

ỦY BAN NHÂN DÂN TỈNH BẠC LIÊU
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ



GIÁO TRÌNH

MÔN HỌC: VI SINH – KÝ SINH TRÙNG

Ngành/nghề: Y SĨ

Trình độ: Trung cấp

Bạc Liêu, năm 2020

ỦY BAN NHÂN DÂN TỈNH BẠC LIÊU
TRƯỜNG CAO ĐẲNG Y TẾ



GIÁO TRÌNH

MÔN HỌC: VI SINH – KÝ SINH TRÙNG

Ngành/nghề: Y SĨ

Trình độ: Trung cấp

*Ban hành kèm theo Quyết định số: 63C/QĐ-CDYT ngày 26 tháng 3 năm 2020
của Hiệu trưởng Trường Cao đẳng Y tế Bạc Liêu.*

Bạc Liêu, năm 2020

TUYÊN BỐ BẢN QUYỀN

Tài liệu này thuộc loại giáo trình nên các nguồn thông tin có thể được phép dùng nguyên bản hoặc trích dùng cho các mục đích về đào tạo và tham khảo.

Mọi mục đích khác mang tính lệch lạc hoặc sử dụng với mục đích kinh doanh thiếu lành mạnh sẽ bị nghiêm cấm.

LỜI GIỚI THIỆU

Quyển giáo trình môn Vi sinh – Ký sinh trùng được biên soạn theo chương trình giáo dục Trung cấp y sĩ của Trường Cao đẳng Y tế Bạc Liêu, dựa trên cơ sở chương trình khung của Bộ Lao Động - Thương Binh và Xã Hội đã phê duyệt.

Đề cập nhất chương trình đào tạo trung cấp y sĩ tiên tiến cần có phương pháp giảng dạy hiện đại, phương thức lượng giá thích hợp trong giảng dạy. Thực hiện mục tiêu ưu tiên đáp ứng nhu cầu có tài liệu học tập và nâng cao kiến thức về Vi sinh – Ký sinh trùng cho sinh viên/ học viên Trung cấp y sĩ; Bộ môn đã tiến hành biên soạn quyển giáo trình này để đáp ứng nhu cầu thực tế trong công tác đào tạo Y sĩ tại Trường.

Tài liệu được các giảng viên nhiều kinh nghiệm và tâm huyết trong công tác giảng dạy biên soạn theo phương pháp giảng dạy tích cực, nâng cao tính tự học của người học và phù hợp với thực tiễn Việt Nam. Giáo trình trang bị những kiến thức cơ bản và kiến thức chuyên sâu cho sinh viên/ học viên và quý đồng nghiệp trong lĩnh vực Vi sinh – Ký sinh trùng.

Giáo trình Vi sinh – Ký sinh trùng đã được sự phản hồi và đóng góp ý kiến của quý đồng nghiệp, các chuyên gia lâm sàng có nhiều năm kinh nghiệm trong lĩnh vực Vi sinh vật – Ký sinh trùng, quyển giáo trình được hội đồng nghiệm thu cấp Trường để giảng dạy cho sinh viên/ học viên trình độ cao đẳng.

Do bước đầu biên soạn nên chắc chắn nội dung quyển giáo trình còn nhiều hạn chế và thiếu sót. Chúng tôi rất mong nhận được ý kiến đóng góp của quý đồng nghiệp, các bạn sinh viên/ học viên để tài liệu ngày càng hoàn thiện hơn.

Chân thành cảm ơn Ban Giám Hiệu Trường; lãnh đạo Khoa; các phòng chức năng và tập thể giảng viên Bộ môn những người đã trực tiếp tham gia biên soạn quyển giáo trình.

Bạc Liêu, Ngày 10 tháng 02 năm 2020

Nhóm biên soạn

Tham gia biên soạn

Chủ biên:

TS. PHẠM THỊ NHÃ TRÚC

Tổ biên soạn:

1. TS. Phạm Thị Nhã Trúc
2. ThS. Bùi Minh Đức
3. CN. Cao Mộng Nghi

MỤC LỤC

	Trang
BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ VI SINH Y HỌC VÀ KÝ SINH TRÙNG TRONG Y HỌC	1
BÀI 2: MIỄN DỊCH ĐẠI CƯƠNG.....	10
BÀI 3: KHÁNG SINH VÀ KHÁNG SINH ĐỒ	24
BÀI 4: MỘT SỐ VI KHUẨN GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP.....	30
BÀI 5: CÁC VIRUS GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP	66
BÀI 6: KÝ SINH TRÙNG SỐT RÉT (Plasmodium)	116
BÀI 7: AMIP GÂY BỆNH (ENTAMOEBAS HISTOLYTICA)	123
BÀI 8: TRÙNG ROVI, TRÙNG LÔNG.....	128
BÀI 9: GIUN Đũa, GIUN TÓC, GIUN LƯƠN	131
BÀI 10: GIUN KIM, GIUN MÓC, GIUN CHỈ	141
BÀI 11: SÁN LÁ, SÁN DÂY	149
BÀI 12: CÁC LOẠI VI NẤM GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP	155
TÀI LIỆU THAM KHẢO	162

Tên môn học: VI SINH – KÝ SINH TRÙNG

Mã môn học: Y.7

Thời gian thực hiện môn học: 30 giờ (Lý thuyết: 28 giờ; Kiểm tra: 02 giờ).

I. Vị trí, tính chất môn học:

Vị trí: môn học Vi sinh – Ký sinh trùng là môn học cơ sở, giúp học sinh chuẩn bị nền tảng kiến thức trước khi học các môn chuyên ngành.

Tính chất: Giới thiệu những kiến thức cơ bản về vi sinh, ký sinh trùng, mối liên quan giữa vi sinh- ký sinh trùng với sức khỏe và bệnh tật.

II. Mục tiêu môn học:

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được các khái niệm cơ bản về Vi sinh, Ký sinh trùng trong Y học.
- 1.2. Trình bày được mối tương tác giữa Vi sinh, Ký sinh trùng với sức khỏe và bệnh tật.
- 1.3. Trình bày được những khái niệm cơ bản về kháng nguyên, kháng thể, quá trình đáp ứng miễn dịch của cơ thể, vaccin và huyết thanh.
- 1.4. Trình bày được các đặc điểm cấu trúc, sinh lý, sinh thái, chu kỳ phát triển của Vi sinh vật và ký sinh trùng gây bệnh thường gặp.

2. Kỹ năng

Nhận biết được một số hình dáng của các loại vi sinh vật và ký sinh trùng gây bệnh.

3. Năng lực tự chủ và trách nhiệm

- 3.1. Vận dụng kiến thức cơ bản về ký sinh vật để xác định đúng bệnh phẩm và kỹ thuật chẩn đoán phù hợp.
- 3.2. Sử dụng kiến thức vi sinh - ký sinh vật để ứng dụng trong chẩn đoán và phòng bệnh trong cộng đồng.

III. Nội dung môn học:

1. Nội dung tổng quát và phân bố thời gian:

TT	Tên bài trong môn học	Thời gian (giờ)		
		TS	LT	Kiểm tra
1	Đại cương về vi sinh vật và ký sinh trùng trong y học	3	3	
2	Miễn dịch đại cương.	3	3	
3	Kháng sinh và kháng sinh đồ.	2	2	
4	Một số vi khuẩn gây bệnh thường gặp.	5	5	
5	Các virus gây bệnh thường gặp	4	3	1
6	Ký sinh trùng sốt rét.	2	2	
7	Amip gây bệnh (<i>Entamoeba histolytica</i>).	2	2	
8	Trùng roi, trùng long.	1	1	
9	Giun đũa, giun tóc, giun lợn.	2	2	
10	Giun kim, giun móc, giun chỉ.	2	2	
11	Sán lá, sán dây.	2	2	
12	Các loại vi nấm gây bệnh thường gặp.	2	1	1
Cộng		30	28	2

BÀI 1: ĐẠI CƯƠNG VỀ VI SINH Y HỌC VÀ KÝ SINH TRÙNG TRONG Y HỌC

MỤC TIÊU HỌC TẬP:

1. Kiến thức

1. Trình bày được đối tượng nghiên cứu của vi sinh vật học.
2. Trình bày được lịch sử phát triển của vi sinh vật học và hướng giải quyết bệnh nhiễm trùng hiện nay.

2. Thái độ

Vận dụng tốt kiến thức vi sinh vật để giúp người học phòng ngừa của các vi sinh vật lây lan trong qua trình thực

I. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU CỦA VI SINH VẬT HỌC

Vi sinh vật học (Microbiology) là khoa học khảo sát hoạt động của các vi sinh vật (từ Hylạp micros là nhỏ bé, bios là sự sống và logos là khoa học).

Vi sinh vật là các sinh vật nhỏ bé mắt trần không thấy và chỉ được phát hiện bằng kính hiển vi.

Muốn đo kích thước của vi sinh vật, người ta sử dụng các đơn vị sau:

Micromet (μm , micrometre) = 10^{-6}m

Nanomet (nm, nanometre) = 10^{-9}m

Angstrom = 10^{-10}m

Vi sinh vật bao gồm vi khuẩn, nấm men, nấm mốc, tảo, nguyên sinh động vật và virus.

Trước khi khám phá vi sinh vật người ta chia sinh vật làm 2 giới: giới động vật và giới thực vật. Sau khi khám phá vi sinh vật người ta nhận thấy vi sinh vật kết hợp những đặc tính của thực vật và động vật với tất cả những tổ hợp có thể có, cho nên việc phân loại sinh vật thành hai giới làm phát sinh một số điều không hợp lý. Ví dụ như nấm men được phân loại là thực vật vì phần lớn không di động mặc dù chúng ít có những tính chất của thực vật và cho thấy những liên hệ sinh tiến hóa đậm nét với nguyên sinh động vật.

Năm 1866 nhà khoa học Đức E. Haeckel đề nghị xếp vi sinh vật vào một giới riêng, giới Protista. Giới này phân biệt với thực vật và động vật ở sự tổ chức đơn giản của chúng: dù đơn bào hoặc đa bào, tế bào của chúng không biệt hóa thành mô. Protista được phân loại như sau :

Protista lớp trên, cấu trúc tế bào giống như tế bào động vật và thực vật bao gồm:

- Tảo (trừ tảo xanh lục).
- Nguyên sinh động vật.
- Nấm men.
- Nấm mốc.

Protista lớp dưới, cấu trúc tế bào đơn giản hơn nhiều và bao gồm:

- Vi khuẩn.
- Tảo xanh lục.

Protista lớp trên có tế bào nhân thật, Protista lớp dưới có tế bào nhân nguyên thủy.

Theo kiến nghị của nhà sinh vật học Trung Quốc Trần Thế Tương năm 1979 thì vi khuẩn nằm trong nhóm giới sinh vật có nhân nguyên thủy, còn virus thuộc về nhóm giới sinh vật chưa có tế bào.

