phục được bằng chuẩn bị tư tưởng tốt cho người bệnh và có sự phối hợp chặt chẽ giữa phẫu thuật viên và người truyền máu.

- Gây phức tạp thêm cho nhà phẫu thuật và truyền máu vì phải làm công tác tư tưởng, chuẩn bị bệnh nhân.

- Ngày phẫu thuật có thể trì hoãn việc bảo quản máu này gặp khó khăn.

Tất cả những bất lợi này có thể khắc phục được bằng cách có hợp tác chặt chẽ giữa 3 thành phần: người phẫu thuật viên, người làm truyền máu và bệnh nhân (cho và nhận máu).

Có mấy loại truyền máu tự thân: Theo tài liệu của Hội truyền máu Mỹ (AABB) gần đây, người ta chia thành 4 loại:

+ Cho máu trước phẫu thuật (preoperative donation): Loại này thường áp dụng cho các phẫu thuật có chuẩn bị, phẫu thuật theo kế hoạch định trước, trong trường hợp này, người phẫu thuật viên có thể dự kiến lượng máu dùng trong phẫu thuật để lấy máu trước phẫu thuật.

+ Pha loãng máu trong phẫu thuật (intra - operative hemodi - lution), ở đây máu của bệnh nhân sẽ được lấy ra ngay trong lúc bắt đầu phẫu thuật, pha loãng rồi truyền lại trong phẫu thuật.

+ Thu gom máu trong phẫu thuật (intra operativi blood collection), trong trường hợp này máu được thu gom từ các vị trí phẫu thuật rồi truyền trả lại cho bệnh nhân.

+ Thu gom máu sau phẫu thuật (postoperative collection): Máu chảy ra từ ống dẫn lưu sẽ được thu gom trong điều kiện vô trùng và truyền trả lại cho bệnh nhân.

3. CÁC KỸ THUẬT TRUYỀN MÁU TỰ THÂN

3.1. Cho máu trước phẫu thuật

Có thể đây là mục đích chính của truyền máu tự thân vừa giúp ta giải quyết được tình trạng khan hiếm người cho máu vừa đảm bảo an toàn truyền máu, đỡ tốn kém.

3.1.1. Đối tượng áp dụng rất rộng rãi

Tuổi có thể áp dụng cho cả trẻ em, người trưởng thành và người cao tuổi.

Giới: Nam, nữ đều có thể áp dụng tốt.

Bệnh cần phẫu thuật: phẫu thuật tim mạch, thận, chỉnh hình, khối u.

3.1.2. Chuẩn bị trước khi cho máu

Thông báo cho bệnh nhân, nói chuyện, giải thích cho người bệnh yên tâm và phối hợp với thầy thuốc, tránh sự sợ hãi xảy ra khi lấy máu.

3.1.3. Kiểm tra các xét nghiệm

Định lại nhóm máu ABO, các xét nghiệm bệnh nhiễm trùng không cần thiết. Nhưng nếu có nghi ngờ bệnh lây truyền cho nhân viên y tế thì có thể xét nghiệm như HIV, HBV hoặc nếu được sự đồng ý của bệnh nhân thì có thể sử dụng người này thành người cho máu đồng loài thì có thể phải kiểm tra các bệnh nhiễm trùng sau 3 ngày bảo quản máu để lựa chọn.

3.1.4. Lịch lấy máu và số lượng máu lấy ra

Điều này phụ thuộc vào yêu cầu của phẫu thuật viên và tình trạng của bệnh nhân. Ở đây chỉ nêu lên một số nguyên tắc cơ bản cần thực hiện.

Ngày phẫu thuật phải cách lần lấy đơn vị máu cuối cùng ít nhất là 72 giờ. Theo nguyên lý tạo máu và tuần hoàn thì thời gian thích hợp cho phẫu thuật là sau 2 tuần kể từ ngày lấy đơn vị máu cuối cùng.

Hàm lượng huyết sắc tố cho phép: tùy thuộc vào tình trạng của bệnh nhân. Theo tài liệu của ngành Truyền máu Mỹ (AA-BB) thì không nên lấy máu ở người có hematocrit $\leq 33\%$. Tuy nhiên họ khuyên rằng tùy tình trạng bệnh nhân mà có thể lấy cả những người có hematocrit cao hơn hoặc thấp hơn 33%.

Khối lượng máu lấy được tính theo kg cân nặng của bệnh nhân thường lấy 5-7ml/kg tương đương 5% (khối lượng máu toàn cơ thể).

Người thầy thuốc phải chịu trách nhiệm về sức khoẻ cho người cho máu là người bệnh.

Về pháp lý, túi máu phải được kiểm tra về các tiêu chuẩn an toàn như là một túi máu đồng loài, bao gồm các an toàn: về tương đồng nhóm máu, về bệnh nhiễm trùng, phải có kết quả huyết sắc tố và hemetocrit của chai máu, không gây trở ngại gì cho người nhận đồng loài.

Chỉ nên dùng cho các đối tượng người bệnh sau: phẫu thuật chỉnh hình, tim mạch, phụ nữ có chữa để bị chảy máu.

3.1.5. Bảo quản và vận chuyển

Về bảo quản có hai cách:

- Bảo quản ở 4 - 8°C dùng lại ngay cho bệnh nhân hoặc để chậm lại, trong trường hợp này có thể bảo quản trong 6 tuần lễ theo lịch mổ. Tuy nhiên ở điều kiện nước ta chỉ nên giữ 4 tuần lễ theo lịch mổ.

- Bảo quản lâu dài (hai tháng, hàng năm) trong trường hợp này phải bảo quản với glycerol và giữ trong tủ lạnh sâu âm 196°C hoặc trong nitơ lỏng (liquid nitrogen), thường áp dụng cho người gửi máu lâu dài hoặc bảo quản các máu thuộc loại nhóm máu hiếm như Rh⁻, máu nhóm AB.

3.1.6. Truyền máu trả lại cho bệnh nhân

– Về nguyên tắc vẫn phải kiểm tra lại các phản ứng tương đồng nhóm máu như truyền máu đồng loài không được bỏ qua.

– Không phải bất hoạt lympho qua tia gamma.

Phải kiểm tra các thành phần bạch cầu, hồng cầu ly giải trong đơn vị máu, tuy nó không có nguy hại lớn về lâm sàng như truyền máu đồng loài, nhưng khi có hàm lượng cao thì truyền cho người bệnh cũng có thể xảy ra tai biến.

3.1.7. Thông báo về kết quả cho cơ sở truyền máu

Thông báo này bao gồm: số lượng đã dùng, phần còn lại cần gửi trả lại cho kho máu.

Kết quả về lâm sàng và các phản ứng nếu có xảy ra trong quá trình truyền máu tự thân.

3.1.8. Vấn đề sử dụng chéo máu tự thân

Máu tự thân lấy trước mổ, có khi không cần dùng đến, vậy có thể dùng cho người khác được không?

Về nguyên tắc là có thể được nhưng phải thoả mãn các điều kiện sau đây:

- Phải được sự đồng ý của người cho máu tự thân và người nhận máu.
- Phải làm đủ các xét nghiệm an toàn, bao gồm nhóm máu, các xét nghiệm bệnh nhiễm trùng như HIV, HCV, HBV, giang mai, sốt rét.
- Lấy máu phải bảo đảm vô trùng cùng với các điều kiện chuẩn về túi, chất chống đông.
- Phải dán nhãn ghi tên bệnh nhân như một túi máu bình thường.

3.2. Pha loãng máu trước phẫu thuật

Pha loãng máu trước phẫu thuật là một phương pháp truyền máu tự thân bằng cách lấy ra một vài đơn vị máu ở thời điểm ngay trước khi bắt đầu mổ và truyền bù đắp cho bệnh nhân bằng dung dịch thay thế. Số máu lấy ra sẽ truyền trả lại cho bệnh nhân trong khi mổ hoặc sau mổ, khi về giường bệnh.

3.2.1. Lợi ích của truyền máu tự thân bằng phương pháp pha loãng

– Độ nhớt của máu giảm, do đó máu pha loãng có tác dụng tăng tuần hoàn, đặc biệt là tuần hoàn vi mạch, tăng trao đổi oxy ở tổ chức.

– Khối hồng cầu giảm làm giảm gánh nặng tuần hoàn cho bệnh nhân ngay từ lúc bắt đầu mổ do lấy máu pha loãng, khối lượng tuần hoàn giảm sẽ giúp cho tuần hoàn não, thận tốt hơn trong thời gian phẫu thuật.

– Lấy máu ở thời gian ngay trước khi bắt đầu mổ giúp bảo toàn được một phần tiểu cầu và yếu tố đông máu, do đó khi truyền trả lại cho bệnh nhân kết quả tốt.

3.2.2. Chọn lọc bệnh nhân cho phương pháp này

Phẫu thuật chung: Cho các phẫu thuật mất máu nhiều khoảng 1-2 lít, Hb có trên 120g/lít, không có bệnh về tim mạch, không có bệnh về phổi, cao huyết, bệnh rối loạn đông máu hoặc bệnh có biểu hiện thiếu máu cơ tim.

3.2.3. Những yêu cầu cần có để áp dụng phương pháp pha loãng

– Nắm chắc khối lượng máu, hematocrit của bệnh nhân trước mổ, để có dự kiến lấy khối lượng máu thích hợp.

– Nhưng nếu tình trạng bệnh nhân cho phép có thể lấy nhiều hơn nhưng không quá 15% khối lượng máu toàn cơ thể (theo AABB standard).

– Dán nhãn cẩn thận: bao gồm tên, số giường bệnh, ngày lấy, người lấy máu. Tuy nhiên phải ghi rõ: "*Chỉ dùng cho truyền máu tự thân*".

3.3. Truyền máu tự thân bằng phương pháp thu gom máu trong phẫu thuật

Thu gom máu và truyền lại trong mổ là cách lấy lại máu đã chảy ra ở vị trí mổ, hoặc xoang rỗng chứa máu khi vỡ phủ tạng. Phương pháp an toàn và không nguy hại cho bệnh nhân, đang được áp dụng trong phẫu thuật tim, chỉnh hình, tai biến sản phụ, chấn thương vỡ lách, còn gọi là phương pháp truyền máu hoàn hồi.

3.3.1. Cách thu gom

a. Cách thủ công

– Dùng bơm tiêm hoặc ống hút, cách này làm vỡ hồng cầu, không đảm bảo vô trùng.

– Dùng muôi hoặc cốc nhỏ múc máu, máu này lọc qua phễu có 4-5 lần gạc vô trùng; rồi truyền lại cho bệnh nhân qua dây truyền máu có bầu lọc.

b. Dùng máy hút: máy hút vào, cô đặc hồng cầu rồi pha loãng qua bầu lọc, truyền lại khối hồng cầu trong nước muối sinh lý. Cách này thì đời sống hồng cầu lấy lại không kém truyền máu đồng loài...

Máu thu gom bằng máy này có đặc điểm sau:

– Yếu tố đông máu, và tiểu cầu rất ít.

– Lượng huyết sắc tố tự do ít cho nên không hại cho thận.

3.3.2. Các nguy cơ có thể gặp, cách khắc phục

– Tắc mạch do cục máu đông nhỏ: khắc phục bằng 2 lần lọc, qua gạc như đã mô tả ở trên và lọc qua bầu lọc của dây truyền máu.

– Viêm thận cấp do hemoglobin tự do thải qua thận trong điều kiện HA giảm, lưu lượng máu qua thận giảm, khắc phục bằng cách ly tâm kiểm tra lượng hematocrit, nếu > 15% thì vẫn an toàn. Tuy nhiên nhiều cơ sở đã truyền theo cách này mà chưa gặp tai biến tại thận. Thêm vào đó, thường ở các bệnh nhân này người phẫu thuật viên và bác sĩ gây mê - hồi sức vẫn cho truyền dịch khá đầy đủ.

– Nhiễm trùng do thu gom máu trong chu trình hở: nếu phòng mổ vô trùng tốt, các dụng cụ thu gom được vô khuẩn, sau mổ thấy thuốc thường cho kháng sinh phổ rộng trong 3 ngày đầu, nên nguy cơ này ít xảy ra.

3.3.3. Bảo quản

Nếu thu gom trong điều kiện vô trùng thì máu có thể bảo quản và dùng truyền lại cho bệnh nhân trong 6 giờ. Nếu bảo quản ở 2 - 6°C thì dùng được trong 24 giờ. Nhưng muốn bảo quản cần dán nhãn, ghi tên rất cẩn thận.

3.4. Thu gom máu sau phẫu thuật

Cách này người thu gom máu qua các đường dẫn lưu sau mổ. Nếu thu gom đảm bảo vô trùng có thể truyền lại cho bệnh nhân qua màng lọc để loại bỏ các cặn ngưng kết của tế bào. Máu này có thể truyền lại trong khoảng 6 giờ bảo quản.

SUY GIẢM MIỄN DỊCH

1. KHÁI NIỆM VỀ SUY GIẢM MIỄN DỊCH

Suy giảm miễn dịch hay còn gọi là thiếu hụt miễn dịch là tình trạng bệnh lý mà cơ thể bị giảm một bộ phận hoặc toàn bộ khả năng đáp ứng miễn dịch đối với các yếu tố gây bệnh.

Có thể phân chia làm hai loại suy giảm miễn dịch: suy giảm miễn dịch bẩm sinh (Primary Immuno Deficiency) và suy giảm miễn dịch mắc phải (Acquired Immuno Deficiency = viết tắt là AIDS).

1.1. Suy giảm miễn dịch bẩm sinh là suy giảm do cấu trúc bất thường của cơ quan miễn dịch trong thời kỳ phát triển phôi, thường gặp 3 hội chứng miễn dịch sau đây:

- Hội chứng teo tuyến ức bẩm sinh, gây suy giảm miễn dịch trung gian tế bào do thiếu T lympho, có tên là hội chứng Di-George.
- Hội chứng không có tế bào nguồn của B lympho, gây suy giảm miễn dịch thể dịch biểu hiện là không có gamma- globulin, máu có tên là hội chứng Bruton.
- Hội chứng suy giảm miễn dịch hỗn hợp, gây suy giảm miễn dịch cả tế bào và thể dịch, điển hình là hội chứng Wiskott - Aldrich.