Tế bào nhân thật có nhân chứa một số đôi nhiễm sắc thể, màng nhân nối liền với lưới nội chất nguyên sinh. Nguyên tương của tế bào nhân thật có lưới nội chất nguyên sinh, không bào và những plastit tự sao chép. Những plastit chứa ADN riêng và nhân lên bằng phân liệt. Những plastit bao gồm ti lạp thể chứa hệ thống chuyên chở điện tử của sự phosphoryl hóa và lục lạp ở những sinh vật quang hợp chứa lục diệp tố và những thành phần quang hợp khác. Nguyên tương bản chất lipoprotein nằm bên trong màng tế bào.

Nhiều vi sinh vật tế bào nhân thật có vách tế bào tạo nên bởi cellulosa, chitin hoặc oxyt silic. Tế bào nhân thật có thể di động nhờ những lông. Những lông này gồm một bó 9 sợi nhỏ bao quanh 2 sợi nhỏ trung tâm.

Tế bào nhân nguyên thủy có cấu trúc tế bào đơn giản. Nhân chỉ gồm có một nhiễm sắc thể không màng nhân, nhưng vách tế bào lại phức tạp hơn. Tế bào nhân nguyên thủy không có plastit tự sao chép như ti thể và lục lạp. Enzyme cytochrom được tìm thấy ở màng tế bào; ở những cơ thể quang hợp, những sắc tố quang hợp được tìm thấy ở những phiến mỏng nằm dưới màng tế bào. Vi khuẩn thường tích tụ vật liệu dự trữ dưới hình thức những hạt nhỏ không hòa tan, dạng polyme, trung tính, trơ thẩm thấu. Vật liệu cacbon được biến đổi bởi một số vi khuẩn thành polyme polyaxit- β - hydrobutyric và bởi những vi khuẩn khác thành polyme glucoza tương tự như glycogen gọi là granuloza. Những hạt nhỏ dự trữ được sử dụng như nguồn C lúc sự tổng hợp protein và axit nucleic được thực hiện trở lại. Một cách tương tự một vài vi khuẩn oxy hóa sulfua biến đổi lượng thừa H_2S ở môi trường bên ngoài thành những hạt sulfua nội bào. Nhiều vi khuẩn tích trữ phốt phát hữu cơ thành những hạt nhỏ polymetaphosphate gọi là volutin.

Virus khác với tất cả các cơ thể có tế bào kể cả vi khuẩn và *Rickettsia*. Virion hay là hạt virus gồm một phân tử ADN hoặc ARN nằm bên trong một vỏ protein gọi là capsid. Vào bên trong tế bào vật chủ, axit nucleic của virus sử dụng bộ máy tổng hợp của tế bào để hình thành axit nucleic và những thành phần khác của virus. Axit nucleic và những thành phần protein đặc hiệu kết hợp thành hạt virus xâm nhiễm hoàn chỉnh gọi là virion. Virion được phóng thích vào môi trường bên ngoài và bắt đầu quá trình xâm nhiễm tế bào vật chủ.

II. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN CỦA VI SINH VẬT HỌC

1. Sự phát hiện vi sinh vật

Sự phát hiện vi sinh vật gắn liền với sự phát minh kính hiển vi. Anton van Leeuwenhoek (1632 - 1723), người Hà lan, là người đầu tiên ở thế kỷ 17 nhìn thấy vi sinh vật nhờ những kính hiển vi độ phóng đại 270 - 300 lần mà ông đã chế tạo (1676). Trước đó người ta đã chế tạo những kính hiển vi dùng để quan sát hồng cầu, phấn hoa, mao mạch phổi nhưng chưa đủ nhạy để phát hiện vi sinh vật.

2. Sự trưởng thành của vi sinh vật học

Trong thế kỷ 17 và suốt thế kỷ 18 vi sinh vật học chỉ chú trọng về phần mô tả, tuy nhiên cũng có một số công trình xuất sắc như Spallanzani sử dụng môi trường nuôi cấy khử khuẩn bằng nhiệt, Edward Jenner phát minh vaccine đậu mùa, Zinke phát hiện tác nhân của bệnh dại ở trong nước bọt của chó bị dại.

Thế kỷ 19 mới cho thấy những bước phát triển lớn về vi sinh vật học nhờ công lao của Louis Pasteur và Robert Koch.

L.Pasteur (1822 - 1895) hoàn chỉnh việc nghiên cứu vi sinh vật. Vi sinh vật không những được mô tả chính xác mà còn được khảo sát đầy đủ về những tính chất sinh lý.

L.Pasteur là nhà vi sinh vật học vĩ đại đã có công:

- Chấm dứt tranh luận về thuyết tự sinh bằng các thí nghiệm xuất sắc với bình cổ ngỗng.
- Phát hiện tác nhân của sự lên men như lên men rượu, lên men thối là vi sinh vật: các vi sinh vật phát triển đã tạo thành các enzyme chịu trách nhiệm về hiện tượng lên men.
- Xác định vai trò tác nhân gây bệnh của các vi sinh vật trong bệnh nhiễm trùng
- Khái quát hóa vấn đề vaccine và tìm ra phương pháp điều chế một số vaccine phòng bệnh như vaccine bệnh than, vaccine bệnh tả gà... và phát minh vaccine dại.

R.Koch (1843 - 1910) cùng đóng góp lớn lao cho vi sinh vật học nhờ những công trình:

- Phát triển những kỹ thuật cố định và nhuộm vi khuẩn.
- Sử dụng môi trường đặc để phân lập vi khuẩn ròng.

- Nêu tiêu chuẩn xác định bệnh nhiễm trùng.
- Khám phá vi khuẩn lao, vi khuẩn tả.

Nhờ công lao của L.Pasteur, R.Koch và nhiều nhà bác học khác, phần lớn các vi khuẩn gây bệnh ở người và động vật đều được khám phá ở đầu thế kỷ 20. Lúc bấy giờ vi sinh học đã trở thành một khoa học ứng dụng quan trọng trong lĩnh vực y học, nông nghiệp và công nghiệp.

Trong lâm sàng, khoa lây đã thành lập để tiếp nhận bệnh nhân nhiễm trùng, khoa ngoại đã sử dụng phương pháp phẫu thuật sát trùng, tiền đề của phương pháp phẫu thuật vô trùng ngày nay.

3. Những thành tựu hiện đại

Trong những thập kỷ gần đây từ một khoa học ứng dụng, vi sinh vật học đã trở thành một khoa học cơ bản làm phát sinh một ngành khoa học mới: sinh học phân tử và dưới phân tử và cùng với các ngành khoa học khác tạo nên một cuộc cách mạng khoa học kỹ thuật hiện đại.

Nhờ những hiểu biết về di truyền học hiện đại mà mô hình nghiên cứu là *E.coli*, Watson và Crick đã phát hiện mẫu cấu trúc của ADN và cơ chế sao chép bán bảo tồn làm cơ sở cho sự hình thành sinh học phân tử và dưới phân tử. Những phát hiện kỳ diệu về cơ cấu của mã di truyền và các cấu trúc khác của tế bào sống được sử dụng làm cơ sở cho sự phát triển công nghiệp sinh học, ngành công nghiệp cho phép con người can thiệp vào quá trình hình thành và phát triển của sinh vật để phục vụ lợi ích của con người.

Gần đây những kỹ thuật tổng hợp gen, tháo ghép gen làm cho công nghệ sinh học trở thành một lực lượng sản xuất mũi nhọn của nền kinh tế thế giới. Trong lĩnh vực y học những kỹ thuật trên có nhiều triển vọng giải quyết các bệnh di truyền, phòng chống các bệnh nhiễm trùng, bệnh ung thư.

HÌNH THỂ, CẤU TẠO VÀ SINH LÝ CỦA VI KHUẨN

I. HÌNH THỂ CỦA VI KHUẨN

Vi khuẩn thông thường có hình thể nhất định do vách tế bào xác định. Một số không vách (hình thức L) như *Mycoplasma* không có hình thể nhất định. Đường kính trung bình của vi khuẩn khoảng 1µm. Những đại diện nhỏ nhất như *Mycoplasma* có đường kính khoảng 0,1µm và những đại diện lớn hơn có kích thước hàng chục µm như *Spirillum volutans* 20µm. Các vi khuẩn gây bệnh có kích thước từ 0,2µm đến 10µm

Về hình thể người ta có thể chia vi khuẩn thành cầu khuẩn, trực khuẩn và vi khuẩn hình xoắn.

1. Cầu khuẩn :

Là những vi khuẩn hình cầu, hình trứng hay hình hạt cà phê

1.1. Micrococci (Đơn cầu)

Đây là những cầu khuẩn xếp hàng đều hoặc không đều, đó là những tạp khuẩn tìm thấy trong không khí và nước.

1.2. Diplococci (Song cầu)

Là những cầu khuẩn xếp từng đôi phân chia trong một mặt phẳng. Một số gây bệnh cho người như phế cầu, lậu cầu, cầu khuẩn màng não.

1.3. Stretococci (Liên cầu):

Là những cầu khuẩn xếp thành chuỗi ngắn hoặc dài. Một số loại gây bệnh cho người như *Streptococcus pyogenes* thuộc nhóm A của Lancefield.

1.4. Tetracocci (Tứ cầu)

Các cầu khuẩn hợp thành 4, phân chia theo hai mặt phẳng, rất ít khi gây bệnh.

1.5. Sarcina (Bát cầu)

Các cầu khuẩn xếp thành 8-16 con, phân chia theo ba mặt phẳng, thường tìm thấy trong không khí.

1.6. Staphylococci (Tụ cầu)

Các cầu khuẩn hợp thành đám như chùm nho, phân chia theo mặt phẳng, một số loại gây bệnh cho người và thường phát triển nhanh chóng tính đề kháng với nhiều kháng sinh.

2. Trục khuẩn

Là những vi khuẩn có hình que thẳng.

2.1. Bacteria

Là những trục khuẩn hiếu khí, không tạo nha bào như vi khuẩn đường mật, vi khuẩn bạch cầu, vi khuẩn lao...

2.2. Bacilli

Là những trục khuẩn hiếu khí tuyệt đối tạo nha bào ví dụ trục khuẩn bệnh than.

2.3. Clostridia

Là những trục khuẩn kỵ khí Gram dương tạo nha bào, ví dụ trục khuẩn uốn ván, trục khuẩn ngộ độc thịt.

3. Vi khuẩn hình xoắn

3.1. Phẩy khuẩn

Chỉ có một phần của hình xoắn nên có hình dấu phẩy, ví dụ phẩy khuẩn tả.

3.2. Xoắn khuẩn

Có nhiều vòng xoắn, ví dụ xoắn khuẩn giang mai, *Leptospira*, *Borrelia*.

II. CẤU TẠO CỦA TẾ BÀO VI KHUẨN

Khác với các thành viên của protista lớp trên có nhân thật như tế bào động vật và thực vật, vi khuẩn có tế bào nhân sơ, nhân chỉ có một nhiễm sắc thể, không có màng nhân, không có ti thể, không có bộ máy phân bào nhưng các tế bào lại phức tạp hơn.

1. Vách tế bào

Sự hiện diện của vách tế bào ở vi khuẩn được phát hiện bằng hiện tượng ly tương, bằng cách nhuộm và bằng phân lập trực tiếp.

Tác dụng cơ học như siêu âm phối hợp với ly tâm cho phép thu hoạch vách tế bào rỗng, tách rời khỏi nguyên tương.

1.1. Vách tế bào vi khuẩn gram dương

Kính hiển vi điện tử cho thấy vách tế bào dày từ 15 đến 50 nm. Thành phần chủ yếu là mucopeptit gọi là murein, một chất trùng hợp mà những đơn vị hoá học là những đường amin. N-acetyl glucosamin và axit N-acetyl muramic và những chuỗi peptit ngắn chứa alanin, axit glutamic và axit diaminopimelic hoặc lysin. Ngoài ra vách tế bào của một số vi khuẩn gram dương còn chứa axit teichoic. Ở một vài loại vi khuẩn, axit teichoic chiếm tới 30% trọng lượng khô của vách tế bào.

1.2. Vách tế bào vi khuẩn Gram âm gồm ba lớp

Lớp mucopeptit mỏng hơn khoảng 10nm và hai lớp lipoprotein và lipopoly-sacharit ở bên ngoài, lớp lipoprotein chứa tất cả những axit amin thông thường. Không có axit teichoic, vách tế bào vi khuẩn gram âm chứa một lượng lipid đáng kể, khoảng 20 % trọng lượng khô của vách tế bào.

1.3. Chức năng của vách tế bào

Vách tế bào vi khuẩn có nhiều chức năng:

- Duy trì hình thể của vi khuẩn: Vách cứng tạo nên bộ khung, làm cho vi khuẩn có hình thể nhất định.

- Quyết định tính bắt màu gram của vi khuẩn: Sự bắt màu gram khác nhau ở vi khuẩn gram dương và gram âm là do tính thẩm thấu khác nhau đối với cồn của hai nhóm vi khuẩn đó. Nếu dùng lysozym biến đổi vi khuẩn gram dương thành protoplast không có vách thì protoplast lại bắt màu gram âm.

- Tạo nên kháng nguyên thân O của vi khuẩn đường ruột: Để điều chế kháng nguyên O của vi khuẩn đường ruột xử lý vi khuẩn không di động bằng nhiệt và cồn.
- Tạo nên nội độc tố của vi khuẩn đường ruột. Nội độc tố chỉ được giải tỏa lúc vi khuẩn bị ly giải. Ở vi khuẩn đường ruột, nội độc tố là những phức hợp lipopoly-saccharit dẫn xuất từ vách tế bào.

2. Màng nguyên tương

Là màng bán thấm dày khoảng 10nm nằm sát vách tế bào. Người ta có thể chứng minh sự hiện diện của nó bằng hiện tượng ly tương hoặc nhuộm với xanh Victoria 4R. Nó chứa 60-70% lipit, 20-30% protein và một lượng nhỏ hydrat cacbon. Màng nguyên tương có chức năng rào cản thẩm thấu của tế bào, ngăn cản không cho nhiều phẩm vật vào bên trong tế bào nhưng lại xúc tác việc chuyển chở hoạt động của nhiều phẩm vật khác vào bên trong tế bào. Hơn nữa màng tế bào chứa nhiều hệ thống enzyme và vì vậy có chức năng giống như ti lạp thể của động vật và thực vật. Màng nguyên tương cho thấy những chỗ lõm vào gọi là mạc thể. Ở vi khuẩn Gram dương mạc thể khá phát triển cho thấy hình ảnh nhiều lá đồng tâm. Ở vi khuẩn Gram âm mạc thể chỉ là vết nhăn đơn giản.

3. Nguyên tương

Là cấu trúc được bao bọc bên ngoài bởi màng nguyên tương, ở trạng thái gel, cấu trúc này gồm 80% nước, các protein có tính chất enzyme, cacbohydrat, lipid và các ion vô cơ ở nồng độ cao, và các hợp chất có trọng lượng phân tử thấp. Nguyên tương chứa dày đặc những hạt hình cầu đường kính 18nm gọi là ribôsôm. Ngoài ra còn có thể tìm thấy những hạt dự trữ glycogen, granuloza hoặc polymetaphotphat.

4. Nhân tế bào

Có thể thấy với kính hiển vi ánh sáng sau khi nhuộm hoặc soi trực tiếp ở kính hiển vi pha tương phản. Nhân có thể hình cầu, hình que, hình quả tạ hoặc hình chữ V. Khảo sát ở kính hiển vi điện tử nhân không có màng nhân và bộ máy phân bào. Nó là một sợi DNA trọng lượng phân tử 3×10^9 dallon và chứa một nhiễm sắc thể duy nhất dài khoảng 1mm nếu không xoắn. Nhân nối liền ở một đầu với thể mạc. Sự nối liền này giữ một vai trò chủ yếu trong sự tách rời 2 nhiễm sắc thể con sau khi sợi nhiễm sắc thể mẹ tách đôi. Trong sự phân chia nhân hai mạc thể qua chỗ nối liền với màng nguyên tương di chuyển theo những hướng đối nghịch theo hai nhóm con nối liền với chúng. Như thế màng nguyên tương tự động như một bộ máy thô sơ của sự gián phân với mạc thể đảm nhận vai trò thai vô sắc.

5. Lông của vi khuẩn

Lông chịu trách nhiệm về tính di động của vi khuẩn. Người ta quan sát sự di động của vi khuẩn ở kính hiển vi nhìn ở giọt treo hoặc đặt một giọt vi khuẩn ở lam kính và phủ một lá kính mỏng. Lông dài 3-12 μm hình sợi gọn sóng, mảnh (10-20nm) nên phải nhuộm với axit tannic để tạo thành một lớp kết tủa làm dày lông để phát hiện. Lông phát xuất từ thể đáy ngay bên dưới màng nguyên tương và có chuyển động xoay tròn. Bản chất protein nó tạo nên do sự tập hợp những đơn vị phụ gọi là flagellin tạo thành một cấu trúc hình trụ rỗng. Cách thức mọc lông là một đặc tính di truyền. Ở một số loại nhiều lông mọc quanh thân, ở một số loại một lông mọc ở cực và ở một số loại khác một chùm lông ở một cực. Nếu lông bị làm mất đi bằng cơ học thì lông mới được tạo thành nhanh chóng. Lông đóng vai trò kháng nguyên như kháng nguyên H ở vi khuẩn đường ruột.

6. Pili

Là những phụ bộ hình sợi, mềm mại hơn lông, mảnh hơn nhiều và có xu hướng thẳng đường kính 2-3 nm và dài từ 0,3-1nm, tìm thấy từ một đến hàng trăm ở mặt ngoài vi khuẩn, bản chất protein. Pili phát xuất ở trong màng nguyên tương và xuyên qua vách tế bào. Pili được tìm thấy ở vi khuẩn gram âm nhưng cũng có thể tìm thấy ở một số vi

khuẩn gram dương. Pili F có nhiệm vụ trong sự giao phối. Những pili khác giúp cho vi khuẩn bám vào niêm mạc hoặc bề mặt khác của tế bào.

7. Vỏ của vi khuẩn

Vỏ là một cấu trúc nhầy bọc quanh vách tế bào của một số vi khuẩn, thường là Polysaccarit, chỉ có vỏ của *B.anthraxis* là một polypepit acid D-glutamic. Vỏ có thể phát hiện dễ dàng ở huyền dịch mực tàu ở đó nó hiện ra như một vùng sáng giữa môi trường mờ đục và tế bào vi khuẩn trông rõ hơn. Cũng có thể phát hiện bằng phản ứng phình vỏ hoặc bằng kỹ thuật nhuộm đặc biệt. Sự đột biến tạo thành vỏ rất dễ nhận biết vì tế bào có vỏ tạo nên khuẩn lạc bóng láng hoặc nhầy M trong khi tế bào không vỏ tạo nên khuẩn lạc xù xì R. Nhiệm vụ duy nhất được biết của vỏ là bảo vệ vi khuẩn chống thực bào và chống virut muốn gắn vào vách tế bào.

8. Nha bào

Những thành viên của *Bacillus*, *Clostridium* và *Sporosarcina* tạo thành nội nha bào dưới ảnh hưởng của môi trường bên ngoài không thuận lợi, mỗi tế bào làm phát sinh một nha bào. Nha bào có thể nằm ở giữa, ở đầu nút hoặc gần đầu nút tùy theo loài, vách nha bào chứa những thành phần mucopeptit và axit dipicolinic. Sự đề kháng của nha bào với hóa chất độc là do tính không thấm thấu của vách nha bào, sự đề kháng với nhiệt liên hệ đến trạng thái mất nước cao. Vì chịu đựng với điều kiện không thuận lợi bên ngoài nha bào góp phần quan trọng trong khả năng lây bệnh của trực khuẩn hiếu khí tạo nha bào như trực khuẩn than hoặc trực khuẩn kỵ khí tạo nha bào như *Clostridia*, nhất là trực khuẩn uốn ván, hoại thư, sinh hơi, ngộ độc thịt.

III. SINH LÝ VI KHUẨN

Như các sinh vật khác vi khuẩn cũng dinh dưỡng, chuyển hóa và phát triển.

1. Sự dinh dưỡng

Để phát triển vi khuẩn đòi hỏi môi trường nuôi cấy chứa đầy đủ những yếu tố dinh dưỡng bao gồm những hợp chất cần thiết để cung cấp năng lượng và những hợp chất được dùng làm nguyên liệu để tổng hợp những vật liệu mới của tế bào. Về nguyên liệu tổng hợp, vi khuẩn đòi hỏi những nhu cầu về muối khoáng như PO_4^{3-} , K^+ , Mg^{2+} với lượng đáng kể, một số ion (nguyên tố vi lượng) chỉ cần ở một nồng độ rất thấp như Fe^{2+} , Zn^{2+} , Mo^{2+} , Ca^{2+} , các ion này thường tìm thấy trong nước và trong các muối khoáng không tinh khiết. Nguồn C do thức ăn năng lượng cung cấp. Nguồn N thông thường là protein hoặc một muối amoni.

Phần lớn vi khuẩn nếu được cung cấp đầy đủ những yếu tố trên thì có khả năng tổng hợp các chất cấu tạo của tế bào. Nhưng một số vi khuẩn mất khả năng tổng hợp một vài hợp chất và đòi hỏi được cung cấp ở trong môi trường nuôi cấy. Đó là những yếu tố phát triển; chúng được chia thành hai loại, một loại cần được cung cấp từng lượng nhỏ và đảm nhận chức vụ xúc tác như một thành phần của một enzyme ví dụ vitamin B, một loại cần được cung cấp từng lượng lớn và được dùng làm nguyên liệu cấu tạo tế bào như axit amin, purin, pyrimidin.

Ngoài ra những điều kiện vật lý như nhiệt độ pH, áp suất oxy cũng ảnh hưởng đến sự phát triển cần được điều chỉnh thích hợp.