1.2. Suy giảm miễn dịch mắc phải

Là loại suy giảm miễn dịch có nguyên nhân thường do hậu quả của nhiễm xạ, thuốc chống ung thư nhiễm độc hoặc nhiễm trùng nặng. Trong đó có hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải do virus HIV.

2. SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI DO NHIỄM HIV

2.1. Bệnh sinh của suy giảm miễn dịch mắc phải do nhiễm HIV

2.1.1. Tế bào T4 (CD4) là đích của HIV

Giống như nhiều loại virus khác nhiễm HIV là do sự gắn của HIV vào các receptor của tế bào đặc hiệu. Receptor đó chính là CD₄. Nhờ có CD₄ mà gp 120 của màng HIV liên kết được với tế bào đích và xâm nhập vào tế bào này. Tế bào đích của HIV là tế bào T giúp đỡ (Helper T Cells), ngoài nhóm tế bào T4 có mật độ CD₄ trên bề mặt cao nhất còn có các tế bào khác cũng có CD₄ nhưng mật độ của CD₄ ít hơn, đó là tế bào monocyte, tế bào B lympho, đại thực bào, tế bào nội mạch...

2.1.2. Cơ chế xâm nhập của HIV vào tế bào CD₄

Người ta cho rằng protein của HIV (gp 120) nhạy cảm với kháng nguyên CD₄ do đó protein HIV (gp 120) đã liên kết với kháng nguyên CD₄ trên bề mặt tế bào. T lympho tạo thành một phức hợp, phức hợp này làm biến đổi kháng nguyên CD₄, do đó làm giảm dần sự hiện diện của kháng nguyên này trên bề mặt tế bào CD₄ giảm, dẫn đến giảm chức năng nhận diện kháng nguyên của tế bào T-CD₄. Thực nghiệm chứng minh rằng ở giai đoạn đầu của AIDS thì số lượng các tế bào nhiễm HIV có kháng nguyên CD₄ chiếm tỷ lệ cao, nhưng dần dần kháng nguyên này không có mặt trên tế bào nhiễm, mặc dù số lượng tế bào nhiễm HIV có thể vẫn tăng lên điều đó chứng tỏ HIV tác động lên sự hiện diện CD₄ trên bề mặt tế bào nhiễm HIV, do đó làm cho mật độ CD₄ trên màng tế bào giảm xuống, dần dần làm cho tế bào T4 mất chức năng miễn dịch của mình.

2.1.3. Vai trò của các sản phẩm do nhiễm HIV

Các sản phẩm này bao gồm: các protein của HIV tự do ngoài tế bào và các sản phẩm huỷ hoại của tế bào nhiễm HIV. Các sản phẩm này đã hoạt hoá B lympho, tăng sản xuất các globulin miễn dịch.

Cũng vì vậy ở bệnh nhân AIDS có hiện tượng rối loạn sản xuất gamma - globulin. Đáng chú ý là sự tấn công của HIV vào tế bào CD₄ đã có ảnh hưởng trực tiếp đến sản xuất interleukin - 2 (IL-2); Gamma interferon do đó làm ảnh hưởng lớn đến phản ứng khuyếch đại của sự phân chia và biệt hoá lympho, đến chức năng của đại thực bào, các tế bào NK, đến khả năng kiểm soát của tế bào ức chế (CD₈) hậu quả làm giảm nghiêm trọng đáp ứng miễn dịch tế bào và rối loạn miễn dịch thể dịch.

2.2. Đặc điểm miễn dịch ở bệnh nhân bị AIDS

Toàn bộ rối loạn miễn dịch của AIDS do nhiễm HIV được tóm tắt như sau:

Các rối loạn có tính chất hội chứng:

- Giảm lympho.
- Giảm chọn lọc tế bào T4 (CD₄).
- Mất hoặc giảm phản ứng quá mẫn chậm với vi khuẩn và các hoá chất gây dị ứng.

- Tăng globulin miễn dịch, nhất là IgG và IgA.
- Tăng sản xuất kháng thể tự nhiên của lympho
- Tăng phức hợp miễn dịch.

2.2.1. Thay đổi chức năng của đại thực bào

Đại thực bào monocyct có nhiều chức năng trong đáp ứng miễn dịch, phản ứng bảo vệ cơ thể nói chung. Trong miễn dịch đặc hiệu chúng đóng vai trò tế bào trình diện kháng nguyên (APC), tham gia vào phản ứng độc tế bào trung gian kháng thể (ADCC), sản xuất cytokin. Trong bệnh AIDS, các chức năng trên của đại thực bào đều bị giảm sút nghiêm trọng. Ngoài ra đáng chú ý là chức năng sản xuất IL - I dẫn đến giảm các yếu tố kích thích sinh các tế bào máu và tế bào miễn dịch thuộc tuỷ xương. Chức năng của thụ thể-FC, C3 trên bề mặt đại thực bào cũng bị giảm, do đó làm giảm khả năng chống vi khuẩn, giảm phản ứng viêm, nhất là phản ứng viêm của các cơ quan có nhiều đại thực bào như phổi (đại thực bào phế nang); đường tiêu hoá (đại thực bào phúc mạc); da (tế bào Langerhans) do đó các cơ quan này sớm bị các nhiễm trùng cơ hội như lao phổi, tổn thương da...

2.2.2. Rối loạn các chức năng B lympho

Một trong các rối loạn chức năng B lympho ở bệnh nhân HIV là sự hoạt hoá không đặc hiệu của tế bào B (hoạt hoá không phải hoàn toàn do sự kích thích của kháng nguyên) dẫn đến rối loạn sản xuất gamma globulin máu. Rối loạn mang tính chất chọn lọc cá thể, ví dụ hàm lượng của IgG tăng trong máu nhưng chỉ tăng IgG1 và IgG3, trái lại IgG2 và IgG4 lại giảm hoặc bình thường. Chính vì giảm IgG2 nên bệnh nhân AIDS rất nhạy cảm với các loại nhiễm trùng như phế cầu và tụ cầu vàng (S-Aureus) trong các trường hợp này điều trị bằng gamma globulin sẽ có hiệu quả cao.

Xuất hiện các kháng thể tự miễn dịch như kháng thể chống tiểu cầu, chống bạch cầu trung tính, kháng thể chống lympho, nhưng lại không phát hiện thấy kháng thể chống nhân và yếu tố dạng thấp.

Có phức hợp miễn dịch tuần hoàn (Immune Complex - IC) đây là hậu quả của sự có mặt của các kháng thể. Do có phức hợp miễn dịch nên có các biểu hiện của bệnh lý miễn dịch nhóm III (quá mẫn do phức hợp miễn dịch). Biểu hiện của nó giống như phản ứng dị ứng nhưng không phát hiện thấy IgE.

• Các rối loạn có tính chất chức năng:

- Giảm khả năng chuyển dạng lympho.
- Giảm phản ứng độc tế bào của tế bào NK, tế bào độc và tế bào ADCC.
- Giảm khả năng tạo kháng thể với kháng nguyên mới.
- Giảm chức năng của đại thực bào/monocyct.

• Các rối loạn khác:

- Tăng Alpha Interferon, tăng beta - 2 microglobulin.
- Có kháng thể chống lympho.
- Có yếu tố ức chế đáp ứng miễn dịch.

2.2.3. Thay đổi về số lượng và chức năng của các dưới nhóm (subsets) lympho

Như trên đã nêu bệnh sinh của AIDS do nhiễm HIV xảy ra chủ yếu ở tế bào CD₄ (tế bào T giúp đỡ), vì vậy các thay đổi của các dưới nhóm T lympho cũng chủ yếu do nguyên nhân này.

Số lượng CD₄ giảm nặng, bình thường có 40 - 65%, chiếm 1000 tế bào trong mm³ máu, ở bệnh nhân bị AIDS có thể giảm tới 10 - 5%; có trường hợp không phát hiện thấy. Ngược lại số lượng tế bào CD₈ (tế bào T ức chế) tăng cao. Sự tăng về tỷ lệ chỉ có giá trị tương đối vì do sự giảm CD₄ tạo nên. Có khi tế bào CD₈ tăng tới 35 - 40%, có trường hợp tăng lên tới 50 - 60%. Do đó tỷ số CD₄/CD₈ đảo ngược (bình thường từ 1,5 - 2,5). Trong AIDS có thể giảm tới 0,9; có trường hợp còn 0,5 hoặc thấp hơn nữa.

Trong quá trình diễn biến của bệnh, do giảm CD₄ nên việc sinh sản CD₈ cũng bị ảnh hưởng, khi hội chứng AIDS phát triển toàn diện thì CD₈ cũng giảm theo, dẫn đến giảm toàn bộ các dưới nhóm của lympho (kể cả T và B) ta có tình trạng giảm lympho chung (total lymphopenia).

Giảm nghiêm trọng chức năng của tế bào CD₄. Trước hết là giảm chức năng tiếp nhận kháng nguyên, giảm khả năng sản xuất IL-2 dẫn đến giảm hợp tác tế bào với đại thực bào và B lympho, làm giảm khả năng khuếch đại của các dòng tế bào này trong đáp ứng miễn dịch.

Cơ chế chung của rối loạn chức năng B lympho là do thiếu CD₄, IL-2 và yếu tố phát triển tế bào B (BCGF), do đó mất khả năng điều hoà và kiểm soát của cả hai nhóm CD₄ và CD₈ đối với B lympho trong tạo kháng thể miễn dịch.

2.2.4. Giảm chức năng và số lượng tế bào NK

Tế bào NK (Natural Killer cells) và tế bào K (Killer cells) có chức năng diệt tế bào ung thư và tế bào mang virus. Trong bệnh AIDS số lượng NK tăng hoặc bình thường, nhưng chức năng diệt tế bào đích giảm rõ rệt. Giảm tế bào NK là do trong huyết thanh của bệnh nhân AIDS có kháng thể phản ứng chéo với NK, do đó làm cho tế bào này suy giảm; ngoài ra còn do phức hợp miễn dịch đã phong toả thụ thể Fc trên bề mặt của tế bào NK, do đó làm mất chức năng độc tế bào trung gian kháng thể (ADCC) của tế bào này.

2.2.5. Giảm tế bào T độc (Cytotoxic T Cells)

Tế bào T độc có vai trò chính trong tiêu diệt tế bào đích mang kháng nguyên đặc hiệu bao gồm cả tế bào đích mang virus. Vì vậy, tế bào T độc đóng vai trò quan trọng nhất trong việc khống chế sự xâm nhập của virus và các vi khuẩn khác vào cơ thể.

Trong hội chứng AIDS, vì tổn thương tế bào CD₄ nên giảm đáp ứng miễn dịch tế bào, giảm tế bào T độc đặc hiệu, mức độ giảm nặng hoặc nhẹ này tùy thuộc vào diễn biến của bệnh. Ngoài giảm tế bào gây độc, còn thấy giảm các lymphokin dẫn đến giảm phản ứng miễn dịch trung gian tế bào, như các phản ứng quá mẫn chậm với tuberculin hoặc DNCB (Dinitro Chlorobenzen), giảm yếu tố ức chế di tản đại thực bào (MIF).

2.2.6. Tổn thương các cơ quan tạo lympho

• *Suy giảm tuỷ xương*: hội chứng AIDS có hiện tượng giảm rõ rệt các dòng hồng cầu, bạch cầu hạt, tiểu cầu và lympho. Cũng có thể thấy hiện tượng giảm toàn bộ hoặc từng dòng tế bào riêng biệt. Có thể giảm sinh tuỷ chủ yếu do hai nguyên nhân sau đây:

– Do hậu quả của giảm bạch cầu đơn nhân đại thực bào và giảm lympho do đó thiếu IL-1 và IL-3. Đây là hai loại interleukin quan trọng kích thích sinh sản các dòng tế bào tuỷ.

– Do tác động của các yếu tố thể dịch trong huyết thanh như các sản phẩm của HIV và các tế bào nhiễm HIV. Các yếu tố này ức chế khả năng sinh sản của tế bào nguồn tại tuỷ. Có nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng huyết thanh bệnh nhân AIDS có yếu tố ức chế tạo clone tế bào trong nuôi cấy tuỷ in-vitro.

• HIV và hệ thống hạch lympho

Bệnh lý của hệ thống hạch có thể chia hai giai đoạn sau đây:

– Giai đoạn sưng hạch

Khả năng phản ứng của B lympho đối với kháng nguyên HIV khá mạnh, bao gồm cả hiện tượng tăng sinh sản, phì đại các trung tâm mầm, do đó hạch to ở nhiều vị trí trong cơ thể, dễ nhầm với u hạch.

– Giai đoạn teo hạch lympho

Về hình thái thấy các vùng trung tâm của lympho ở hạch (vùng cận vỏ, vỏ sâu); ở lách (vùng tuỷ trắng quanh động mạch lách) không phát triển. Khi AIDS có biểu hiện toàn phát và nặng thì không chỉ vùng trung tâm của T lympho mà cả trung tâm của B cũng không phát triển, do đó các hạch lympho bị teo nhỏ.

– Một số bệnh nhân bị ung thư hoá hệ thống hạch (Kaposi carcinoma hoặc lymphoma). Trong trường hợp này hạch vẫn tiếp tục sưng to.

3. HẬU QUẢ CỦA RỐI LOẠN MIỄN DỊCH TRONG AIDS

3.1. Xuất hiện các bệnh nhiễm trùng cơ hội

Hậu quả của suy giảm miễn dịch trong bệnh nhân AIDS được thể hiện ở tình trạng giảm cân, gây yếu nghiêm trọng, do bị nhiễm trùng cơ hội nhất là nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng ngoài da, nhiễm trùng đường tiêu hoá, nhiễm nấm, nhiễm protozoa.

Ở nước ta, các bệnh nhân AIDS thường gặp các dấu hiệu sốt nhẹ kéo dài, giảm cân, gây yếu, kèm theo các bệnh lý phổi như lao phổi, viêm phổi mạn, các biểu hiện đường tiêu hoá như ỉa chảy kéo dài, nhiễm nấm ở da, vùng răng miệng, hạch to không rõ nguyên nhân. Các biện pháp điều trị không có kết quả. Trước một bệnh nhân như vậy cần phải nghĩ đến hội chứng AIDS và gửi đi khám đúng chuyên khoa này.