2. Sự chuyển hóa

Bao gồm tất cả những phản ứng hóa học xảy ra ở những tế bào sống. Nhờ những phản ứng đó năng lượng được chiết từ môi trường và được sử dụng cho sinh tổng hợp và phát triển. Trong chuyển hóa quan trọng nhất là sự oxy hóa sinh học.

2.1. Sự oxy hóa sinh học

Sự oxy hóa được định nghĩa như là sự loại bỏ điện tử từ một cơ chất kèm theo sự loại bỏ ion hydrô tức là sự loại bỏ nguyên tử hydrô. Vì vậy sự oxy hóa được xem như là sự vận chuyển nguyên tử hydrô. Cơ chất bị oxy hóa được gọi là chất cho hydrô và phẩm vật bị

khử được gọi là chất nhận hydro. Phần lớn hợp chất hữu cơ mất ion hydrô do loại bỏ điện tử. Điện tử không thể ở trạng thái tự do trong dung dịch và không thể loại bỏ khỏi một cơ chất nếu không có một chất thích hợp để nhận nó. Sự vận chuyển điện tử là cốt lõi của sự oxy hóa và sự khử.

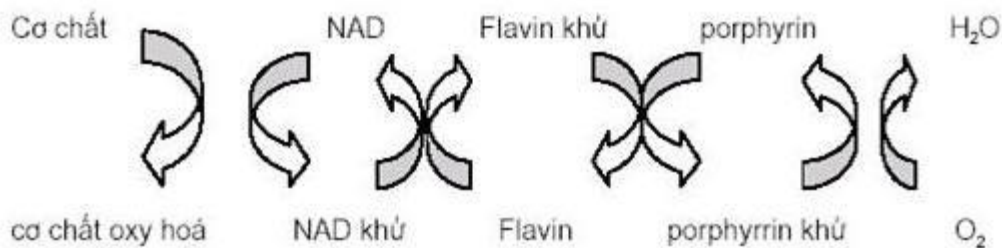
Tùy theo bản chất của chất nhận hydro cuối cùng người ta chia sự oxy hóa sinh học thành ba hình thức : Hô hấp hiếu khí, hô hấp kỵ khí và lên men. Chất nhận hydrô cuối cùng là oxy phân tử (O_2) trong sự hô hấp hiếu khí, là một hợp chất vô cơ (nitrat, sulfat, cacbonat) trong sự hô hấp kỵ khí, là một hợp chất hữu cơ trong sự lên men.

Về nhu cầu oxy người ta chia thành :

- Vi khuẩn hiếu khí bắt buộc như vi khuẩn lao và một vài trực khuẩn tạo nha bào, những vi khuẩn này đòi hỏi oxy vì thiếu khả năng lên men.
- Vi khuẩn kỵ khí bắt buộc như *Clostridia*, *Propionibacterium*, chúng chỉ phát triển khi không có oxy.
- Vi khuẩn tùy ý như nấm men, vi khuẩn đường ruột. Những vi khuẩn này có thể sống không có oxy nhưng đổi thành chuyển hóa hô hấp lúc có oxy.

2.2. Sự hô hấp hiếu khí

Chất nhận hydrô cuối cùng là oxy phân tử. Cơ chất thông thường là đường nhưng cũng có thể là axit béo, axit amin. Điện tử được chuyển từ chất cho hydrô đến chất nhận hydrô qua nhiều bước. Điện tử lấy từ chất cho hydro có thể đầu tiên chuyển đến một coenzyme thứ nhất A, A do đó bị khử thành AH_2 . Một enzyme khác lại xúc tác sự chuyển điện tử từ AH_2 đến một coenzyme thứ hai B. AH_2 do đó được oxy hóa trở lại thành A và B trở nên trở thành BH. Quá trình này có thể tiếp diễn qua nhiều bước tạo nên dây chuyền hô hấp điện tử từ chất cho hydrô đến oxy



Hình 1: minh họa về dây chuyền điện tử

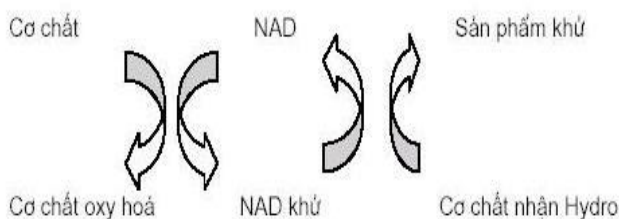
Kết quả cuối cùng là sự hình thành một sản phẩm oxy hóa, một sản phẩm khử và năng lượng. Năng lượng phát sinh hoặc được dự trữ trong các dây nối sẵn năng lượng hoặc tỏa thành nhiệt.

2.3. Sự hô hấp kỵ khí

Cơ chất có thể là hợp chất hữu cơ nhưng cũng có thể là chất vô cơ. Chất nhận điện tử ở đây không phải oxy không khí mà là nitrat, sulfat, cacbonat....

2.4. Sự lên men

Cơ chất là hợp chất hữu cơ nhưng chất nhận điện tử cũng là hợp chất hữu cơ. Ở đây, trong dây chuyền điện tử thông thường chỉ có NAD là chất mang điện tử trung gian.



Hình 2: Sự chuyển điện tử trong sự lên men

So với sự hô hấp, sự lên men kém hiệu quả hơn nhiều, nó cung cấp ATP 19 lần ít hơn đối với 1 mol glucoza chuyển hóa. Một vi khuẩn phát triển với một lượng giới hạn glucoza cho thấy hiệu suất phát triển (trọng lượng khô vi khuẩn / trọng lượng cơ chất chuyển hóa) lớn hơn trong điều kiện hiếu khí so với điều kiện kỵ khí.

3. Sự phát triển của vi khuẩn

Tế bào nhân lên trong sự phát triển. Ở vi khuẩn đơn bào, sự phát triển làm gia tăng số lượng vi khuẩn ở một sản phẩm cấy. Vi khuẩn nhân lên bằng phân liệt. Một thế hệ được định nghĩa như là sự tăng đôi tế bào. Thời gian thế hệ là khoảng thời gian cần thiết để tăng đôi số tế bào. Thời gian thế hệ thay đổi tùy loại vi khuẩn, 20 phút ở E.coli, 20 - 24 giờ ở vi khuẩn lao.

3.1. Sự phát triển lũy thừa :

Vì hai tế bào con có thể phát triển cùng một tốc độ như tế bào mẹ nên số tế bào trong ruột sản phẩm cấy tăng lên với thời gian như một cấp số nhân $2^0, 2^1, 2^2, 2^3, \dots$. Nghĩa là sự phát triển lũy thừa.

Tốc độ phát triển của một sản phẩm cấy ở một thời gian xác định tỷ lệ với số tế bào hiện diện ở thời gian đó. Sự liên hệ này có thể biểu thị dưới dạng phương trình sau

$$\frac{dN}{dt} = kN \quad (1)$$

Phân tích phương trình trên ta có :

$$N = N_0 e^{kt} \quad (2)$$

Trong đó N_0 là số tế bào ở thời gian 0 và N là số tế bào ở bất kỳ thời gian t sau đó. Trong phương trình (2), k là hằng số phát triển :

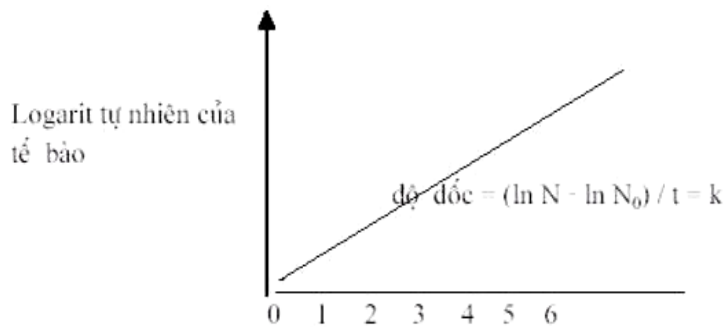
Giải phương trình theo k ta có :

$$k = \frac{\ln N - \ln N_0}{t} \quad (3)$$

Chuyển sang logarit thập phân

$$k = 2,302 \frac{\log N - \log N_0}{t_2 - t_1}$$

Như vậy k biểu thị tốc độ ở đó logarit tự nhiên của số tế bào tăng lên với thời gian và có thể xác định bằng đồ thị.

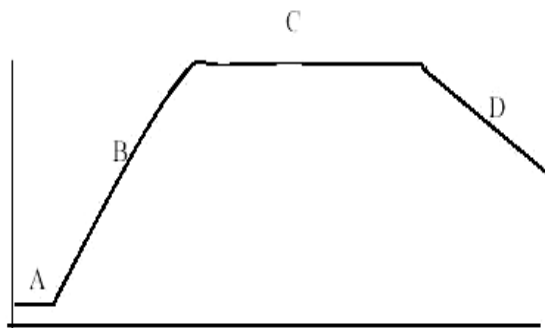


Hình 3. Tốc độ ở đó logarit tự nhiên của số tế bào tăng lên với thời gian.

3.2. Đường biểu diễn phát triển :

Cấy vào một môi trường lỏng những vi khuẩn lấy từ một sản phẩm cấy trước đó đã phát triển đến bão hòa, lần lượt xác định số tế bào trong một 1ml và biểu diễn logarit của nồng độ tế bào theo thời gian thì thu được đường biểu diễn phát triển.

Đường biểu diễn gồm 4 pha:



Hình 4. Đường biểu diễn phát triển

A :Pha tiềm ẩn B: pha lũy thừa C: pha dừng D: pha chết.

- Pha tiềm ẩn: Biểu thị giai đoạn ở đó tế bào bắt đầu thích nghi với môi trường mới. Enzyme và chất chuyển hóa trung gian được tạo thành và tích lũy cho đến khi đạt đến một nồng độ mà sự phát triển có thể bắt đầu trở lại.

- Pha lũy thừa: Trong pha này tốc độ phát triển không đổi. Tất cả các vi khuẩn đều nhân lên với một tốc độ không đổi và kích thước trung bình của tế bào cũng không đổi.

Hiện tượng này được tiếp tục duy trì cho đến khi một trong hai sự kiện sau này xảy ra. Một hay nhiều thức ăn trong môi trường bị thiếu hụt hoặc sản phẩm chuyển hóa độc tích tụ nhiều. Đối với vi khuẩn hiếu khí thức ăn đầu tiên trở nên giới hạn là oxy. Lúc nồng độ tế bào khoảng 10^7 /ml trong trường hợp vi khuẩn hiếu khí, tốc độ vi khuẩn giảm xuống nếu oxy không được cho vào môi trường bằng cách khuấy hoặc bơm không khí. Lúc nồng độ tế bào đạt đến $4-5 \times 10^9$ /ml tốc độ khuếch tán của oxy không thể thỏa mãn nhu cầu ngay cả ở môi trường thoáng khí và sự phát triển dần dần giảm tốc độ.

- Pha dừng: ở giai đoạn này sự thiếu hụt thức ăn và sự tích lũy vật phẩm độc làm cho số lượng tế bào dừng lại hoàn toàn. Các vi khuẩn sinh sản ít dần và sự phát triển về khối lượng cũng giảm dần, có một số tế bào chết nhưng được bù lại nhờ sự tạo thành một số tế bào mới.