3.2. Ung thư một số cơ quan: hạch lympho, trực tràng...

3.3. Thiếu máu suy tủy

Nguyên nhân do virus HIV tấn công tế bào gốc sinh máu, do điều trị hoá chất HIV/AIDS, do thiếu dinh dưỡng.

ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG TRONG CÔNG TÁC XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC VÀ TRUYỀN MÁU

Cũng như các hoạt động khác, hoạt động truyền máu và xét nghiệm huyết học cũng có sản phẩm.

Sản phẩm của một hoạt động là kết quả cuối cùng do hoạt động đó đem lại. Đối với các hoạt động sản xuất thì sản phẩm có chất lượng có nghĩa là đáp ứng một cách tốt nhất mục đích sử dụng sản phẩm đó. Đối với công tác xét nghiệm huyết học thì sản phẩm là kết quả xét nghiệm. Chất lượng xét nghiệm được đảm bảo có nghĩa là kết quả phản ánh kịp thời, chính xác và rõ ràng các chỉ số huyết học ở bệnh nhân mà lâm sàng yêu cầu.

Công tác truyền máu được đảm bảo chất lượng có nghĩa là máu và thành phẩm truyền cho bệnh nhân đáp ứng tốt nhất nhu cầu điều trị và hạn chế đến mức thấp nhất các kết quả không mong muốn.

1. MỘT SỐ KHÁI NIỆM VỀ ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG

1.1. Chính sách về chất lượng

Bất kỳ một hoạt động gì muốn có chất lượng phải có chính sách phù hợp, đó là chính sách quan tâm đến chất lượng. Chính sách có tác dụng chỉ đạo và định hướng ưu tiên đến chất lượng.

1.2. Quản lý chất lượng hay hệ thống chất lượng

Bao gồm tất cả các hoạt động nhằm có sản phẩm đạt chất lượng tốt. Những hoạt động này được soạn thảo bằng văn bản bao gồm cả những quy định về quy trình và quá trình hoạt động. Việc xem xét chất lượng sản phẩm hay chất lượng kết quả xét nghiệm được coi là quan trọng dựa trên các hoạt động từ đầu tư, đào tạo... đến bố trí nhân lực.

1.3. Đảm bảo chất lượng

Những hoạt động kiểm tra, xem xét và đánh giá các quy trình, quá trình nhằm kết quả có chất lượng, tức là sản phẩm đáp ứng tốt mục đích sản xuất nó, bao gồm việc đề ra các biện pháp, các khâu để chất lượng của sản phẩm được coi là tốt nhất.

1.4. Kiểm tra chất lượng

Gồm các kiểm tra, đánh giá định kỳ hay đột xuất việc thực hiện quy trình, kiểm tra chất lượng của phương tiện sản xuất, của dụng cụ hay nguyên liệu cho đến sản phẩm. Bao gồm kiểm tra chất lượng nội bộ và đánh giá chất lượng từ ngoài.

1.4.1. Kiểm tra chất lượng nội bộ

Kiểm tra định kỳ có kế hoạch, có biện pháp và kiểm tra việc thực hiện kiểm tra. Kiểm tra trình độ nhân viên, kiểm tra thực hiện quy trình. Kiểm tra chất lượng sản phẩm (kiểm tra kết quả xét nghiệm, chất lượng máu hoặc chế phẩm).

1.4.2. Đánh giá chất lượng từ ngoài

Sử dụng một trung tâm độc lập gửi mẫu xét nghiệm đến nhiều phòng xét nghiệm, sau đó thu thập kết quả và xử lý bằng thuật toán, để đánh giá chất lượng của các phòng xét nghiệm khác nhau. Hoặc một trung tâm bên ngoài đến các cơ sở sản xuất lấy sản phẩm ngẫu nhiên và phân tích chất lượng.

1.5. Ghi chép và thống kê

Việc ghi chép kết quả có tính khoa học, thống kê kết quả xét nghiệm hàng ngày, hàng tuần, hàng tháng cũng giúp phát hiện những sai sót có thể xảy ra.

1.6. Việc thanh tra, kiểm tra

Cũng là một hình thức để đảm bảo chất lượng xét nghiệm hoặc chất lượng sản phẩm máu qua đánh giá thực trạng tổ chức, đánh giá việc thực hiện các quy trình, quy định, kiểm tra sản phẩm tại chỗ.

1.7. Tự đánh giá lại

Là việc tự xem xét lại quá trình thực hiện hoặc xem xét lại từng khâu đã được tiến hành có trao đổi để phát hiện những khâu có thể sai sót.

Nói tóm lại, chất lượng của thành phần máu, hay thực tế hơn là kết quả của hoạt động truyền máu (bao gồm từ tuyển chọn, sàng lọc, thu gom máu, chiết tách, bảo quản và truyền máu lâm sàng) và kết quả của xét nghiệm cũng như một sản phẩm của một quá trình sản xuất phụ thuộc vào nhiều yếu tố: từ năng lực tổ chức và chính sách của toàn hệ thống đến chất lượng của nguyên liệu, loại quy trình kỹ thuật được áp dụng, chất lượng của trang bị, năng lực của nhân công... Do đó hoạt động để đảm bảo chất lượng bao gồm từ những hoạt động có tính vĩ mô đến việc thực hiện các biện pháp cụ thể cho quy trình cụ thể.

2. ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG XÉT NGHIỆM HUYẾT HỌC

Mục tiêu của xét nghiệm là đáp ứng được yêu cầu lâm sàng. Do vậy công tác đảm bảo chất lượng xét nghiệm huyết học là thực hiện những việc cần thiết để đảm bảo kết quả kịp thời, có độ tin cậy cao. Trong công tác xét nghiệm huyết học có bốn hoạt động đảm bảo chất lượng.

2.1. Kiểm tra chất lượng nội bộ (nội kiểm tra)

Là các hoạt động của labo nhằm đảm bảo xét nghiệm có độ tin cậy.

- Kiểm tra độ xác thực: Ví dụ: sử dụng máu chuẩn (với máy đếm tế bào).
- Kiểm tra độ lặp lại:

Ví dụ: + 1 mẫu được kiểm tra 2-3 lần (kiểm tra tính ổn định)

+ Ngày sau xét nghiệm lại các mẫu của ngày trước

- Kiểm tra phương tiện và sinh phẩm: ví dụ máy đo pH, máy li tâm.
- Kiểm tra bằng kỹ thuật khác.

Để tiến hành nội kiểm tra, người chịu trách nhiệm chất lượng xét nghiệm của labo phải nghiên cứu kỹ quy trình kỹ thuật, đặt ra các chế độ kiểm tra thường quy có tính định kỳ, đồng thời đề ra các biện pháp giải quyết các tình huống khác nhau. Nếu sử dụng các phương tiện xét nghiệm có quản lý bằng phần mềm, cần đặt ra trong chương trình các báo động cần thiết để nhắc việc nội kiểm tra.

Với các labo thông thường nhiều khi dễ bỏ qua công tác nội kiểm tra nên cần đặt ra một nguyên tắc, ví dụ người chịu trách nhiệm chất lượng xét nghiệm tế bào máu trước khi ký trả kết quả xét nghiệm phải ký vào tờ kết quả xét nghiệm lại các mẫu ngày trước, đồng thời khi xây dựng quy trình cho một ngày làm việc cần có mục tiêu kiểm tra chất lượng nội bộ.

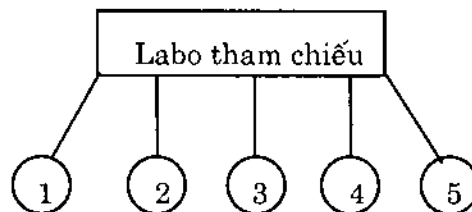
2.2. Đánh giá chất lượng từ ngoài

Có cơ quan chất lượng được thực hiện đúng quy chuẩn độc lập tổ chức kiểm tra định kỳ hoặc đột xuất bằng cách gửi mẫu xét nghiệm đến các labo trong hệ thống và thu thập, xử lý kết quả.

- Tác dụng của đánh giá chất lượng từ ngoài là thống nhất được hệ thống hay nói cách khác làm cho các phòng xét nghiệm khác nhau cùng đưa ra một kết quả tương tự đối với một mẫu nghiệm.

- Với hệ thống chất lượng xét nghiệm chặt chẽ, người ta yêu cầu các phòng xét nghiệm phải tham gia vào hệ thống đánh giá chất lượng.

Ví dụ:



Labo tham chiếu định kỳ gửi mẫu đến các labo 1, 2, 3, 4, 5 và sau đó thu thập kết quả, xử lý. Labo nào có kết quả tách rời xa các labo khác thì cần xem lại.

Các labo 1, 2, 3, 4, 5 chỉ được phép hoạt động nếu có giấy chứng nhận chất lượng định kỳ của labo tham chiếu.

2.3. Giám sát quy trình

Một phòng xét nghiệm hoạt động phải có các quy trình:

- Quy trình tổ chức, sắp xếp.
- Quy trình đào tạo nhân lực.
- Quy trình thực hiện công việc: từ sáng đến chiều, ai làm gì, ai chịu trách nhiệm.
- Quy trình tiến hành kỹ thuật.
- Quy trình lưu, ghi chép, trả kết quả.

* Việc kiểm tra thường xuyên xem có theo đúng quy trình này là điều cần thiết, cần có nhân viên kiểm tra việc thực hiện quy trình.

* Thường xuyên phải xem xét lại và bàn bạc khâu nào chưa thực sự tốt cần sửa chữa.

Quy trình tổ chức labo tạo một dây chuyền (hay đường đi) của một xét nghiệm sao cho hợp lý, tiết kiệm nhân lực, tiết kiệm thời gian và tránh mọi nhầm lẫn, sai sót, quy trình sắp xếp nhân lực để đảm bảo kết quả xét nghiệm được thực hiện khách quan và được người có trách nhiệm kiểm tra, đánh giá.

Khi xây dựng quy trình tổ chức labo cần lưu ý đến tất cả các khâu từ địa điểm, hình thức, điều kiện nhận bệnh phẩm đến trả kết quả.

Quy trình đào tạo nhân lực: Đào tạo nhân lực phải được luôn chú ý, vừa để củng cố kiến thức chuyên sâu, vừa cập nhật các hiểu biết ứng dụng mới. Thường ở một phòng xét nghiệm có nhiều loại công việc từ đơn giản đến phức tạp. Cán bộ khi về nhận công tác được bố trí công việc và sẽ được đào tạo dần trong cả quá trình để thực hiện những công việc ngày càng cao.

Quy trình thực hiện công việc và quy trình tiến hành kỹ thuật có mối liên quan rất chặt chẽ. Tuy nhiên, để thực hiện đúng kỹ thuật một khối lượng xét nghiệm lớn lại phải đáp ứng về mặt thời gian nên yêu cầu bố trí công việc khoa học để mọi lao động đều được tận dụng và có hiệu quả.

Khi xây dựng quy trình kỹ thuật xét nghiệm cần lưu ý đến các điều kiện liên quan như cách lấy bệnh phẩm, thời gian giữ bệnh phẩm tối đa, điều kiện vận chuyển, lưu giữ bệnh phẩm...

Sau khi có kết quả xét nghiệm, việc ghi chép sổ sách lưu theo mẫu thống nhất, khoa học để sao cho có thể kiểm tra đánh giá được. Người ta căn cứ kết quả từng thông số sau đó lập đồ thị. Nhiều khi dựa vào đồ thị có thể giúp nhận ra quy luật bệnh tật hay phát hiện sai sót trong xét nghiệm. Ví dụ máy đếm tế bào trong một thời gian dài cho thấy tất cả bệnh nhân đều có MCV (thể tích trung bình hồng cầu) trên 100fl, lúc này nếu vẽ đồ thị cho thấy đồ thị đi lên và duy trì mãi ở độ cao đó hoặc càng ngày càng cao. Khi đó cần xem ngay lại chất lượng của xét nghiệm, chất lượng của máy đếm.

2.4. Tiêu chuẩn và chuẩn hoá

Là đặt ra các tiêu chuẩn của cán bộ, của trang bị, của kỹ thuật để tuân thủ.

Tiêu chuẩn và chuẩn hoá không phải giống nhau cho tất cả các labo mà tùy cấp, mức độ phục vụ.

Tùy điều kiện trang bị mà đặt ra tiêu chuẩn của labo cần đạt. Chuẩn hoá đặt ra yêu cầu rất cao, nhiều thông số được kiểm tra chặt chẽ. Tuy nhiên đã là labo huyết học dù ở mức độ nào cũng phải có các tiêu chuẩn chặt chẽ để đảm bảo kết quả xét nghiệm đạt độ tin cậy cần thiết.

Chuẩn hoá là dùng các phương pháp, quy trình, vật liệu đã biết, đã được đánh giá là tốt để áp dụng trong các labo.

Nhiều thông số đặt ra cho việc chuẩn hoá của labo xét nghiệm:

- Chuẩn tham chiếu: một chất, một thiết bị, một quy trình được gọi là chuẩn khi nó đáp ứng được những yêu cầu chặt chẽ về chất lượng, về độ tin cậy khi tính đến mọi yếu tố.

- Vật liệu tham chiếu: vật liệu đã được nhiều trung tâm nghiên cứu đánh giá phù hợp cho một xét nghiệm đặc thù dùng để làm chuẩn.

- Phương pháp tham chiếu: kỹ thuật được mô tả chính xác, rõ ràng cho một xét nghiệm cụ thể được hội đồng chuyên môn xem xét và xác nhận, phương pháp này dùng để đánh giá các phương pháp labo khác. Phương pháp chuẩn quốc tế là phương pháp được thiết lập nhờ hội đồng khoa học quốc tế.

- Lựa chọn phương pháp xét nghiệm: dựa vào phương pháp chuẩn tham chiếu, căn cứ vào điều kiện kinh tế, trang bị, lao động để lựa chọn phương pháp sử dụng hàng ngày thích hợp vừa đảm bảo mức độ chính xác cần thiết vừa tính đến yếu tố tiết kiệm và khả thi. Ví dụ: phương pháp chuẩn để xét nghiệm thăm dò bệnh hemophilia là định lượng yếu tố VIII hay yếu tố IX bằng các kỹ thuật nhạy, trực tiếp. Một labo đông máu tuyến tính có thể căn cứ vào điều kiện thực tế xét thấy xét nghiệm APTT là hợp lý, vừa kinh tế, có thể thực hiện được, lại không bỏ sót bệnh nhân dù không phải xét nghiệm hằng định. Một labo tuyến huyện có thể phải chấp nhận sử dụng phương pháp xét nghiệm thời gian Howell.

- Nhiều thông số được chuẩn hoá khác như kết chẩn đoán, điều kiện chuẩn... Tất cả phải được tính đến để làm căn cứ cho các thông số cụ thể của labo chọn lựa sử dụng.

3. MỘT SỐ BIỆN PHÁP ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG TRONG TRUYỀN MÁU

3.1. Chu trình truyền máu

- Người cho máu: người cho khoẻ mạnh, tự nguyện
- Tuyển chọn: khám, tư vấn người cho
- Lấy máu: kỹ thuật lấy, điều kiện và dụng cụ lấy máu
- Sàng lọc bệnh nhiễm trùng: các trang bị, kit và kỹ thuật được áp dụng.
- Điều chế các thành phần máu
- Lưu trữ và phân phối
- Phát máu cho bệnh nhân và thực hành truyền máu.

3.2. Yêu cầu của an toàn truyền máu

- Không làm lây bệnh
- Không gây phản ứng (miễn dịch và không miễn dịch)
- Không làm ảnh hưởng sức khoẻ của người nhận máu, người cho máu và nhân viên truyền máu.
- Có hiệu quả chữa bệnh.

3.3. Một số biện pháp đảm bảo chất lượng

3.3.1. Xây dựng và đảm bảo quy trình

Quy trình từ tuyển chọn người cho đến khám và lấy máu phải được xây dựng và loại trừ các yếu tố nhằm có người cho hoàn toàn mạnh khoẻ, lấy máu an toàn.

- Đối tượng cho máu: quản lý được người cho máu, chú ý lấy ở nhóm ít nguy cơ lây nhiễm bệnh truyền qua đường máu nhằm an toàn cho người nhận, người cho, nhân viên.
- Quy trình và thủ tục ghi chép: nhằm kiểm tra được sức khoẻ người cho, quản lý được người cho, không nhầm lẫn máu người này với người khác nhưng vẫn đảm bảo thuận tiện, tránh phiền hà.
- Quy trình nhận máu vào kho, thủ tục giao - nhận.
- Quy trình sàng lọc: từ tổ chức thực hiện kỹ thuật đến quy trình đào tạo cán bộ, quy trình chọn kit, quy trình xử lý chất thải bỏ và trả, thông báo kết quả.
- Quy trình sản xuất để không bị lây nhiễm từ ngoài, không lẫn máu người này với máu khác, thành phần này với thành phần khác. Thành phần máu phải được sản xuất kịp thời, sản phẩm có các thông tin cần thiết.
- Quy trình lưu trữ, phát máu, quy trình truyền máu lâm sàng: làm việc gì trước, việc gì sau, khi lĩnh cần chú ý gì, khi phát cần yêu cầu gì, khi truyền máu phải theo quy trình đã được xem xét và thống nhất.

3.3.2. Áp dụng một số biện pháp tự kiểm tra

- Tự kiểm tra phương tiện, dụng cụ: cân, dụng cụ xét nghiệm, đặt kế hoạch kiểm tra định kỳ có sổ theo dõi.
- Tự kiểm tra kit xét nghiệm và máy.
- Tự kiểm tra định nhóm bằng áp dụng định nhóm hai phương pháp, hai nhân viên độc lập. Kiểm tra hàng ngày các sinh phẩm sử dụng về tính đặc hiệu, độ nhạy, có sổ, giấy theo dõi, có người chịu trách nhiệm ký tên.
- Kiểm tra máu, sản phẩm máu.

Khi công tác truyền máu có sử dụng hệ thống phần mềm quản lý, cần đặt các chế độ tự kiểm tra trong chương trình để làm sao khi có bất kỳ một sai sót nào sẽ có hệ thống báo động. Ví dụ, mã số của một đơn vị máu từ một người cho lại có hai nhóm khác nhau ở hai chế phẩm (ví dụ khối hồng cầu có nhóm A, huyết tương có nhóm B) thì sẽ có báo động xuất hiện.

3.3.3. Tham gia hệ thống chất lượng

- Hệ thống kiểm tra quy trình.
- Hệ thống kiểm tra sản phẩm máu.
- Hệ thống kiểm tra chất lượng sàng lọc.

Để có máu và chế phẩm máu đạt chất lượng tốt cần có một trung tâm hoạt động độc lập, có nhiệm vụ tổ chức đánh giá chất lượng của các trung tâm truyền máu trong toàn hệ thống.

Căn cứ vào quy trình, phương pháp chuẩn đã được xây dựng, hàng năm hay hàng quý theo định kỳ, trung tâm này đến xem xét việc áp dụng quy trình, phương pháp. Đồng thời hàng quý hay hàng tháng trung tâm này gửi các mẫu xét nghiệm ví dụ định nhóm khó, mẫu huyết thanh cần sàng lọc đã biết mật độ quang cụ thể (với kỹ thuật ELISA sàng lọc virus) tới các trung tâm truyền máu.

Sau khi nhận được kết quả, trung tâm chất lượng sẽ thông báo lại và đề xuất hướng điều chỉnh. Trường hợp nhiều lần có sai số hay sai số có hệ thống không thể điều chỉnh thì trung tâm chất lượng có thể yêu cầu các cơ quan chức năng đình chỉ hoạt động của trung tâm truyền máu này.

3.3.4. Áp dụng các tiêu chuẩn chất lượng: đặt tiêu chuẩn cụ thể (quy định của Nhà nước) đồng thời từng khu vực yêu cầu thêm.

3.3.5. Áp dụng kỹ thuật mới trong sàng lọc, phổ biến kiến thức (đào tạo) sử dụng máu. Cần có kế hoạch đào tạo cụ thể, từ đơn giản đến phức tạp, để có đội ngũ cán bộ thành thạo vừa có tay nghề cao vừa có hiểu biết cần thiết để có thể xử lý ở mọi tình huống.

3.4. Tiêu chuẩn GMP (Good Manufacturing Practice)

Hiện nay trong lĩnh vực truyền máu người ta nhắc nhiều đến việc thực hiện tiêu chuẩn GMP. Vậy GMP là gì ?

GMP (Good Manufacturing Practice) là mọi hoạt động trong cả dịch vụ nhằm có sản phẩm đạt được mục đích sản xuất ra nó (có thể gọi là quá trình thực hành tốt).

Mục đích của công tác truyền máu là hiệu quả chữa bệnh ở người bệnh. Muốn người bệnh dùng máu, chế phẩm máu đạt hiệu quả cao (nhận đúng cái mình cần và an toàn) thì phải có sự phối hợp của tất cả các hoạt động trong cả dây chuyền, các công tác từ quản lý chất lượng, kiểm tra chất lượng và tính thành thạo của cán bộ, đến việc tổ chức thực hiện, tổ chức đào tạo tuyển lựa nhân viên cũng như các can thiệp có tính kiểm tra chặt chẽ, của đường lối chính sách đầu tư phù hợp.

Không thể kiểm tra chất lượng hết các thông số cho tất cả các sản phẩm do vậy đánh giá một cơ sở sản xuất, một ngân hàng máu tốt là dựa vào việc cơ sở đó có đạt GMP hay không ? Các trung tâm truyền máu lớn trên thế giới hiện nay đang cố gắng đạt GMP.

MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC NGƯỜI VIỆT NAM BÌNH THƯỜNG GIAI ĐOẠN 1995 - 2000

(Tiểu ban Huyết học - Truyền máu, Bộ Y tế)
Hà Nội - 3/2003

Chỉ số sinh học người bình thường có giá trị không chỉ đối với các nghiên cứu sinh học, nhân chủng học và quan trọng hơn, đó là các chỉ số định hướng để đánh giá trạng thái bệnh lý trong chẩn đoán bệnh.

Ngày từ 1975 Bộ Y tế đã triển khai chương trình nghiên cứu chỉ số sinh học người Việt Nam, trong đó có các chỉ số huyết học. Hơn 20 năm qua, nước ta có nhiều thay đổi: từ chiến tranh chuyển sang hòa bình xây dựng kinh tế, nhờ chính sách đổi mới và mở cửa đời sống kinh tế của đất nước ngày càng phát triển, khoa học kỹ thuật hàng ngày được đổi mới. Trong Y học nhiều kỹ thuật và trang bị cũng đã được triển khai áp dụng. Trong đó các kỹ thuật và trang bị cho ngành huyết học đang có thay đổi lớn. Tới nay nhiều bệnh viện trung ương, tỉnh và một số huyện đã có máy đếm tế bào tự động thay cho các thao tác bằng tay. Các máy này bắt đầu triển khai từ 1995 tới nay. Thêm vào đó các chỉ số công bố 1975 mới chỉ là các chỉ số cho Hà Nội và một số tỉnh miền Bắc, chưa có đại diện chung cho cả nước.

Do vậy, việc đánh giá lại các chỉ số sinh học, trong đó có các chỉ số huyết học là yêu cầu cấp bách. Kết quả mới này còn có thể có giá trị góp phần phục vụ cho chiến lược sức khỏe và con người trong thế kỷ thứ 21 của nước ta.

Sau đây là một số chỉ số huyết học ở người Việt Nam bình thường được xác định bằng máy đếm tế bào tự động được tiến hành trong giai đoạn 1995-2000 là đề tài nhánh của đề tài độc lập cấp Nhà nước do trường Đại học Y Hà Nội làm chủ nhiệm đề tài và quản lý. Đã được nghiệm thu năm 2001, sau đó năm 2002 Tiểu ban Huyết học - Truyền máu đã chỉnh lý và hoàn thiện.

Bảng 4.13. Kháng nguyên nhóm máu hệ ABO

STT	Dân tộc	A	B	O	AB
1	Kinh n = 4025	21,14	28,34	45,08	5,44
2	Êđê (Daklak) n=540	29,2	31,9	23,6	15,3
3	Dao (Bắc Thái) n = 1122	30,60	21,21	41,71	6,42
4	Sán Diu (Bắc Thái) n = 619	26,60	28,10	37,31	7,90
5	Mông (Bắc Thái) n = 683	33,70	13,6	48	4,7

Bảng 4.14. Hệ Rh (Kháng nguyên D)

Dân tộc	Kháng nguyên (%)	
	Kháng nguyên D ⁺	Kháng nguyên d
Kinh n = 1483	99,93	0,07
Sán Dìu n = 300	100	0
Mông n = 300	100	0
Tổng cộng: 2083	99,977	0,023

Bảng 4.15. Các kháng nguyên (Gen) hệ Rh

Dân tộc	Kháng nguyên (%)					
	D ⁺	d	C	c	E	e
Kinh n = 320	100	0	95,31	47,5	33,12	94,68

Bảng 4.16. Tỷ lệ cặp gen hệ Rh

Dân tộc	Cặp kháng nguyên (%)					
	CC	cc	Cc	EE	ee	Ee
Kinh n = 320	52,18	4,7	41,25	3,4	66,56	28,12

Bảng 4.17. Kháng nguyên hệ Kell, hệ Duffy, hệ Kidd, hệ S, s

Hệ	Duffy (n=192)				Kidd (n = 204)				Kell (n = 181)			S,s (n = 95)		
	F _y (a+b-)	F _y (a+b+)	F _y (a-b+)	F _y (a-b-)	Jk (a+b-)	Jk (a+b+)	Jk (a-b+)	Jk (a-b-)	KK	Kk	kk	SS	Ss	ss
Kinh	86,46	11,74	0	1,8	18,77	2,63	41,61	36,99	0	0	100	1,2	8,4	90,4

Bảng 4.18. Các chỉ số hồng cầu ở máu ngoại vi

Tuổi	Giới	HC (T/l)	Hb (g/l)	Hct (l/l)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/l)	HC mạng (%)
Sơ sinh	Chung n = 50	4,24±0,46	149±59	0,443±0,06	105±7	36±1	336±21	
Mẫu giáo. (2-6)	Nam n = 234	4,88±0,38	126±10	0,38±0,02	79±5	25,0±2	332±18	
	Nữ n = 218	4,85±0,44	127±10	0,38±0,03	80±5	26±2	333±36	

Học đường (7-17)	Nam n = 399	4,78±0,44	128±10	0,388±0,029	81±6	26±2	332±5	
	Nữ n = 394	4,80±0,49	128±9	0,388±0,029	81±6	26±3	329±5	
Lao động (18-59)	Nam n = 4673	5,05±0,38	151±6	0,44±0,03	88±4	30±2,0	339±17	1,2±0,4
	Nữ n = 3035	4,66±0,36	135±5	0,41±0,03	87±4	29±2	336±15	1,7±7
Nghỉ hưu (60 - 80)	Nam n = 38	4,43±0,36	141±13	0,41±0,03	91±5	31±1	347±10	1,0±0,5
	Nữ n = 36	4,38±0,26	132±8	0,37±0,02	88±4	30±1	343±6	1,3±0,4

Bảng 4.19. Các chỉ số bạch cầu ở máu

Tuổi	Giới	BC (G/l)	BC trung tính (%)	BC acid (%)	BC mono (%)	Lympho (%)
Sơ sinh	Chung n = 50	14,9 (8,2 - 27,5)	49		11	40
Mẫu giáo (2-6)	Nam n = 234	10,4±3,0	45±11	7,5±5	12,9	44,6±9,5
	Nữ n = 218	10,1±4,5	42,7±10	8,7±5	12,5	46,6±9,0
Học đường (7-17)	Nam n = 399	9,7±2,4	45,9±8,9	9,20±5,7	12,3	43,8±7,9
	Nữ n = 394	9,2±2,1	47,1±9,4	8,3±5,4	11,3	45,9±8,0
Lao động (18-59)	Nam n = 4945	8,0±2,0	57,4±8,4	3,2±2,6	3,8±0,5	35 ± 7,2
	Nữ n = 3326	8,1±2,0	57,4±8,1	2,8±2,1	3,8±0,5	35,6±6,4
Nghỉ hưu (60 - 80)	Nam n = 38	6,1±0,8	64,7±7	3,9±3	1,7±1,7	30,5±7
	Nữ n = 36	6,1±1,2	61,7±7	2,8±2	1,09±1,09	32,3±8