- Pha chết: Bắt đầu sau một thời gian ở pha dừng, thời gian này thay đổi theo từng loài vi khuẩn và điều kiện nuôi cấy. Vi khuẩn chết càng ngày càng nhiều. Thông thường sau khi tế bào chết, một số tế bào tiếp tục sống nhờ thức ăn phóng thích từ những tế bào bị ly giải.

BÀI 2: MIỄN DỊCH ĐẠI CƯƠNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Nêu được định nghĩa miễn dịch, miễn dịch tự nhiên, miễn dịch thu nhận
- 1.2. Phân biệt được miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thu nhận
- 1.3. Trình bày được đặc điểm, tính chất của kháng nguyên – kháng thể
- 1.4. Trình bày được tính ứng dụng của kháng nguyên, kháng thể
- 1.5. Trình bày được bản chất, ý nghĩa của vaccin và huyết thanh
- 1.6. Trình bày được tính ứng dụng của vaccin và kháng huyết thanh

2. Kỹ năng

Vận dụng các kiến thức đã học để sử dụng vaccin và kháng huyết thanh an toàn hợp lý

3. Thái độ

Tuân thủ đúng nguyên tắc sử dụng vaccin và kháng huyết thanh trong thực hành nghề

I. BẢN CHẤT CỦA SỰ KẾT HỢP GIỮA KHÁNG NGUYÊN VÀ KHÁNG THỂ

Sự kết hợp giữa kháng nguyên và kháng thể phụ thuộc vào cấu trúc bề mặt của kháng nguyên và kháng thể. Sự kết hợp này xảy ra giữa một phần rất giới hạn giữa phân tử kháng nguyên (nhóm quyết định) và một phần rất giới hạn của phân tử kháng thể (trung tâm hoạt động).

Theo Pauling, phân tử kháng thể thường hóa trị hai nghĩa là cùng một lúc có thể kết hợp với hai phân tử kháng nguyên. Còn kháng nguyên đa hóa trị nên cùng một lúc có thể kết hợp với nhiều phân tử kháng thể. Cho nên kháng nguyên và kháng thể kết hợp với nhau để tạo thành một phức hợp hình mạng lưới trong không gian ba chiều. Vì kích thước quá lớn nên phức hợp kết tủa hoặc ngưng kết.

Kháng nguyên và kháng thể có thể kết hợp với nhau theo bất cứ tỷ lệ nào nhưng phản ứng yếu đi nếu thừa hoặc thiếu kháng nguyên hoặc kháng thể. Phản ứng rõ rệt nhất lúc số phân tử kháng nguyên tương đương với số phân tử kháng thể.

Sự kết hợp giữa phân tử kháng nguyên và kháng thể xảy ra nhờ các lực như: lực liên kết ion (lực tĩnh điện Coulomb) giữa các nguyên tử hoặc các nhóm hoá học mang điện trái dấu, ví dụ giữa NH_3^+ và COO^- , lực liên kết của các cầu nối hydro giữa các nguyên tử hydro mang điện tích dương với các nguyên tử mang điện tích âm, lực Van der Waals (lực hấp dẫn liên phân tử) giữa hai phân tử phụ thuộc vào tương tác giữa các lớp mây điện tử ở mặt ngoài và lực ô thủy nếu ở diện tiếp xúc cả phía kháng nguyên và kháng thể đều có các axit amin ô thủy thì khi kháng nguyên kháng thể kết hợp, nước sẽ bị đẩy ra tạo nên một lực gắn giữa các axit amin ô thủy đó, sự kết hợp này không phải là một phản ứng hóa học.

Phản ứng kết hợp giữa kháng nguyên và kháng thể rất đặc hiệu. Một kháng nguyên chỉ kết hợp với kháng thể do nó kích thích cơ thể tạo thành. Do đó phản ứng kết hợp kháng nguyên - kháng thể được sử dụng để xác định kháng nguyên hoặc kháng thể nếu một trong hai phân tử đã biết.

Hiệu giá của kháng thể ở trong huyết thanh người hoặc động vật có thể xác định nhờ kháng nguyên đã biết và do đó cho biết sự tiếp xúc trước đó với kháng nguyên. Ngược lại nhờ kháng thể đã biết những kháng nguyên khác nhau của một vi sinh vật có thể nhận mặt. Mặt khác sự hiểu biết cấu tạo kháng nguyên cho phép chọn lựa thích đáng vi sinh vật dùng làm vaccine phòng ngừa bệnh nhiễm trùng.

II. PHẢN ỨNG KẾT TỬA

1. Nguyên lý

Phản ứng kết tủa là sự kết hợp giữa kháng nguyên hòa tan lúc gặp kháng thể tương ứng, tạo thành tủa có thể quan sát trực tiếp bằng mắt thường hoặc nhờ soi kính lúp.

Kháng nguyên đa hóa trị kết hợp với kháng thể hóa trị hai để tạo thành kết tủa hình mạng lưới 3 chiều. Phản ứng có thể thực hiện ở môi trường lỏng hoặc môi trường gel.

2. Phản ứng kết tủa ở môi trường lỏng

2.1. Phản ứng định tính

Được thực hiện với kháng huyết thanh pha loãng hoặc không pha loãng. Kháng huyết thanh và kháng nguyên được trộn với nhau và quan sát kết tủa tạo thành. Cũng có thể cho kháng huyết thanh vào một ống nghiệm nhỏ rồi sau đó cho kháng nguyên dần dần vào theo thành ống. Một vòng kết tủa được quan sát ở mặt phẳng phân cách.

2.2. Phản ứng định lượng

Cho phép xác định lượng kháng thể kết tủa với một lượng kháng nguyên đã biết. Cho một lượng kháng nguyên tăng dần vào một lượng kháng huyết thanh không đổi, lấy kết tủa bằng ly tâm và định lượng protein bằng những phương pháp thông thường để xác định lượng kháng thể đã phản ứng.

3. Phản ứng kết tủa ở môi trường gel

3.1. Phản ứng khuếch tán đôi Ouchterlony

Kháng nguyên và kháng thể được đặt vào những lỗ đục ở trong thạch. Chúng khuếch tán và tạo nên những đường kết tủa ở trên mặt thạch. Một phẩm vật chứa nhiều kháng nguyên tạo thành nhiều đường kết tủa.

Những liên hệ miễn dịch giữa hai kháng nguyên có thể khảo sát bằng phản ứng khuếch tán đôi. Những dải kết tủa tạo thành có thể cho biết sự tương đồng miễn dịch, sự đồng nhất từng phần hoặc sự không liên hệ.

3.2. Phản ứng khuếch tán đơn

Có thể làm cho sự khuếch tán ở môi trường gel nhạy hơn bằng cách trộn kháng thể vào thạch. Kháng nguyên được cho khuếch tán từ một lỗ đục ở trên môi trường thạch chứa kháng thể. Lúc bắt đầu khuếch tán, kháng nguyên còn ở nồng độ cao nên tạo thành những phức hợp hòa tan. Lúc khuếch tán xa hơn, nồng độ hạ dần cho đến khi đạt một trị số thích nghi ở đó vòng kết tủa được tạo thành. Phương pháp này không những có thể ứng dụng để nhận mặt kháng nguyên mà còn có thể cho phép định lượng IgG ở trong huyết thanh.

III. PHẢN ỨNG NGỪNG KẾT

1. Nguyên lý

Phản ứng ngưng kết là sự kết hợp giữa kháng nguyên hữu hình với kháng thể tương ứng, tạo thành các hạt ngưng kết có thể quan sát được bằng mắt thường.

Kháng nguyên có thể là vi khuẩn, hồng cầu, bạch cầu, tinh trùng.v.v... Phản ứng ngưng kết chỉ xảy ra nếu có chất điện giải, rõ nhất, nhanh nhất ở pH từ 7 đến 7,2 và ở nhiệt độ 37°C.

2. Phản ứng ngưng kết trực tiếp

Vi sinh vật sống và chết đều có khả năng ngưng kết với kháng thể. Với vi sinh vật sống, thực hiện phản ứng trên một phiến kính. Phản ứng này thường được sử dụng để nhận mặt vi khuẩn. Ngoài vi khuẩn, các tế bào như hồng cầu, tinh trùng... đều có khả năng ngưng kết với kháng thể đối ứng.

Trường hợp kháng nguyên là vi sinh vật chết, thực hiện phản ứng trong ống nghiệm để xác định hiệu giá kháng thể ở trong huyết thanh trong chẩn đoán bệnh như phản ứng Widal trong chẩn đoán bệnh thương hàn.

3. Phản ứng ngưng kết gián tiếp

Ở đây kháng nguyên và kháng thể chỉ ngưng kết khi có sự hiện diện của một nhân tố thứ 3. Phản ứng Coombs là một ví dụ. Người mẹ Rh- sinh đứa con Rh+ (kháng nguyên D). Lúc sinh con, hồng cầu Rh+ lọt vào máu người mẹ và kích động sự tạo thành kháng thể D. Kháng thể D có thể lọt qua nhau trong những lần mang thai sau. Phản ứng giữa kháng thể D và kháng nguyên D có thể phá hủy hồng cầu và gây nên chứng tan máu ở trẻ sơ sinh.

Để phòng ngừa cho bà mẹ Rh- khỏi bị nhạy cảm hóa bởi kháng nguyên D của đứa con Rh+, tiêm vào người mẹ ngay trước khi sinh đứa con thứ nhất một lượng nhỏ kháng thể D.

4. Phản ứng ngưng kết thụ động

Kháng nguyên hòa tan được hấp phụ lên bề mặt những nền mượn như hạt bentonit, hạt latex nhưng thông dụng nhất là hồng cầu cừu. Những hạt này ngưng kết với kháng thể nhờ sự hiện diện của kháng nguyên dính vào bề mặt chúng. Những hạt này khá lớn nên phản ứng dương tính có thể khám phá bằng mắt thường. Trong trường hợp hồng cầu được sử dụng làm giá mang kháng nguyên thì phản ứng được gọi là phản ứng ngưng kết hồng cầu thụ động.

Để phát hiện kháng nguyên, người ta gắn kháng thể lên nền mượn. Khi kháng thể gặp kháng nguyên đặc hiệu, hiện tượng ngưng kết sẽ xuất hiện. Loại này được gọi là phản ứng ngưng kết thụ động ngược.

Phản ứng ngưng kết thụ động nhạy hơn phản ứng ngưng kết trực tiếp nhờ hình thể tương đối lớn của những hạt mang kháng nguyên và độ đặc hiệu cao hơn phản ứng ngưng kết trực tiếp vì có thể tinh chế được các kháng nguyên hoặc kháng thể trước khi gắn lên nền mượn. Loại phản ứng này được dùng trong chẩn đoán nhiều bệnh nhiễm trùng như dịch hạch, Whitmore, viêm màng não mủ...