Bảng 4.20. Các chỉ số tiểu cầu ở máu ngoại vi

Tuổi	Giới	Số lượng (G/l)	Độ ngưng tập tiểu cầu	
			ADP 10 μ m (MA%)	Collagen 1 mg/ml (MA%)
Mẫu giáo (2 - 6)	Nam n = 234	344 \pm 91		
	Nữ n = 218	360 \pm 98		
Học đường (7 - 17)	Nam n = 399	399 \pm 101		
	Nữ n = 394	338 \pm 103		
Lao động (18 - 59)	Nam n = 4945	263 \pm 61	66,69 \pm 6,25	65,97 \pm 7,1
	Nữ n = 3326	274 \pm 63	67,26 \pm 6,8	65,06 \pm 6,3
Nghỉ hưu (60 - 80)	Nam n = 38	233 \pm 48	67,0 \pm 6,5	65,5 \pm 6,7
	Nữ n = 36	267 \pm 63		

Bảng 4.21. Số lượng tế bào có nhân tuỷ xương và tế bào gốc sinh máu

Chỉ số	Giá trị (G/l)
Tế bào có nhân tuỷ (n = 79)	57,36 \pm 15,50
Tế bào gốc CD34 ⁺ tuỷ (n = 79)	1,219 \pm 0,798

Bảng 4.22. Các chỉ số dòng hồng cầu tuỷ (n = 79)

Các chỉ số	Giá trị	
	%	Số lượng
HC có nhân	19,14 \pm 3,3	13,17 \pm 3,86
Nguyên tiền HC	0,09 \pm 0,11	
HC ưa base	2,4 \pm 1,5	
HC đa sắc	6,4 \pm 2,3	
HC ưa acid	10,7 \pm 3,7	
HC lưới	1,25 \pm 0,31	48,20 \pm 13,67
HC trưởng thành		4,80 \pm 0,50 (T/l)
Tỷ lệ trưởng thành dòng HC	0,347 \pm 0,149	

Bảng 4.23. Chỉ số các dòng bạch cầu trong tuỷ (n = 79)

Các chỉ số	Giá trị	
	%	Số lượng (G/L)
BC hạt	59,2±7,5	30,99±10,16
Lympho	18,5±7,6	9,97±3,51
Mono	0,76±0,71	0,44±0,44

Bảng 4.24. Chỉ số các giai đoạn trưởng thành dòng bạch cầu hạt (n = 79)

Các chỉ số	Giá trị	
	%	Số lượng (G/L)
Nguyên tuỷ bào	0,69±0,69	0,79 ±0,79
Tiền tuỷ bào	0,82±0,82	0,76 ±0,75
Tuỷ bào trung tính	5,6 ± 2,7	4,07 ±3,49
Hậu tuỷ bào trung tính	8,1 ±3,6	5,29 ±3,70
Đũa trung tính	8,5 ±3,7	5,53 ±3,30
Đoạn ưa acid	2,2 ±1,5	1,66 ±1,47
Đoạn trung tính	33,2 ±8,5	22,03 ±14,85
Tỷ lệ trưởng thành	0,17 ± 0,13	

Bảng 4.25. Các dưới nhóm lympho tại tuỷ (n= 79)

Các chỉ số	Giá trị	
	%	Số lượng (G/L)
Lympho B (CD19)	23,8 ± 8,97	2,131 ± 0,697
Tế bào NK (CD16+ CD56)	11,86 ±4,03	1,366 ±0,528
Lympho T (T CD3)	58,7 ±11,33	9,619 ±3,590
- T CD4	23,82 ±9,3	2,451 ±1,260
- T CD8	31,18 ±9,14	2,606 ±1,972
- CD4/CD8	0,71 ±0,22	

Bảng 4.26. Các chỉ số dòng mẫu tiểu cầu tuỷ (n = 79)

Các chỉ số	Phần trăm MTC
Nguyên MTC	0,72 ±0,69
MTC ưu base	9,26 ±4,51
MTC có hạt chưa sinh tiểu cầu	45,91 ±7,73
MTC có hạt đang sinh tiểu cầu	30,37 ±9,45
MTC nhân trơ	13,62 ±6,55

Bảng 4.27. Số lượng tế bào CD34 (Hemopoietic stem cells)

STT	Mẫu xét nghiệm	Giá trị (G/l)
1	Máu ngoại vi (63)	0,22 ±0,07
2	Máu dây rốn trẻ sơ sinh (50)	0,24 ±0,13
3	Tủy xương (11)	1,219 ±0,798

Bảng 4.28. Các chỉ số hồng cầu, tiểu cầu máu ngoại vi

Giới	HC T/L	HGB g/l	HCT l/l	MCV fl	MCH Pg	MCHC g/l	TC G/l
Nam	4,3-5,8	139-163	0,38-0,50	83,5-92	28-32	322-356	141-385
Nữ	3,9-5,4	125-145	0,35-0,47	83-90,5	27-31	321-351	148-400

Bảng 4.29. Các chỉ số bạch cầu máu ngoại vi

SLBC G/l	Công thức bạch cầu							
	BC trung tính		BC acid		BC mono		Lympho	
G/l	G/l	%	G/l	%	G/l	%	G/l	%
4-12	1,6 - 8,9	41 - 74	0 - 1	0 - 8	0,1 - 0,6	3 - 5	0,8-5,9	20 - 49

Bảng 4.30. Các chỉ số số lượng tế bào tủy (G/l)

Tế bào tủy có nhân	Tế bào gốc CS34*	HC có nhân	BC hạt	Lympho	Mono
25-85	0-2,8	4,3-15,5	10-51	2,7-16,5	0 - 1,3

Bảng 4.31. Các chỉ số dòng hồng cầu tủy

Các chỉ số	HC có nhân	Nguyên tiền HC	Nguyên HC ưa Base	Nguyên HC đa sắc	Nguyên HC ưa acid	HC lưới %	HC trưởng thành	Tỷ lệ trưởng thành
Tỷ lệ (%)	13-26	0-0,5	0-5	2-11	3-17	0,6- 1,8	3,8-5,8	0,2-0,6
Số lượng (G/l)	4,3-15,5	0-0,16	0,07-3,9	0,8-7,9	2,6-11,7			

Bảng 4.32. Các chỉ số dòng mẫu tiểu cầu

Các chỉ số	Nguyên nhân MTC	MTC ưa base	MTC có hạt chưa sinh tiểu cầu	MTC có hạt đang sinh tiểu cầu	MTC nhân trơ
Tỷ lệ (%)	0 - 3	1 - 18	30 - 60	10 - 50	0 - 26

Bảng 4.33. Các chỉ số bạch cầu tuỷ

Các chỉ số	Giá trị	
	%	Số lượng
Nguyên tuỷ bào	0 - 1	0 - 1,58
Tiền tuỷ bào	0 - 2	0 - 2,26
Tuỷ bào trung tính	3 - 8	0,58 - 7,56
Hậu tuỷ bào trung tính	5 - 12	2 - 8,99
Đũa trung tính	5 - 12	2,23 - 8,83
BC đoạn ưa acid	1 - 4	0,2 - 2,13
BC đoạn trung tính	25 - 41	7,18 - 36,88
Tỷ lệ BC hạt/HC	1,5 - 4,0	
Lympho	11 - 26	2,75 - 16,51
Lympho B(CD19)	14,8 - 32,8	1,27 - 3,81
Tế bào NK (CD16 - CD56)	7,8 - 15,9	0,84 - 1,89
Lympho T (T-CD3)	47,4 - 70,0	6,24 - 13,12
+ T CD4	14,5 - 33,1	1,05 - 4,29
+ T CD8	22,0 - 40,3	1,20 - 4,24
+ CD4/CD8	0,5 - 1,0	

Bảng 4.34. Chỉ số lắng máu người bình thường (n = 520)

Giới	Máu lắng (mm/giờ)	
	Giờ 1	Giờ 2
Nam	≤ 6	≤ 25
Nữ	≤ 12	≤ 35

Bảng 4.35. Chỉ số thời gian máu chảy, máu đông (n = 130)

- Thời gian máu chảy ≤ 3 phút 30 giây
- Thời gian máu đông: 6 phút - 9 phút 30 giây.

LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN TRUYỀN MÁU THẾ GIỚI VÀ NHỮNG TIẾN BỘ VỀ TRUYỀN MÁU Ở VIỆT NAM

1. LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN TRUYỀN MÁU THẾ GIỚI

Tất cả các thành công của truyền máu đều được bắt đầu ở thế kỷ XIX, và phát triển mạnh ở thế kỷ XX. Để đi đến thành công ngày nay, truyền máu đã trải qua bao thăng trầm. Bắt đầu từ thế kỷ XVII, khởi đầu bằng lời kêu cứu truyền máu của Florentin ở Francisco-1654 (12), lời kêu cứu này đã thức tỉnh sự chú ý của nhiều người đến cứu sống các bệnh nhân thiếu máu bằng truyền máu. Nền tảng cho nghiên cứu về truyền máu được bắt đầu từ kết quả nghiên cứu giải phẫu của *Williams Harvey* ông đã chứng minh rằng máu chảy trong hệ tuần hoàn, có hai hệ thống: động mạch đẩy máu đi và tĩnh mạch đưa máu trở lại tim. Nhờ vậy có thể lấy máu ra khỏi cơ thể và cũng có thể đưa máu vào hệ tuần hoàn qua hệ thống mạch máu.

Từ hiểu biết trên đây, nhóm nghiên cứu của *Richard Lower (1662 oxford, Mỹ)* đã nghiên cứu thực nghiệm bằng cách truyền các dịch vô hại vào tĩnh mạch của động vật, rồi ông lấy máu tự thân truyền cho chính động vật đó, tất cả đều vô hại. Sau đó nhóm nghiên cứu đã lấy máu từ động mạch của chó A truyền trực tiếp vào tĩnh mạch cho chó B. Sau truyền máu, chó B vẫn sống. Kết quả này đã được đăng tải ở báo *Philosophical Transfusion of the Royal Society (London 1665)*. Cũng trong thời gian này, các nhà nghiên cứu ở London cũng tiến hành các nghiên cứu tương tự. Ở Pháp, được sự bảo trợ của Vua Louis XIV và Viện Hàn lâm khoa học Paris, *Danis* đã tiến hành đầu tiên truyền máu động vật cho người. *Danis* đã lấy máu của cừ non truyền cho người đó là một cháu trai 15 tuổi bị thiếu máu (1667), có kết quả. Kết quả này đã khích lệ nhiều người nghiên cứu lấy máu của động vật khác loài (*Heterogeneous Transfusion*) truyền cho người, như máu dê, máu bê non. Nhưng tiếc thay, đây chỉ là một trường hợp đầu tiên, các nghiên cứu sau này đều thất bại, hầu hết bệnh nhân tử vong do phản ứng truyền máu gây nên. (17)

Qua nhiều năm bàn cãi về truyền máu động vật cho người, và cái chết của bệnh nhân do truyền máu là bằng chứng để Chính phủ các nước không cho phép nghiên cứu về truyền máu động vật cho người. Từ đây truyền máu đã bị lãng quên và ngủ dài trong 150 năm (từ nửa cuối thế kỷ XVII đến hết thế kỷ XVIII).

- *Sang thế kỷ thứ XIX*: Năm 1818 *Blundell (1790 - 1877)* đã làm sống lại truyền máu. Ông đã tiến hành truyền máu trực tiếp từ người sang người. Dùng kim chọc vào động mạch người cho, qua dây dẫn máu chảy vào tĩnh mạch người nhận. Sau đó ông đã cải tiến truyền máu bằng xiranh trên súc vật, kết quả cho thấy có thể áp dụng trên người. Cũng thời gian đó ở Pháp *Dumas* tiến hành truyền máu động vật cho động vật, kết quả động vật được truyền máu chết sau 6 ngày. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự (4,17).

Các kết quả trên đã giúp cho Blundell đặt kế hoạch chi tiết truyền máu người cho người. Người đầu tiên là một bệnh nhân ung thư, sau truyền máu 2 ngày bệnh nhân tử vong, may thay, đây là một bệnh nhân ung thư có uống thạch tín để tự tử, nên cái chết này qua đi nhanh chóng. Người thứ hai là một phụ nữ chảy máu sau đẻ, truyền máu có kết quả. Tất cả Bundell đã truyền máu người cho 10 người khác bằng xiranh, 5 người sống và 5 người tử vong. Các bệnh nhân đều được ghi chép tỉ mỉ và ông đã kết luận rằng, truyền máu động vật cho người là không được, truyền máu người cho người có kết quả ở một số bệnh nhân. Kết quả này phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó có yếu tố kỹ thuật, máu đông, bơm tiêm truyền máu và sự khác nhau giữa các cá thể trong cùng một loài... Đây là kết luận rất quan trọng cho nghiên cứu tiếp theo (12).

- *Tới thế kỷ XX*: Vấn đề bí ẩn của truyền máu đã được mở ra.

Công trình khoa học có giá trị nhất, lợi ích nhất trong truyền máu là sự phát minh ra các kháng nguyên hệ hồng cầu và nhóm máu của Karl Landsteiner (người áo, 1868 - 1943).

- Năm 1900, khi nghiên cứu quan hệ giữa hồng cầu và huyết thanh của người, Landsteiner nhận thấy huyết thanh của một số người làm ngưng kết hồng cầu của các cá thể khác, nhưng hồng cầu của một số người khác lại không bị ngưng kết. Sau hàng ngàn thí nghiệm, năm 1901 ông đã kết luận huyết thanh của nhóm người (ký hiệu A) gây ngưng kết hồng cầu của một nhóm người khác (ký hiệu là B), nhưng không gây ngưng kết hồng cầu của người cùng nhóm A; hồng cầu của người nhóm A lại bị ngưng kết bởi huyết thanh người nhóm B. Huyết thanh của nhóm người thứ 3 (ký hiệu là C) lại gây ngưng kết hồng cầu của cả người nhóm A và B, hồng cầu của nhóm C lại không bị ngưng kết bởi huyết thanh của người nhóm A và B. Từ đó ông đã xây dựng được 3 nhóm người có đặc điểm ngưng kết riêng và gọi là nhóm A, B, C (nhóm C sau này gọi là O). Đó là người có hồng cầu A thì trong huyết thanh không có ngưng kết tố A (nhóm A); người có hồng cầu B thì không có ngưng kết tố B; người có cả ngưng kết tố A và B trong huyết thanh thì hồng cầu không có kháng nguyên A và B (nhóm O). (10) Một năm sau (1902) Decastello đã chứng minh nhóm thứ 4, hồng cầu của người này không có ngưng kết tố A và B, nhưng lại có cả kháng nguyên A và kháng nguyên B. Như vậy Landsteiner và học trò đã xây dựng được 4 nhóm máu A, B, AB và O, gọi tắt là hệ nhóm máu ABO. Từ đây ông đã đưa ra quy tắc truyền máu của hệ nhóm máu ABO. Tiếp theo (1913) Otten berg đã chứng minh rằng, thử nghiệm trước truyền máu (Preliminary blood testing) đã bảo vệ được các phản ứng do truyền máu và cũng từ đây công tác truyền máu đã phát triển mạnh. Có thể coi phát minh của Landsteiner và các cộng tác của ông như ngọn đèn sáng chiếu vào phòng tối. Bởi vì ông đã mở ra các điều bí ẩn truyền máu người cho người gây tử vong và tạo dựng các hướng nghiên cứu mới: Miễn dịch huyết học, miễn dịch ghép, di truyền, nguồn gốc loài người và y học pháp lý. Giá trị lớn hơn là cứu hàng triệu triệu người thiếu máu nhờ quy tắc truyền máu của Landsteiner. Với phát minh vĩ đại này Landsteiner đã được tặng *Giải thưởng Nobel y học*, 1930 (12)

- Từ năm 1927 - 1947 Landsteiner và học trò phát hiện thêm các hệ nhóm máu ngoài ABO, đó là M, N, P... và vào năm 1940 phát hiện hệ Rh (Rhesus). Đồng

thời tác giả đã tạo được trên thực nghiệm kháng thể chống Rh bằng cách miễn cảm hồng cầu khỉ cho thỏ, rồi thấy huyết thanh thỏ gây ngưng kết > 85% hồng cầu người, nhóm này có kháng nguyên Rh, gọi là Rh dương (Rh^+); Số còn lại (không phản ứng) là nhóm hồng cầu không có kháng nguyên Rh, gọi là Rh âm (Rh^-).

- Cuối đời (vào khoảng 1940 -1950) Landsteiner và học trò phát hiện di truyền nhóm máu giữa bố, mẹ và con. Đồng thời qua nhiều thí nghiệm ông đã đưa ra kết luận: các hệ M, N, P và Rh không có kháng thể tự nhiên, kháng thể chống kháng nguyên này chỉ có thể nhận được từ mẹ chứa đẻ nhiều lần, hoặc người được truyền máu nhiều lần. Vì vậy ngày nay chúng ta gọi đó là kháng thể miễn dịch, còn kháng thể đặc hiệu của hệ nhóm máu ABO là kháng thể tự nhiên, chúng có sẵn từ thời kỳ phát triển phôi (10,12,16).

- Cũng trong thời gian này, Landsteiner và Weiner đã thu hoạch huyết thanh thỏ được miễn cảm bởi hồng cầu khỉ Rhesus (Rh^+) so sánh với huyết thanh của bệnh nhân gây phản ứng truyền máu ngoài hệ ABO, kết quả thấy phản ứng (+) và âm tính tương tự như huyết thanh thỏ kháng hồng cầu khỉ (Rhesus). Đây là cơ sở để các tác giả bàn tới khả năng dùng globulin miễn dịch Rh bảo vệ bệnh tan máu ở trẻ sơ sinh. Đây là tiến bộ mới, được coi như công trình thế kỷ trong công tác bảo vệ sức khỏe con người (17).

❖ Chống đông máu trong truyền máu là công việc lớn

Do nhu cầu máu cho điều trị ngày càng tăng, Braxton (1869) đưa ra dung dịch chống đông bằng phosphate. Sau đó Weil (1915) đưa ra dung dịch citrat, dung dịch này dùng suốt thời gian đại chiến thứ nhất. Tới năm 1936 do nhu cầu bảo quản dài ngày dung dịch citrat được thay thế bằng dung dịch acid - citrat dextrose (ACD) (11). Tới Đại chiến thế giới lần thứ hai, Loutit (1943) đã phát triển công thức ACD (acide - citrat - dextrose) để chống đông lượng máu lớn và máu có thể bảo quản ở nhiệt độ lạnh dài ngày hơn, tác giả đã dùng tỷ lệ 70ml ACD chống đông 450 ml máu. Tỷ lệ này được dùng suốt trong thế chiến thứ hai. Sau đó, trong những năm 1970 do nhu cầu bảo quản máu dài ngày hơn, chất chống đông mới CPD (Citrat Phosphate Dextrose) thay thế ACD. Thập kỷ cuối thế kỷ XX dung dịch có thể bảo quản máu dài ngày hơn (35 - 42 ngày) đã được sử dụng CPD - A (Citrat - Phosphate - Dextrose - Adenine). Như vậy sự phát triển của các chất chống đông đã góp phần làm cho truyền máu an toàn hơn và phát triển thành các ngân hàng máu có khả năng trữ máu. CPD giữ máu 21 ngày, CPD - A1 bảo quản được 35 - 42 ngày ở nhiệt độ 2 - 6°C. Cho tới nay chất chống đông và khả năng nuôi dưỡng hồng cầu, tiểu cầu của chất chống đông vẫn đang là vấn đề hấp dẫn các nhà nghiên cứu trong lĩnh vực an toàn truyền máu.

❖ Vấn đề người cho máu và ngân hàng máu

Ngân hàng máu đầu tiên được xây dựng tại một bệnh viện ở Chicago (1936). Nhưng người cho máu vẫn là một vấn đề trở ngại. Cùng năm ở Nga cũng có ngân hàng máu, Yudin lấy máu từ tử thi, những người đột tử hoặc chấn thương. Đây là một nguồn máu có thể dùng được nhưng rất hạn chế. Tuy nhiên thành công này của Yudin đã có tác dụng mạnh đến việc xây dựng ngân hàng máu (trữ máu). Ở đại chiến thế giới thứ hai do nhu cầu máu quá lớn, năm 1940 ở Mỹ, nước đầu tiên đã tổ chức chương trình thu gom máu qua hội chữ thập đỏ. Từ đó nhiều bệnh viện đã tổ

chức thu gom máu và bảo quản máu như một ngân hàng máu (17). Người cho máu được Hội Chữ thập đỏ hỗ trợ. Nhờ vậy người cho máu tình nguyện ngày càng tăng, thu gom máu ngày càng được nhiều hơn, các dụng cụ thu gom máu do đó cũng phát triển nhanh chóng. Người ta đã dùng kim lồng vào dây chất dẻo và chai thủy tinh để thu gom máu, có nơi sáng tạo dùng bình Vacum để hút máu. Nhưng cách thu gom này tạo ra các độc tố (pyrogen) trong chai máu gây nhiều phản ứng khi truyền máu. Trong chiến tranh vận chuyển máu bằng chai thủy tinh khó khăn, nên Murphy và nhiều tác giả khác ở Mỹ đã dùng túi sản xuất từ chất dẻo polyvinyl lấy máu thay chai. Cùng năm đó Gibson đã chứng minh túi làm từ plastic dẻo hơn, vô hại hơn so với nhựa polyvinyl đặc biệt dễ dàng tách huyết tương sau khi để lắng hoặc ly tâm. Ngay tức khắc các nước tiên tiến đã thay chai bằng túi plastic (1952 - 1960) và cũng từ đây vấn đề tách các thành phần máu và truyền máu từng thành phần đã nổi lên trong truyền máu.

Năm 1947 Cohn đã thành công nghiên cứu tách các thành phần huyết tương bằng ethanol lạnh (cold ethanol) (6). Nhờ phát minh này, ông đã tách được γ globin, albumin và fibrinogen từ huyết tương. Các sản phẩm này có khả năng sử dụng cho điều trị bệnh.

Cũng trong thời gian này, nhờ túi dẻo, tủ lạnh VIII đã được phân lập và tủ lạnh VIII cô đặc thu gom từ nhiều plasma của người bình thường cũng được sản xuất. Sản phẩm này đã trở thành phương pháp điều trị "vàng" cho bệnh nhân hemophilia A.

- Các bệnh nhiễm trùng - một trở ngại lớn cho an toàn truyền máu đã được khắc phục

Bên cạnh các thành công về phát hiện ra các kháng nguyên nhóm máu (hệ hồng cầu), các cải tiến về dụng cụ thu gom máu bao gồm cả các chống đông máu, khả năng tách các thành phần máu, vấn đề người cho máu, nửa cuối của thế kỷ (từ năm 1950 - 2000) đã có các phát hiện mới về bệnh nhiễm trùng, hệ kháng nguyên bạch cầu (HLA), tiểu cầu (HPA), các kỹ thuật mới và hiện đại về an toàn truyền máu, đặc biệt là công nghệ chiết tách các thành phần máu, và vấn đề truyền máu từng phần, chiết tách tế bào gốc tạo máu và vấn đề ghép tế bào gốc, ghép tổ chức và cơ quan. Tất cả các phát minh đó đã giúp hiện đại hoá ngành truyền máu.

- Về các bệnh nhiễm trùng truyền qua đường truyền máu: Lần đầu tiên Beeson (1943) đã mô tả một bệnh nhân bị viêm gan sau truyền máu, và thấy rằng số lượng truyền máu càng tăng thì viêm gan sau truyền máu cũng tăng theo rõ rệt (18). Các nhận xét về lâm sàng nói trên là cơ sở cho các thành công về nghiên cứu các virus truyền qua đường truyền máu. Trong thời gian này một loạt các virus có khả năng truyền qua đường truyền máu đã được phát hiện như HAV, HBV, HCV, HGV, HIV... Trong đó HBV, HCV, HIV là các virus nguy hiểm nhất cho an toàn truyền máu, được đặc biệt quan tâm (18).

- Về virus viêm gan B (HBV): Từ 1962 Allen và một số tác giả khác nhận thấy viêm gan sau truyền máu liên quan đến người bán máu (Paid donor) (9). 1965 *Blumberg (Australia)* bằng kỹ thuật tua trên thạch, đã phát hiện trong huyết thanh bệnh nhân viêm gan có protein mới, ông gọi là kháng nguyên "Au" (5), tiếp theo Dane (1970) phát hiện trong huyết thanh bệnh nhân viêm gan có hạt giống

virus (virus - like) gọi là thể Dane (7), sau này được xác minh đó là gen của HBV có nhân thuộc nhóm DNA. Các thập kỷ 60 - 80 các nghiên cứu về HBV trở nên sôi động, được coi là chiến lược toàn cầu phòng chống viêm gan B. Nhiều nhà khoa học đã tập trung nghiên cứu về cấu trúc, về kỹ thuật phát hiện và sàng lọc máu, về vaccin phòng chống HBV. Thành công của Nhật Bản về vaccin chống viêm gan B đã nổi lên toàn thế giới và được coi là một thành công đầu tiên về vaccin chống ung thư (ung thư gan), ngày nay ta đang áp dụng vaccin này.

- Về HIV, ngay đầu thập kỷ 90 (1981): Người ta nhận thấy một số bệnh nhân u lympho có suy giảm miễn dịch, bệnh này thường gặp ở nhóm người ăn chơi kiểu lâu xanh và ở bệnh nhân hemophilia do truyền máu nhiều lần. Tháng 12 năm 1982 nhận thấy một trẻ em tử vong do hội chứng nhiễm trùng cơ hội sau truyền một đơn vị tiểu cầu. Sau này phát hiện người cho tiểu cầu nhiễm HIV. Từ các dữ kiện trên, tháng 3 năm 1983 ở Mỹ đã thay đổi tiêu chuẩn chọn người cho máu như không lấy máu ở những người nghiện chích ma tuý, gái làng chơi. tháng 4/1984 Montagner (Pháp) và Gallo (Mỹ) đã công bố kết quả phân lập virus HIV. Đồng thời xác định các đường lây của HIV, trong đó có đường truyền máu do lấy máu của người cho máu nhiễm HIV mà không được sàng lọc trước. Từ đó vấn đề tuyển chọn người cho máu và sàng lọc máu trở thành nguyên tắc bắt buộc trong truyền máu (16).

- HCV, sau khi phát hiện HAV và HBV: Với các xét nghiệm chẩn đoán xác định (anti HAV, HBsAg) trên lâm sàng vẫn có bệnh nhân bị viêm gan nhiễm trùng mà không phải A và không phải B, viêm gan này thường gặp sau truyền máu, khoảng giữa những năm 70 thế kỷ trước trên cơ sở xét nghiệm sinh hoá và bệnh lý tế bào gan, người ta đã xác định và đặt tên viêm gan virus non A non B (NANBV). Vào năm 1978, Alter và cộng tác đã dùng huyết thanh người tiêm cho chimpanze và nhận thấy chimpanze bị viêm gan với các biểu hiện sinh hoá và bệnh lý giống người, đồng thời bằng kính hiển vi điện tử họ đã phát hiện thấy trong bào tương tế bào gan có các vi tiểu thể giống virus, đường kính từ 30 -60nm. Tới 1988 dưới sự chỉ đạo của Houghton, Alter phối hợp Bradley (CDC) và Ezzel đã phân lập và xác định được bản chất của virus này, chúng có nhân thuộc họ RNA liên quan đến họ Flavi - virus. Đồng thời 1989 họ đã lai tạo thành công được dòng vô tính của virus từ E- coli chủng C - 300-3. Từ kết quả này tác giả đã thiết kế được kỹ thuật Elisa chẩn đoán HCV bằng cách sử dụng kháng nguyên C - 300 - 3 để phát hiện kháng thể chống HCV trong huyết thanh của bệnh nhân viêm gan (8). Từ đây (1992) sàng lọc HCV người cho máu đã trở thành một nguyên tắc bảo đảm an toàn truyền máu. Trong các năm 1990 - 1995 với sự phát triển của kỹ thuật phân tử (PCR), genom của virus HCV đã được xác định đó là RNA - HCV. Tới 1998 ở một số nước tiên tiến (Đức, Anh, Pháp, Mỹ) đã áp dụng kỹ thuật này sàng lọc HCV người cho máu, cùng với HIV và HBV.