5. Phản ứng ngăn ngưng kết hồng cầu

Có một số virus có khả năng ngưng kết hồng cầu của một số động vật và phản ứng đó bị ức chế bởi kháng huyết thanh của virus. Đó là phản ứng ngăn ngưng kết hồng cầu. Phản ứng ngăn ngưng kết hồng cầu được sử dụng để chẩn đoán nhiều chứng bệnh virus như cúm, quai bị, sốt xuất huyết, đậu mùa.v.v...

IV. PHẢN ỨNG KẾT HỢP BỔ THỂ

1. Nguyên lý

Kháng thể đặc hiệu với sự tham gia của bổ thể sẽ gây ly giải tế bào vi khuẩn hoặc một số tế bào động vật khác.

2. Các giai đoạn tiến hành phản ứng kết hợp bổ thể

Trong phòng thí nghiệm người ta thực hiện phản ứng kết hợp bổ thể bằng cách ghép 2 hệ thống phản ứng:

- Trong hệ thống 1, kháng nguyên được cho tác dụng với kháng thể (một yếu tố biết, một yếu tố chưa biết). Nếu kháng nguyên và kháng thể phản ứng đặc hiệu thì tất cả lượng bổ thể kết hợp vào phức hợp kháng nguyên - kháng thể (KN-KT)

- Hệ thống thứ hai được sử dụng để nhận mặt bổ thể tự do (không kết hợp). Thêm vào hệ thống thứ nhất những hồng cầu cừu và huyết thanh kháng hồng cầu cừu (hệ thống tan máu). Lúc bổ thể kết hợp vào phức hợp KN-KT của hệ thống 1 thì không còn bổ thể để ly giải hồng cầu cừu đã nhạy cảm hóa. Nếu ở hệ thống 1, kháng nguyên và kháng thể không phản ứng đặc hiệu với nhau thì bổ thể tự do kết hợp với phức hợp hồng cầu cừu - kháng hồng cầu cừu và do đó làm tan hồng cầu cừu. Cho nên đọc kết quả phản ứng dương tính lúc không có tan máu và âm tính lúc có tan máu.

Phản ứng kết hợp bổ thể được sử dụng để chẩn đoán bệnh giang mai, bệnh virus cũng như để nhận mặt kháng nguyên và kháng thể.

V. CÁC PHẢN ỨNG TRUNG HÒA

1. Nguyên lý

Kháng thể đặc hiệu có khả năng trung hoà độc tố, độc lực của vi sinh vật, làm mất đi một tính chất nào đó của vi sinh vật hoặc sản phẩm của nó.

2. Phản ứng trung hoà độc tố

Độc tố nói ở đây là ngoại độc tố. Nếu một liều chí mạng hay lớn hơn độc tố được hỗn hợp với một lượng thích nghi kháng độc tố đối ứng rồi tiêm hỗn hợp vào một động vật nhạy cảm thì con vật không bị nguy hiểm. Tính độc của độc tố đã bị kháng độc tố trung hoà. Cũng như những phản ứng miễn dịch khác, phản ứng này rất đặc hiệu: một độc tố chỉ trung hoà với kháng độc tố tương ứng.

Lượng kháng độc tố cần thiết để trung hoà một lượng độc tố phụ thuộc với cách thức hỗn hợp 2 cấu trúc với nhau vì tùy theo điều kiện thí nghiệm độc tố có khả năng kết hợp với kháng độc tố ở những tỷ lệ khác nhau. Nếu thay vì cho một lượng độc tố đã biết vào một lượng kháng độc tố để trung hoà, người ta cho lượng độc tố làm hai lần vào lượng kháng độc tố thì hỗn hợp không trung hoà đối với động vật thí nghiệm. Đó là hiện tượng Danysz. Người ta cho rằng lúc cho nửa lượng độc tố vào kháng độc tố thì độc tố kết hợp với nhiều kháng độc tố hơn và do đó số lượng phân tử kháng độc tố tự do còn lại ít không đủ để trung hoà lượng độc tố còn lại.

3. Phản ứng trung hoà virus

Nhiều loài virus phát triển ở nuôi cấy tế bào thì phá hủy các tế bào (hiện tượng tế bào bệnh lý) nhưng nếu cho kháng thể tương ứng của virus vào đồng thời với virus thì virus bị trung hoà không nhân lên được và hiện tượng tế bào bệnh lý không xảy ra. Phản ứng này được sử dụng để xác định hàm lượng kháng thể trong huyết thanh cũng như định type virus.

Mặt khác cũng có thể định lượng kháng thể của virus ở trong huyết thanh bằng cách hỗn hợp kháng huyết thanh với virus rồi tiêm hỗn hợp vào một nhóm động vật nhạy cảm. Nếu động vật thử nghiệm không cho thấy triệu chứng bệnh thì sự hiện diện của kháng thể trung hoà đã được chứng minh.

4. Phản ứng trung hoà enzyme

Nhiều enzyme của vi khuẩn có tính chất sinh kháng tốt và kích thích sự tạo thành kháng thể như streptolysin O, streptokinase của liên cầu kích động sự tạo thành kháng streptolysin O (antistreptolysin O - ASO), kháng streptokinase (anti streptokinase - ASK). Dựa trên nguyên tắc phản ứng trung hoà có thể định lượng kháng streptolysin O (ASO), kháng streptokinase (ASK) có trong huyết thanh của bệnh nhân để chẩn đoán nhiễm liên cầu. Đặc biệt phản ứng ASO phát hiện kháng thể kháng streptolysin O được sử dụng trong chẩn đoán bệnh thấp tim và viêm cầu thận cấp sau nhiễm liên cầu nhóm A.

VI. PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH HUỖNH QUANG

1. Nguyên lý

Những thuốc nhuộm huỳnh quang như Fluorescein, Rhodamin có thể kết hợp với kháng thể mà không phá hủy tính chất đặc hiệu của kháng thể. Kháng thể liên hợp ấy có khả năng kết hợp với kháng nguyên và phức hợp KN-KT có thể quan sát ở kính hiển vi huỳnh quang.

2. Phương pháp trực tiếp

Kháng thể được liên hợp với thuốc nhuộm huỳnh quang rồi cho tác dụng với kháng nguyên. Ví dụ trong chẩn đoán vi khuẩn tả sau 6 - 8 giờ nuôi cấy ở nước pepton kiềm, làm một phiến phết rồi nhuộm với kháng huyết thanh liên hợp với Fluorescein. Quan sát ở kính hiển vi huỳnh quang, ta phát hiện thấy khuẩn tả phát huỳnh quang xanh lục nếu màu phân dương tính.

3. Phương pháp gián tiếp

Kháng thể được cho tác dụng trực tiếp với kháng nguyên rồi cho kết hợp với kháng globulin người liên hợp với Fluorescein. Trước hết cho kháng nguyên cố định lên tiêu bản rồi cho tác dụng với huyết thanh bệnh nhân, rửa để loại bỏ kháng thể thừa sau đó nhỏ một giọt globulin người gắn Fluorescein rồi quan sát ở kính hiển vi huỳnh quang. Phương pháp này được sử dụng để chẩn đoán bệnh giang mai (phản ứng FTA - Abs), bệnh tự miễn... Phương pháp gián tiếp có nhiều ưu điểm như: Sự phát huỳnh quang mạnh hơn, tiết kiệm được thời gian nếu nhiều huyết thanh được thử nghiệm cùng một lúc.

VII. PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH ENZYME (Enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA)

Nguyên lý: Kỹ thuật này sử dụng kháng thể hoặc kháng nguyên cố định vào một tấm polystyren. Sau đó nó được dùng để bắt kháng nguyên hoặc kháng thể đối ứng ở dung dịch thử nghiệm và phức hợp được phát hiện nhờ enzyme gắn với kháng thể hoặc kháng nguyên tác động lên cơ chất đặc hiệu. Cơ chất của enzyme thủy phân đo ở quang phổ kế, tỷ lệ với nồng độ của kháng thể hoặc kháng nguyên không biết ở trong dung dịch thử nghiệm.

Kháng nguyên hoặc kháng thể liên hợp với enzyme vẫn giữ hoạt tính miễn dịch. Enzyme được sử dụng có thể là photphatase kiềm hoặc peroxydase. Thử nghiệm cho kết quả khách quan và rất nhạy. Thử nghiệm miễn dịch liên kết enzyme được áp dụng để chẩn đoán những vi khuẩn như giang mai, *Brucella*, *Salmonella*, vi khuẩn tả... và các virus như virus viêm gan, virus sởi, virus rota...

VIII. PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH PHÓNG XẠ (Radioimmunoassay: RIA)

Nguyên lý: Dùng đồng vị phóng xạ như Thymidin H₃, Cacbon 14, I₁₂₅... đánh dấu kháng nguyên hoặc kháng thể để theo dõi phản ứng kết hợp kháng nguyên kháng thể.

Có thể xác định vị trí của kháng nguyên (hoặc kháng thể) đã đánh dấu đồng vị phóng xạ bằng cách cho nhũ tương ảnh lên trên tiêu bản tổ chức học, sau đó phát hiện bằng các phương pháp chụp ảnh thông thường. Để phát hiện và đo lường đồng vị phóng xạ trong môi trường lỏng, ví dụ các đồng vị phát xạ beta (như thymidin H₃, Cacbon C₁₄), cần dùng một dung dịch nhấp nháy và đo trong máy đếm tự động. Phương pháp đồng vị phóng xạ không những có thể khu trú vị trí kết hợp một cách chính xác mà còn làm tăng độ nhạy cảm phản ứng lên hàng nghìn lần.

IX. KỸ THUẬT SẮC KÝ MIỄN DỊCH

Nguyên lý: Phức hợp kháng thể (KKT) gắn chất màu được phân bố đều trên bản giấy sắc ký. Kháng nguyên (KN) đặc thù của vi sinh vật được gắn cố định tại “vạch phản ứng”. Khi nhỏ huyết thanh cần xác định kháng thể (KT) lên bản sắc ký, KT đặc hiệu (nếu có) trong huyết thanh sẽ kết hợp với KKT gắn màu, phức hợp miễn dịch KT-KKT gắn màu này di chuyển trên giấy sắc ký sẽ bị giữ lại tại “vạch phản ứng” do KT kết hợp với KN vi sinh vật, kết quả “vạch phản ứng” hiện màu. Nếu trong huyết thanh không có KT đặc hiệu, ở “vạch phản ứng” KN không thể giữ được KKT gắn màu, vì vậy không hiện màu.

X. NHẬN ĐỊNH KẾT QUẢ CÁC PHẢN ỨNG KẾT HỢP KHÁNG NGUYÊN KHÁNG THỂ

Trong nhận định kết quả của các phản ứng giữa kháng nguyên và kháng thể trước hết phải lưu ý đến độ nhạy

1. Kết quả định tính

Kết quả định tính cho biết trong mẫu xét nghiệm có hay không có kháng thể hoặc kháng nguyên. Thông thường kết quả các phản ứng được ký hiệu bằng các mức độ dương tính (+, ++, +++), không rõ dương tính hay âm tính (+/-), âm tính (-). Các ký hiệu này tuy có tiêu chuẩn quy định nhưng phụ thuộc vào chủ quan của người đọc kết quả.