❖ Kháng nguyên bạch cầu HLA Một trở ngại lớn cho truyền máu và ghép cơ quan đã được giải quyết:

Cùng với các thành công về các kháng nguyên nhóm máu (9,15), về các bệnh nhiễm trùng qua đường truyền máu (18), y học đã cứu được sinh mạng hàng triệu - triệu người không bị lây các bệnh nguy hiểm như HBV, HCV và HIV do truyền máu, các nghiên cứu về phản ứng miễn dịch trong ghép đã phát triển mạnh. Lần

đầu tiên Gorer (1939, Anh) nhận thấy phản ứng thải ghép ở chuột khác loài, ngược lại nếu ở 2 chuột đồng chủng thì không có phản ứng. Sau đó, 1950 Jane Dausset và Payne (Pháp) đã phát hiện trong huyết thanh của các bệnh nhân được truyền máu nhiều lần và huyết thanh của phụ nữ chữa đẻ nhiều lần có kháng thể gây ngưng kết bạch cầu, ông gọi là ngưng kết tố, cũng trong thời gian này Van Road (Hà Lan) Ivanyi, Rapaport (Anh) cũng nhận thấy kết quả tương tự (1958). Về mặt di truyền ngưng kết tố này có tính đa dạng và ông cho rằng trên bề mặt bạch cầu có kháng nguyên đã tạo ra ngưng kết tố đó, ông gọi kháng nguyên này là kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte Antigen = HLA). Năm 1967 Dausset và cộng tác nhận thấy vùng di truyền của HLA nằm ở vùng tay ngắn của nhiễm sắc thể thứ 6. Vùng này có 3 khu vực đặc trưng cho các nhóm kháng nguyên khác nhau, được gọi là lớp (class) I, II và III. Mỗi lớp lại có các dưới lớp (subclass), như lớp I có HLA - A, B, C lớp II có HLA - D, DR, DQ..., dưới lớp là các gen đặc trưng (allele), ví dụ HLA - A có HLA - A₁, A₂, A₃... cho tới nay phát hiện được khoảng 150 allele khác nhau, chúng đóng vai trò quan trọng trong phản ứng thải ghép. Năm 1960 Fredmann nhận thấy ngưng kết tố có vai trò trong phản ứng thải ghép, ghép da bị thải sớm nếu trước đó người nhận được truyền máu (được miễn cảm với bạch cầu). 1964 Terasaki thiết kế được kỹ độc tế bào để phát hiện HLA, gọi là kỹ thuật vi độc tế bào lympho (micro lymphotoxicity assay) với kỹ thuật này các nghiên cứu về HLA đã phát triển mạnh. Năm 1965 Hội nghị quốc tế đầu tiên về HLA đã được tổ chức tại Pháp. Hội nghị đã thống nhất các tên gọi: MHC, HLA, class, loci, Allel. Và thống nhất sử dụng kỹ thuật của Terasaki để nghiên cứu HLA (14). Nhờ các phát minh nói trên ghép tổ chức và các cơ quan đã bước thêm một bước mới, với nguyên tắc chọn người cho có kháng nguyên HLA, ABO tương đồng. Cũng trong thời gian này (1977) Dausset đã chứng minh tính di truyền của HLA trong bệnh lý. Ông nhận thấy có một số bệnh thường gặp ở nhóm người có HLA nhất định. Chẳng hạn người bị viêm cột sống dính khớp tới 90% có HLA. B₂₇ (2). Với tất cả công lao và phát minh về HLA, Dausset đã được tặng *Giải thưởng Nobel y học năm 1988*.

Thành tựu về kháng nguyên HLA đã làm cho ghép cơ quan và tổ chức phát triển lên một bước mới, đem lại kết quả ghép cho nhiều người bệnh, trước hết là ghép thận và ghép tuỷ xương.

❖ Vấn đề bạch cầu trong truyền máu:

Trong thập kỷ cuối của thế kỷ XX, vai trò bạch cầu trong an toàn truyền máu đã được đề cập. Bạch cầu trong máu bảo quản tạo ra nhiều chất gây sốt, gây dị ứng như prostaglandin, histamin, serotonin, cytokin... làm cho chất lượng đơn vị máu thay đổi, pH giảm, chất lượng trao đổi oxy của hồng cầu giảm sút, có thể gây bệnh ghép chống chủ (GvHD), gây giảm bạch cầu, tiểu cầu do miễn dịch đồng loài sau truyền máu. Đồng thời loại bạch cầu còn có tác dụng làm giảm nguy cơ lây nhiễm HIV do lấy máu ở giai đoạn cửa sổ huyết thanh mà sàng lọc huyết thanh không có hiệu lực. Để nâng cao chất lượng an toàn truyền máu, các nhà nghiên cứu đã đưa ra phương pháp loại bạch cầu (1,4), phương pháp có hiệu quả nhất là loại bạch cầu bằng màng lọc bạch cầu trước bảo quản, hoặc bất hoạt bạch cầu trước truyền máu, phương pháp bất hoạt bạch cầu chỉ có thể phòng được bệnh ghép chống chủ. Nhưng không phòng được các hậu quả khác (16).

❖ Tế bào gốc ứng dụng trong điều trị bệnh:

Một trong các thành tựu lớn của thế kỷ XX và đang được phát triển ở thế kỷ XXI là vấn đề tế bào gốc (Stam cells) ứng dụng trong điều trị bệnh. Từ những năm 70 của thế kỷ trước cùng với các hiểu biết về kháng nguyên bạch cầu HLA, các chất ức chế miễn dịch và các cytokin tạo máu, ghép tuỷ tế bào gốc sinh máu đã phát triển thêm một bước mới. Khi đó ghép tuỷ được tiến hành bằng lấy toàn bộ tế bào có nhân phân lập từ tuỷ truyền cho bệnh nhân. Tới những năm 1990 và 2000 ghép tế bào gốc sinh máu đã bước thêm một bước nữa, đó là ghép tuỷ bằng tế bào có dấu ấn CD_{34}^+ , tế bào này tách từ tuỷ xương, máu giầy rón, máu ngoại vi, kết hợp với phương pháp làm sạch tế bào gốc lên một bước mới. Tới nay, những năm đầu của thế kỷ 21, vấn đề tế bào gốc trong điều trị không chỉ dừng ở ghép tuỷ tế bào gốc sinh máu mà còn phát triển rộng hơn như ghép tế bào gốc (Stem cells) cho bệnh nhân bị bệnh tim, bệnh não, bệnh đái tháo đường... cũng đã có các kết quả bước đầu. Đề tài này đang hấp dẫn nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới và cả Việt Nam ta, hy vọng sẽ nuôi cấy thành công tế bào gốc và hiểu rõ bản chất các cytokin đặc hiệu các cơ quan này.

2. TRUYỀN MÁU Ở VIỆT NAM CÁC TIẾN BỘ VÀ HIỆU QUẢ

- Trước năm 1954: Ở Việt Nam do quân đội Pháp tổ chức đầu tiên tại bệnh viện Đồn Thủy (Quân y viện 108 hiện nay), cung cấp máu cho quân đội Pháp. Sau đó là một vài bệnh viện ở Sài Gòn cũng do quân đội Pháp tổ chức và quản lý.

- Từ 1954 - 1974: Sau hoà bình (1954), ta tiếp quản Thủ đô, quân đội tiếp quản Bệnh viện Đồn Thủy (Pháp gọi là bệnh viện Lanessan) và đổi tên là Quân y Viện 108. Trung tâm truyền máu vẫn được bảo toàn và hoạt động bởi các cán bộ cũ ở lại. 1956 BS. Vũ Triệu An được phân công phụ trách trung tâm này. Có thể coi đây là cơ sở truyền máu đầu tiên của nước Việt Nam Dân chủ Cộng hoà (19). Cũng năm 1956 Bệnh viện Việt Đức mở Khoa Lấy máu và Truyền máu, rồi Bệnh viện Bạch Mai GS. Bạch Quốc Tuyên thành lập Khoa Lấy máu vào năm 1970, cho tới nay là Viện HHTM Trung ương (từ 31/12/1984). Truyền máu của ta lúc này chủ yếu phục vụ cho chiến tranh, phục vụ cho quân đội, chủ yếu là truyền máu toàn phần, lấy máu bằng chai thuỷ tinh và truyền trong ngày. Chưa có phương tiện bảo quản và tách các thành phần máu.

- Từ năm 1975 - 1992: Nhu cầu máu gia tăng, nguồn máu thu được chủ yếu là từ người bán máu (>90%). Phương tiện thu gom máu bằng chai (chu trình hở) an toàn truyền máu chủ yếu là làm phản ứng chéo và định nhóm, tìm đơn vị máu tương đồng. Bệnh nhiễm trùng chỉ sàng lọc: sốt rét, giang mai, một vài cơ sở sàng lọc HBV. Truyền máu phát triển ở hầu hết ở các bệnh viện trung ương và bệnh viện tỉnh, truyền máu toàn phần chiếm 100% chưa có chương trình quốc gia về an toàn truyền máu.

- Từ năm 1993 - 2005: Truyền máu Việt Nam phát triển toàn diện theo hướng phát triển của truyền máu hiện đại của khu vực và thế giới.

+ Vận động cho máu tình nguyện quy mô toàn quốc bắt đầu từ 24/1/1994. Một năm sau (1995) Bộ Y tế và Hội Chữ thập đỏ quyết định lấy ngày 6/1 là ngày bầu cử khoá quốc hội đầu tiên 1946 làm ngày động viên toàn dân tham gia hiến

máu, tới năm 2000 Chính phủ quyết định đổi sang ngày 7/4 ngày sức khoẻ toàn cầu giành cho an toàn truyền máu làm ngày cổ động hiến máu toàn quốc, nhờ vậy đã làm tăng lượng máu cho điều trị gấp nhiều lần, giảm người cho máu chuyên nghiệp, tăng người cho máu tình nguyện, tại Viện Huyết học - Truyền máu đạt được > 65%.

+ Xây dựng giá tiền một đơn vị máu (1/1995) do liên Bộ Y tế - Tài chính - Kế hoạch đầu tư quyết định, đây là giá tiền một đơn vị máu đầu tiên. Nhờ quyết định này truyền máu nước ta tiến thêm một bước mới.

+ Đổi mới các trang bị thu gom và bảo quản máu:

- Thay chai bằng túi chất dẻo (1/1995) như quốc tế
- Thay giường bằng ghế lấy máu như quốc tế (từ 1/1996)
- Tủ lạnh bảo quản máu và huyết tương (1996) (chương trình viện trợ không hoàn lại của Chính phủ Luxembourg).

+ Sàng lọc đủ 5 bệnh nhiễm trùng theo yêu cầu của Tổ chức y tế thế giới trên phạm vi toàn quốc:

- HIV, giang mai, sốt rét (từ 1993)
- HBV (từ 1994)
- HCV (từ 1996). Tới 1999, 100% đơn vị máu đã được sàng lọc đủ 5 bệnh nhiễm trùng ở tất cả các bệnh viện tuyến tỉnh và huyện có dùng máu.

Đã loại >1000 người đi cho máu có anti HIV+, hàng vạn người HCV +, HBV, bảo đảm an toàn truyền máu.

+ Sản xuất và chuẩn hoá các chế phẩm máu (đề tài nghiên cứu sản xuất chế phẩm máu cấp Nhà nước 1996 - 1999 và dự án nghiên cứu sản xuất và chuẩn hoá chế phẩm máu 2000 - 2002 của Viện Huyết học - Truyền máu), bao gồm:

- Khối hồng cầu nghèo bạch cầu,
- Khối tiểu cầu pool, tiểu cầu từ 1 cá thể
- Huyết tương tươi, huyết tương đông lạnh
- Tủ lạnh yếu tố VIII, đồng thời với sự ra đời trung tâm điều trị hemophilia (1999) và gia nhập hội hemophilia quốc tế (2000) đã đem lại nguồn hy vọng lớn cho bệnh nhân hemophilia.
- Khối bạch cầu hạt trung tính: sản phẩm này đã cứu sống nhiều bệnh nhân nhiễm trùng kháng thuốc (vô phương cứu chữa).

+ Phát triển truyền máu lâm sàng: chỉ định và sử dụng hợp lý máu và các sản phẩm máu. Tại Viện Huyết học - Truyền máu TW, sau khi nghiệm thu đề tài nhánh cấp Nhà nước về sản xuất các sản phẩm máu (1996 - 1999) và dự án cấp Nhà nước về sản xuất và chuẩn hoá các sản phẩm máu sử dụng cho điều trị (2000-2002), tới nay truyền máu từng phần ở Viện Huyết học - Truyền máu TW và các bệnh viện phụ thuộc ngân hàng máu Hà Nội đã đạt 100%, hiện đang phát triển tới các tỉnh và thành phố khác trong toàn quốc. Đây là một thay đổi lớn về nhận thức và thói quen

truyền máu toàn phần ở các bệnh viện, đồng thời tạo ra bước ngoặt trong công tác chăm sóc bệnh hemophilia ở nước ta từ năm 1999. Nhờ phát triển của truyền máu, ghép tủy tế bào gốc tạo máu đã tiến hành ở 3 bệnh viện lớn: Bệnh viện Huyết học-Truyền máu thành phố Hồ Chí Minh (1995), Bệnh viện trung ương Huế (2004), Bệnh viện Quân đội 108 (2005).

- Giai đoạn 2001 - 2015: Mục tiêu chính là hiện đại hoá ngành truyền máu, sớm hoà nhập với truyền máu khu vực và thế giới. Để thực hiện mục tiêu này, chúng ta đã :

+ Xây dựng chương trình an toàn truyền máu quốc gia đã được Thủ tướng phê duyệt tháng 12 năm 2001, theo hướng tập trung: một ngân hàng máu cung cấp cho nhiều bệnh viện, nhằm nâng cao chất lượng các sản phẩm máu và hiệu quả truyền máu lâm sàng có máu dự trữ để bất kỳ khi nào cần là có máu, kể cả tuyến huyện và tương đương. Chương trình này tiến hành theo hai bước: bước 1 tập trung tuyến tỉnh, cất thu gom máu và sàng lọc máu ở bệnh viện huyện và tương đương; bước 2 tập trung xây dựng ngân hàng máu khu vực tập trung từ 3 - 4 tỉnh lân cận, dự kiến khoảng 15 Trung tâm truyền máu trong toàn quốc.