2. Kết quả định lượng

Chẩn đoán gián tiếp các bệnh nhiễm trùng qua việc xác định kháng thể trong huyết thanh được gọi là chẩn đoán huyết thanh học. Kết quả định lượng trong chẩn đoán huyết thanh cho biết hiệu giá kháng thể. Nồng độ kháng thể trong huyết thanh cao hay thấp được đánh giá qua hiệu giá kháng thể. Thông thường kháng thể người bệnh được pha loãng dần theo cấp số 2 hoặc 4. Đậm độ huyết thanh thấp nhất cho kết quả dương tính thì đậm độ đó là hiệu giá.

Các phản ứng định lượng cần thiết để theo dõi động lực kháng thể của các huyết thanh kép thường lấy cách nhau 7 ngày. Động lực kháng thể là đại lượng đặc trưng cho mức độ thay đổi hiệu giá kháng thể theo thời gian. Trong nhận định, quan trọng là số thương chứ không phải hiệu số giữa hai lần kết quả. Đối với bệnh virus hiệu giá kháng thể tăng lên 4 lần mới có giá trị chắc chắn.

3. Ranh giới hiệu giá

Là ranh giới giữa hiệu giá kháng thể bình thường và hiệu giá bệnh lý. Liên cầu thường cư trú ở hầu hết mọi người nên trong huyết thanh của hầu hết mọi người đều có kháng thể kháng streptolysin O (ASO). Vì thế người ta xem 1/200 (200 đơn vị /ml), là hiệu giá ranh giới. Chỉ khi nào trong huyết thanh có 400 đơn vị/ml trở lên mới là bệnh lý.

4. Kết quả dương tính giả

Hay gặp lúc làm phản ứng huyết thanh học vì kỹ thuật và trong một vài trạng thái sinh lý bệnh lý của người bệnh.

Trong huyết thanh học cổ điển chẩn đoán giang mai với các kháng nguyên lipoit có thể thấy nhiều kết quả dương tính giả (sốt rét, một số bệnh ký sinh trùng khác...). Trong thực tế người ta thực hiện nhiều phản ứng huyết thanh học khác nhau cùng một lúc để kiểm tra dương tính giả. Ví dụ Kolmer, Kaln, VDRL và nhất là dùng các kháng nguyên đặc hiệu để tránh dương tính giả, ví dụ TPI, FTA-Abs...

5. Kết quả âm tính giả

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến hiện tượng âm tính giả như: các thành phần tham gia phản ứng không được chuẩn độ, lượng kháng thể quá nhiều so với kháng nguyên và ngược lại, kháng thể mẫu hoặc kháng nguyên mẫu bị hỏng...

Để khắc phục hiện tượng dương tính giả, âm tính giả phải chuẩn độ các thành phần tham gia phản ứng, đảm bảo đúng các điều kiện của phản ứng (dung dịch đệm, nhiệt độ, thời gian ủ...) và phải luôn luôn có chứng dương, chứng âm.

VACCINE VÀ HUYẾT THANH

Vaccine và huyết thanh là những chế phẩm phòng ngừa bệnh nhiễm trùng bằng phương tiện miễn dịch. Những phương tiện này biến đổi tính thụ cảm của vật chủ thành sự đề kháng tạm thời hoặc vĩnh viễn. Chúng tạo nên tính miễn dịch hoạt động (vaccine) hoặc thụ động (huyết thanh) thông thường rất đặc hiệu.

I. VACCINE

1. Nguyên lý sử dụng vaccine

Sử dụng vaccine là đưa vào cơ thể kháng nguyên có nguồn gốc từ vi sinh vật gây bệnh hoặc vi sinh vật có cấu trúc kháng nguyên giống vi sinh vật gây bệnh, đã được bào chế đảm bảo độ an toàn cần thiết, làm cho cơ thể tự tạo ra tình trạng miễn dịch chống lại tác nhân gây bệnh.

Sự bảo vệ hình thành nhờ sự đáp ứng miễn dịch vừa dịch thể (globulin miễn dịch đặc hiệu nhất là IgG, có thể IgA và IgM), vừa trung gian tế bào (đại thực bào và tế bào lympho).

Cường độ và hiệu quả của sự đáp ứng miễn dịch biến thiên theo :

- Vaccine: Tính chất và nồng độ của kháng nguyên, những chất phụ gia miễn dịch, thường sử dụng là những muối kim loại: Al hoặc Ca có thể tăng cường sự đáp ứng của một vài vaccine bất hoạt.

- Vật chủ: Tuổi là một nhân tố quan trọng. Trẻ sơ sinh cần ít tháng để đạt sự trưởng thành miễn dịch (dịch thể), ngoài ra kháng thể từ sữa mẹ có thể đóng vai trò ngăn ngừa bệnh nhiễm trùng. Ngược lại sự đáp ứng miễn dịch giảm dần với tuổi nhưng không biến mất ở người lớn tuổi. Những nhân tố di truyền, còn chưa biết rõ cũng ảnh hưởng đến cường độ của sự đáp ứng miễn dịch. Cuối cùng là một vài nhân tố làm suy giảm sự đáp ứng miễn dịch, chúng có thể do di truyền như không có γ globulin huyết, giảm sút tế bào miễn dịch hoặc do mắc phải như trong bệnh u ác tính, điều trị giảm miễn dịch, suy dinh dưỡng...

2. Các loại vaccine

2.1. Vaccine sống giảm độc lực

Là những tác nhân nhiễm trùng tự nhiên, được làm giảm độc một cách nhân tạo ở phòng thí nghiệm. Vaccine đậu mùa, vaccine đầu tiên ở trong lịch sử, là một virus động vật (đậu bò) có khả năng đem lại sự bảo vệ chéo chống lại virus đậu mùa mà nó rất gần gũi. Phần lớn những vaccine sống hiện có là những vaccine virus: vaccine sốt vàng, vaccine bại liệt, sởi, rubêon, quai bị. Một vaccine vi khuẩn sống thường sử dụng là BCG. Đối với vaccine sống, sự chủng ngừa thường một lần, gây nên sự nhiễm trùng nhẹ hoặc không biểu hiện, sự nhân lên của virus trong cơ thể gây nên miễn dịch thường lâu bền, tương đương với sự miễn dịch do sự nhiễm trùng tự nhiên.

Những thuận lợi của vaccine sống là tiện lợi (tiêm 1 lần), giá thành thường rẻ. Điều bất tiện là có thể đem lại nguy cơ nhiễm trùng (phản ứng và biến chứng).

2.2. Vaccine chết

Là những chế phẩm kháng nguyên đã mất khả năng nhiễm trùng nhưng còn bảo tồn tính chất gây miễn dịch. Người ta phân biệt :

2.2.1. Những vaccine chết toàn thể

Loại vaccine này chứa tất cả các thành phần của tác nhân nhiễm trùng, giết chết bằng nhiệt, formol hoặc β propiolacton, bao gồm vaccine vi khuẩn như ho gà, thương hàn TAB, dịch tả hoặc vaccine virus như cúm, bại liệt, dại.

2.2.2. Những vaccine chết chỉ chứa kháng nguyên tinh chế

Loại vaccine này chỉ bao gồm thành phần kháng nguyên quan trọng nhất về phương diện sinh miễn dịch của vi khuẩn hoặc virus được tinh khiết và làm bất hoạt. Ví dụ như vaccine chứa giải độc tố vi khuẩn bản chất protein (vaccine uốn ván, vaccine bạch hầu), vaccine chứa thành phần polysaccharide của vi khuẩn (vaccine não mô cầu, vaccine phế cầu), vaccine chứa thành phần kháng nguyên virus (vaccine virus viêm gan B được điều chế từ HBsAg có trong huyết tương những người nhiễm kháng nguyên này).

Những vaccine chết có ưu điểm không có nguy cơ nhiễm trùng. Những bất lợi bao gồm: giá thành thường cao, nguy cơ miễn cảm, một lịch chủng ngừa nhiều lần và lặp lại.

2.3. Vaccine tái tổ hợp

Là những vaccine được sản xuất dựa vào kỹ thuật di truyền và công nghệ gen, như vaccine viêm gan B tái tổ hợp.

3. Nguyên tắc sử dụng vaccine

Việc sử dụng vaccine phải đảm bảo các nguyên tắc sau:

- Tiêm chủng trên phạm vi rộng, đạt tỷ lệ cao.
- Tiêm chủng đúng đối tượng.
- Bắt đầu tiêm chủng đúng lúc, bảo đảm đúng khoảng cách giữa các lần tiêm chủng, tiêm chủng nhắc lại đúng thời gian.
- Tiêm chủng đúng đường và đúng liều lượng.
- Nắm vững phương pháp phòng và xử trí các phản ứng không mong muốn do tiêm chủng.
- Bảo quản vaccine đúng quy định.

3.1. Phạm vi và tỷ lệ tiêm chủng

3.1.1. Phạm vi tiêm chủng

Phạm vi tiêm chủng được quy định tùy theo tình hình dịch tễ của từng bệnh. Phạm vi tiêm chủng đương nhiên không giống nhau giữa các nước. Ngay cả các khu vực trong một nước cũng có thể có sự khác nhau. Những quy định này lại có thể thay đổi theo thời gian do sự thay đổi về dịch tễ học của bệnh nhiễm trùng. Về lý thuyết, người ta thường nói tiêm chủng càng rộng càng tốt. Thực tế thì không thể thực hiện được điều đó vì những lý do sau đây: thứ nhất, sẽ rất tốn kém (chi phí cho việc mua hoặc sản xuất vaccine và cho việc tổ chức tiêm chủng); thứ hai, tuy các phản ứng không mong muốn do vaccine gây ra rất ít nhưng không phải không có.

3.1.2. Tỷ lệ tiêm chủng

Những khu vực có lưu hành bệnh truyền nhiễm, tiêm chủng phải đạt trên 80% đối tượng chưa có miễn dịch mới có khả năng ngăn ngừa được dịch. Nếu tỷ lệ tiêm chủng chỉ đạt trong khoảng 50 đến 80%, nguy cơ xảy ra dịch chỉ giảm bớt. Nếu tỷ lệ tiêm chủng dưới 50% dịch vẫn dễ dàng xảy ra.

3.2. Đối tượng tiêm chủng

Đối tượng cần được tiêm chủng một loại vaccine nào đó là tất cả những người có nguy cơ nhiễm vi sinh vật gây bệnh mà chưa có miễn dịch.