+ Xây dựng ngân hàng máu khu vực mẫu tại Hà Nội, Huế, Thành phố Hồ Chí Minh, Cần Thơ, bằng vốn vay của ngân hàng. Dự án này được Thủ tướng phê duyệt tháng 1/2002. Nhằm mục đích phấn đấu 2010 - 2015 toàn quốc thống nhất một chất lượng máu theo tiêu chuẩn châu Âu. Bảo đảm an toàn truyền máu, có đủ máu cho điều trị, cho cấp cứu, có máu dự trữ cho thảm họa, an ninh, Quốc phòng, tiến tới xoá bỏ hình thức tự cung, tự cấp máu ở các bệnh viện hiện nay từng bước hiện đại hoá truyền máu ở nước ta, sớm hoà nhập với truyền máu khu vực và thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. **Trần Văn Bé:** Đáp ứng miễn dịch dị ghép tế bào gốc tạo máu. Một số chuyên đề HHTM, NXB Y học, 2004, Tr.21-27.
2. **Bộ Y tế:** Hằng số sinh học của người Việt Nam, NXB Y học, 1975, Tr.59-62.
3. **Bộ Y tế:** Các giá trị sinh học người Việt Nam bình thường thập kỷ 90, thế kỷ XX. NXB Y học, 2003, Tr. 73-78.
4. **Trương Công Duẩn, Nguyễn Hữu Toàn, Đỗ Trung Phấn:** Nghiên cứu đặc điểm tế bào máu và tủy xương trên 26 người Việt Nam khỏe mạnh, Y học Việt Nam, 1997, Tr.3.
5. **Vũ Hồng Diệp:** Nghiên cứu độ ngưng tập tiểu cầu và một số chỉ số huyết học ở người cao tuổi, Luận án thạc sĩ Y học, 1999, Tr.50-63.
6. **Nguyễn Công Khanh:** Huyết học lâm sàng nhi khoa, NXB Y học, 2004
7. **Nguyễn Ngọc Minh:** Một số hiểu biết về cytokin. Một số chuyên đề HHTM, Tập I, NXB Y học, 2004, P.2, 28-45
8. **Đỗ Trung Phấn:** An toàn truyền máu, NXB Khoa học công nghệ, 2000.
9. **Đỗ Trung Phấn:** Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu, NXB Y học, 2003.
10. **Đỗ Trung Phấn, Nguyễn Thị Nữ và CS:** Giá trị của xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu trong một số tình trạng bệnh lý tại Viện Huyết học - Truyền máu. Công trình NCKH 1999 - 2001, NXB Y học, 2002, Tr.184.
11. **Đỗ Trung Phấn và CS:** Sản xuất và chuẩn hoá các sản phẩm máu sử dụng cho điều trị bệnh, Báo cáo tổng kết đề tài cấp Nhà nước, 2003.
12. **Nguyễn Anh Trí, Lê Xuân Hải:** Tế bào gốc và nhân bản. Một số chuyên đề HHTM, Tập I, NXB Y học, 2006, P 34-55.
13. **Bạch Quốc Tuyên và CS:** Huyết học tập I, NXB Y học, 1991.
14. **Phạm Quang Vinh:** Biến đổi NST ở bệnh nhân lỵxêmi cấp người lớn tại Viện HHTM Trung ương, Luận văn tiến sĩ Y học, 2003.

TIẾNG NƯỚC NGOÀI

15. **Beatty C:** Autologous Transfusion, In the Practic Transfusion Medicine, Pub. Blackwell Science, 2001, P.265 - 275.

16. **Broze G.J, Tollefsen D.M:** Regulation of blood coagulation by Protease inhibitors, In the molecular Basic of blood Diseases, Pub. Saunders Company, 2001, P - 657 - 669.
17. **Gader A.M., Bahakim H.M., et all:** A study of normal pattern of platelet aggregation in healthy. *Platelers* - September 1990, P.139 - 143.
18. **Clak.P:** Lymphocyte subset in normal bone marrow. *Blood* 1986, P. 1600.
19. **Foresties., Daffos F:** Hematology value of 163 normal fetuses between 18 to 30 weeks of gestation. *Pediatr. Res.:* 1996, P. 20, 342.
20. **Fraklin I.M:** Cytokin, stem cells and Immunotherapy. In *Practical Transfusion Medicine*, Pub. - Blackwell - Science, 2001, P. 287 - 307.
21. **Gordon M.S, Schuchter L.M:** Clinical application of Cytokines and Biologic response modifiers. In *hematology*, Pub. Churchill Livingston, 1995, P. 955 - 990.
22. **Hillman R, Ault K., Rinder H:** Disorders of Hemostasis, In the *Hematology in clinical practice*, Pub McGraw – Hill, 2005, P.253.
23. **Murphy M., Pamphilon D.;** *Clinical Transfusion Practice* - In the *Practric Transfusion Medicine*, Pub. Blackwell Science, 2001, P. 65-87.
24. **Hoffman R., Benz R., Shattil S., et. al:** *Biology of stem cells and Disorders of Hemopoiesis: Basic principles and Practice*, Pub. Churchill Livingstone, 1995, P.180-287.
25. **Hoffbrand A.V., Lewis S.M., Tudeuham E-G:** Antigen in human Blood. In *Postgraduate of Hematology*, Pub. Buther worth, 1999, P- 182-214.
26. **Hoffbrand A.V., Pettit Y.E:** *Essential hematology*, Pub Blackwell scientific publications. London 1993, P.414.
27. **Kotylo P.A., Baeuzinger Y.C and Yoder M.C:** Rapid analysis of lymphocytes subsets in cord blood. *Am. Clin. Pathol* - 1990: P. 18-48.
28. **Munker. R., Hiller E., Paquette R:** *Basic Biology of Hemopoiesis*. In *Modern Hematology*, Pub. Humana Prers, 2000, P.1-19.
29. **Papiernick M:** Comparision of human foetal with child blood lymphocyte. *Neotate*, 1994, P.19, 163.
30. **Peter A.:** Red cell Membrane Sructure. In *Basis of Blood Transfusion Medicine*, Pub. Saunders Company, 1994, P. 177-220.
31. **Roitt I., Brostoff J., Male D.:** *Immunology*, Pub. Mosby, 1998.

32. **Rossi R.C., Simon T.L., Moss G.s., Gould S.A.:** The Plasma: Composition, preparation and Transfusion Plasma. In the Principles of Transfusion Medicine, Pub. Williams - Wilkins, 1991, 383 - 415.
33. **Rugani Z.M:** Platelet adhesion and aggregation: New concepts and old theories. Thrombosis Research, 1991, P. 89.
34. **Schumacher H.:** Acute leukcunia. Pub. Williams - Wilkins, 1998.
35. **Segel G.B:** Hematology of new born. Williams 1995, P. 57-72.
36. **Stamatoyannopoulos G., Perlmutter R.M., Majerus P.W., Varmas H.:** Stem cell Biology and Hemopoietic Growth factor and Receptor. In The molecular Basis of Blood Diseases, Pub Saunders Company, 2001, P. 1-54.
37. **Stenflo J., Dalrlback B.:** Hemostasis. In the Molecular Basis of Blood Diseases. Pub. Saunders Company, 2001, P. 579-636.
38. **Taylor, Faley S>** CD4 percentage, CD4 number and CD4: CD8 ratio in HIV infection. What to choose and how to use. 5. AIDS 2 - 1989. P. 114-124.
39. **Tefferi A.:** Leukeumia and hemopoietic stem cells Primary Hematology, Humana press, 2001, P.173-218.
40. **Terstappen LWMM et all:** Flow cytometry assessment of human T cell diffrentation in thymus and bone marrow. Blood 1992. 79, 666.
41. **Williams N. Killey:** Basic Principles of Health and disease. Internal. Medicine, Pub. Lippincott - Raven, 1999, P. 13-133.
42. **Wunder E.W., Henon P.R:** Peripheral Blood stem cell Autografts. Pub Pringer - Verlag, 1993.

MỤC LỤC

Lời nói đầu	3
Giới thiệu môn học Huyết học - Truyền máu	5
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	

PHẦN I. MỘT SỐ VẤN ĐỀ CƠ BẢN VỀ HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU

Sinh máu bình thường	11
<i>TS. Trương Công Duẩn</i>	
Các cytokin và điều hoà tạo máu	20
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Miễn dịch cơ bản ứng dụng trong Huyết học - Truyền máu	34
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Kháng nguyên bạch cầu (Hệ HLA)	50
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Tế bào nguồn sinh máu và ghép tuỷ tế bào nguồn	57
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Cấu trúc, chức năng và tổng hợp huyết sắc tố	69
<i>TS. Phạm Quang Vinh</i>	
Tế bào di truyền và sinh học phân tử trong nghiên cứu bệnh máu	76
<i>TS. Phạm Quang Vinh</i>	
Sinh lý - sinh hoá máu	83
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	

PHẦN II. CÁC BỆNH MÁU THƯỜNG GẶP

Phân loại bệnh lý tế bào nguồn sinh máu và bệnh máu	91
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Giảm sinh tuỷ - suy tuỷ xương	104
<i>TS. Nguyễn Thị Lan</i>	

Hội chứng rối loạn sinh tuỷ	115
<i>TS. Nguyễn Thị Quỳnh Nga</i>	
Lơ-xê-mi cấp	128
<i>ThS. Bạch Quốc Khánh</i>	
Các bệnh tăng sinh tuỷ mạn ác tính	138
<i>TS. Nguyễn Thị Quỳnh Nga</i>	
Bệnh tăng sinh lympho mạn ác tính (lơ-xê-mi kinh dòng lympho)	152
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
U lympho ác tính	159
<i>PGS. TS. Nguyễn Anh Trí</i>	
Đa u tuỷ xương	169
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Phân loại thiếu máu	177
<i>PGS. TS. Thái Quý</i>	
Thiếu máu tan máu: lâm sàng và phân loại	182
<i>PGS. TS. Nguyễn Thị Minh An</i>	
Bệnh huyết sắc tố (Thalassemia và huyết sắc tố bất thường)	190
<i>TS. Phạm Quang Vinh</i>	
Thiếu máu tan máu miễn dịch	198
<i>PGS. TS. Nguyễn Thị Minh An</i>	
Chuyển hoá sắt - thiếu máu thiếu sắt	208
<i>PGS. TS. Thái Quý</i>	
<i>TS. Nguyễn Hà Thanh</i>	
Bệnh lupus ban đỏ hệ thống	214
<i>PGS. TS. Nguyễn Thị Minh An</i>	
Các biểu hiện dị ứng - miễn dịch liên quan đến Huyết học - Truyền máu	220
<i>PGS. TS. Lê Văn Khang</i>	

PHẦN III. BỆNH LÝ ĐÔNG CẢM MÁU

Tiểu cầu và bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu	235
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Cơ chế đông - cầm máu và các xét nghiệm thăm dò	247
<i>PGS. TS. Cung Thị Tý</i>	
Hội chứng mất sợi huyết - đông máu rải rác trong lòng mạch	255
<i>PGS. TS. Cung Thị Tý</i>	
Tăng đông và huyết khối	262
<i>TS. Nguyễn Thị Nữ</i>	
Bệnh hemophilla	270
<i>TS. Phạm Quang Vinh</i>	

PHẦN IV. AN TOÀN TRUYỀN MÁU

Hệ nhóm máu ABO, Rh, các hệ khác và an toàn truyền máu	280
<i>TS. Phạm Quang Vinh</i>	
Các bệnh nhiễm trùng truyền qua đường truyền máu và an toàn truyền máu	298
<i>TS. Bùi Thị Mai An</i>	
Bạch cầu, cytokin, chất trung gian và gốc tự do trong máu bảo quản	308
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Người cho máu an toàn: -cho máu tình nguyện - không vì lợi ích kinh tế	321
<i>GS.TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Tiêu chuẩn cho máu an toàn	326
<i>BS. Nguyễn Chí Tuyển</i>	
Khám tuyển chọn người cho máu	331
<i>BS CKII. Đỗ Mạnh Tuấn</i>	
Lấy máu (thu gom máu)	337
<i>BS CKII. Đỗ Mạnh Tuấn</i>	

Các chế phẩm máu và sử dụng lâm sàng	340
<i>ThS. Phạm Tuấn Dương</i>	
Truyền máu lâm sàng: nguyên tắc và các bước thực hiện	347
<i>TS. Nguyễn Hà Thanh</i>	
Tai biến do truyền máu, cách xử trí	355
<i>TS. Nguyễn Hà Thanh</i>	
Truyền máu tự thân và ứng dụng	363
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Suy giảm miễn dịch	368
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Đảm bảo chất lượng trong công tác xét nghiệm Huyết học - Truyền máu	373
<i>TS. Phạm Quang Vinh</i>	
Một số chỉ số huyết học người Việt Nam bình thường giai đoạn 1995-2000	380
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
Lịch sử phát triển truyền máu thế giới và những tiến bộ về truyền máu ở Việt Nam	387
<i>GS. TSKH. Đỗ Trung Phấn</i>	
<i>Tài liệu tham khảo</i>	396

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

BÀI GIẢNG
HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU
SAU ĐẠI HỌC

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

<i>Biên tập:</i>	BS. NGUYỄN LAN
<i>Sửa bản in:</i>	NGUYỄN LAN
<i>Trình bày bìa:</i>	CHU HÙNG
<i>Kt vi tính:</i>	HẢI YẾN

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23 - 2006/CXB/116 - 271/YH
In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2006.

Tìm đọc

- ❖ *Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu*
- ❖ *Đông máu ứng dụng trong lâm sàng*
- ❖ *Điều trị các bệnh ác tính cơ quan tạo máu*
- ❖ *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học truyền máu*
- ❖ *Huyết học lâm sàng nhi khoa*

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội

Tel: 04.7625922 - 7625934 - 7.627819 - Fax: 04.7625923

E-mail: Xuatbanyhoc@fpt.vn

Website: www.cimsi.org.vn/nhaxuatbanyhoc

GIÁ: 55.000Đ