Trẻ em là đối tượng cần được đặc biệt quan tâm. Sau khi hết miễn dịch thụ động do mẹ truyền (trong thời gian khoảng 6 tháng), nguy cơ mắc bệnh nhiễm trùng của trẻ rất lớn. Mặt khác miễn dịch thụ động nhờ kháng thể truyền qua rau thai hoặc qua sữa chỉ có đối với những bệnh mà cơ chế bảo vệ chủ yếu là do miễn dịch dịch thể. Đối với những bệnh nhiễm trùng mà cơ chế bảo vệ là miễn dịch qua trung gian tế bào thì trẻ có thể bị bệnh ngay từ những tháng đầu tiên sau khi sinh. Những hiểu biết này là cơ sở cho việc quy định thời điểm bắt đầu tiêm chủng cho trẻ em. Trừ những đối tượng chống chỉ định, tất cả trẻ em đều phải được tiêm chủng.

Đối với người lớn, đối tượng tiêm chủng thu hẹp hơn. Thường chỉ tiến hành tiêm chủng cho những nhóm người có nguy cơ cao. Những người đi du lịch đến các vùng dịch tễ cần phải được tiêm chủng.

Trong những năm gần đây, để phòng bệnh uốn ván sơ sinh, phụ nữ ở lứa tuổi sinh đẻ được tiêm phòng uốn ván.

Diện chống chỉ định tiêm chủng có hướng dẫn riêng cho mỗi vaccine. Nói chung không được tiêm chủng cho các đối tượng sau đây:

- Những người đang bị sốt cao. Những trường hợp đang bị nhiễm trùng nhẹ không sốt hoặc chỉ sốt nhẹ thì không cần phải hoãn tiêm chủng.
- Những người đang ở trong tình trạng dị ứng. Những người có cơ địa dị ứng hoặc có lịch sử gia đình bị dị ứng vẫn tiêm chủng được, nhưng cần phải theo dõi cẩn thận hơn.
- Vaccine sống giảm độc lực không được tiêm chủng cho những người bị thiếu hụt miễn dịch, những người đang dùng thuốc ức chế miễn dịch hoặc những người mắc bệnh ác tính.
- Tất cả các loại vaccine virus sống giảm độc lực không được tiêm cho phụ nữ đang mang thai.

3.3. Thời gian tiêm chủng

Việc tiêm chủng được tiến hành thường xuyên hoặc tập trung tiêm chủng hàng loạt tùy thuộc vào yêu cầu của mỗi loại vaccine và các điều kiện cụ thể khác.

3.3.1. Thời điểm tổ chức tiêm chủng

Khi đã xác định được quy luật xuất hiện dịch, cần phải tiến hành tiêm chủng đón trước mùa dịch, để cơ thể có đủ thời gian hình thành miễn dịch. Đối với vaccine được tiêm chủng lần đầu, thời gian tiềm tàng kéo dài từ 24 giờ (trung bình khoảng 1 tuần), tùy thuộc

vào bản chất vaccine và tính phản ứng của cơ thể. Hiệu giá kháng thể đạt được đỉnh cao nhất sau khoảng 4 ngày đến 4 tuần (trung bình 2 tuần). Đó là kết quả của đáp ứng tiên phát. Khi tiêm chủng nhắc lại, thời gian tiềm tàng sẽ rút ngắn, hiệu giá kháng thể đạt được đỉnh cao nhất chỉ sau một số ngày nhờ những tế bào lympho có trí nhớ miễn dịch. Đó là kết quả của đáp ứng miễn dịch thứ phát.

3.3.2. Khoảng cách giữa các lần tiêm chủng

Đối với những vaccine phải tiêm chủng nhiều lần (khi tạo miễn dịch cơ bản), khoảng cách hợp lý giữa các lần tiêm chủng là 1 tháng. Nếu khoảng cách này ngắn hơn, mặc dù tiêm chủng lần sau nhưng kết quả đáp ứng của cơ thể vẫn chỉ như tiên phát, đáp ứng miễn dịch thứ phát sẽ không có hoặc bị hạn chế. Ngược lại vì một lý do nào đó phải tiêm chủng lần tiếp theo sau hơn 1 tháng, hiệu quả miễn dịch vẫn được đảm bảo, vì vậy lần tiêm chủng trước vẫn được tính. Tuy nhiên không nên kéo dài việc tiêm chủng nếu không có những lý do bắt buộc, vì trẻ có thể bị mắc bệnh trước khi được tiêm chủng đầy đủ.

3.3.3. Thời gian tiêm chủng nhắc lại

Thời gian tiêm chủng nhắc lại tùy thuộc vào thời gian duy trì được tình trạng miễn dịch có đủ hiệu lực bảo vệ của mỗi loại vaccine. Thời gian này khác nhau đối với các loại vaccine khác nhau. Khi tiêm chủng nhắc lại thường chỉ cần 1 lần. Với lần tăng cường này, cơ thể sẽ đáp ứng miễn dịch nhanh và mạnh hơn, cho dù kháng thể của lần tiêm chủng trước chỉ còn lại rất ít.

3.4. Liều lượng và đường đưa vaccine vào cơ thể

3.4.1. Liều lượng

Liều lượng vaccine tùy thuộc vào loại vaccine và đường vào cơ thể. Liều lượng quá thấp sẽ không đủ khả năng kích thích cơ thể đáp ứng miễn dịch. Ngược lại, liều lượng quá lớn sẽ dẫn đến tình trạng dung nạp đặc hiệu đối với lần tiêm chủng tiếp theo.

3.4.2. Đường tiêm chủng

Mỗi loại vaccine đòi hỏi một cách thức chủng ngừa thích hợp. Người ta sử dụng nhiều phương pháp chủng ngừa :

- Chủng (rạch da): đây là đường cổ điển nhất, được thực hiện ngay từ lúc Jenner sáng chế ra vaccine phòng bệnh đậu mùa. Đối với vaccine này, đường chủng vẫn được dùng cho đến khi bệnh đậu mùa bị tiêu diệt hoàn toàn trên hành tinh của chúng ta (1979), không cần phải chủng đậu nữa. Ngày nay đường chủng vẫn còn được sử dụng cho một số ít vaccine (BCG, dịch hạch).

- Đường tiêm: có thể tiêm trong da, tiêm dưới da hoặc tiêm bắp, không bao giờ tiêm vaccine vào đường tĩnh mạch. Đa số các vaccine có thể tiêm dưới da, chỉ một số vaccine không cho phép sử dụng cách chủng ngừa này, BCG phải tiêm trong da, tiêm dưới da thường hay gây loét. Phương pháp tiêm trong da có nhiều ưu điểm : chỉ cần một lượng vaccin tương đối nhỏ (0,1ml), ít gây phản ứng, hiệu ứng miễn dịch không kém gì phương pháp tiêm dưới da. Tiêm trong da có thể được thực hiện bằng bơm kim tiêm hoặc bằng bơm nén áp lực không kim, phương pháp này giúp việc tiêm chủng nhanh chóng dễ thực hiện với quy mô rộng rãi, nhưng cần lưu ý đúng kỹ thuật.

- Đường uống: Đường uống là đường đưa vaccine vào cơ thể dễ thực hiện nhất. Tuy nhiên chỉ thực hiện được đối với những vaccine không bị dịch đường tiêu hoá phá huỷ. Sự hiểu biết tốt hơn về vai trò của miễn dịch tại chỗ do IgA tiết, những vaccine phòng nhiễm trùng đường tiêu hoá hoặc nhiễm trùng ở nơi khác nhưng vi sinh vật xâm nhập vào cơ thể theo đường tiêu hoá đã được sử dụng (như vaccin bại liệt) hoặc đang được nghiên cứu đưa vào cơ thể bằng cách uống. Đường uống có lợi điểm là kích thích miễn dịch tại chỗ mạnh hơn nhiều so với đường tiêm, nhưng đường uống không bảo đảm sự cố định của virus trong vaccine, cho nên uống ba lần liên tiếp vaccin bại liệt được xem như cần thiết để tạo thành miễn dịch.

- Ngâm dưới lưỡi: hiện nay đã có một số vaccine đường ruột điều chế dưới dạng viên để ngâm dưới lưỡi. Cần phải có một liều lượng kháng nguyên cao mới bảo đảm tác dụng gây miễn dịch.

- Nhỏ mũi: Được sử dụng rộng rãi cho vaccine cúm.

- Ngoài ra vaccine còn được đưa vào cơ thể theo một số đường khác như khí dung, thực đại tràng, những đường này ít được sử dụng.

3.5. Các phản ứng phụ do tiêm chủng

Về nguyên tắc, vaccine phải đảm bảo đủ độ an toàn. Song trên thực tế không thể đạt được mức độ an toàn tuyệt đối. Tất cả các vaccine đều có thể gây ra phản ứng phụ ở một số người.

- Phản ứng tại chỗ: Những phản ứng nhẹ thường gặp sau tiêm chủng là nơi tiêm có thể hơi đau, mẩn đỏ, hơi sưng hoặc nổi cục nhỏ. Những phản ứng này sẽ mất đi nhanh chóng sau một vài ngày, không cần phải can thiệp gì. Nếu tiêm chủng không đảm bảo vô trùng, thì nơi tiêm chủng có thể bị viêm nhiễm, làm mủ.

- Phản ứng toàn thân: Trong các phản ứng toàn thân, sốt hay gặp hơn cả (10 - 20%). Sốt thường hết nhanh sau một vài ngày. Co giật có thể gặp nhưng với tỷ lệ rất thấp (1/10.000), hầu hết khỏi không để lại di chứng gì. Một số vaccine có thể gây ra phản ứng nguy hiểm hơn, trong đó có sốc phản vệ, tuy nhiên tỷ lệ rất thấp.

Khi bàn đến những phản ứng do vaccine, rất cần thiết phải nhấn mạnh rằng mức độ nguy hiểm do vaccine nhỏ hơn rất nhiều so với mức độ nguy hiểm do bệnh nhiễm trùng tương ứng gây ra. Thí dụ, tỷ lệ biến chứng nguy hiểm do bệnh ho gà gấp hàng trăm đến hàng nghìn lần phản ứng nguy hiểm do vaccine bạch hầu - ho gà - uốn ván (vaccine DPT) gây ra.

3.6. Bảo quản vaccine

Vaccine rất dễ bị hỏng nếu không được bảo quản đúng. Chất lượng vaccine ảnh hưởng trực tiếp đến hiệu lực tạo miễn dịch, vì vậy các vaccine cần phải được bảo quản tốt ngay từ lúc nó được sản xuất cho tới khi được tiêm chủng vào cơ thể. Thường quy bảo quản các vaccine không giống nhau, nhưng nói chung các vaccine đều cần được bảo quản trong điều kiện khô, tối và lạnh.

Nhiệt và ánh sáng phá huỷ tất cả các loại vaccine, nhất là những vaccine sống như vaccine sởi, bại liệt và vaccine BCG sống. Ngược lại, đông lạnh phá huỷ nhanh các vaccine giải độc tố (như vaccine phòng uốn ván và bạch hầu). Trong quá trình sử dụng ở cộng đồng, các vaccine cần được bảo quản ở nhiệt độ trong khoảng từ 2⁰C đến 8⁰C.

Một trong những công việc quan trọng nhất trong việc tổ chức tiêm chủng là tạo lập được dây chuyền lạnh. Dây chuyền lạnh không đơn thuần là có các nhà lạnh, tủ lạnh, các phích đá hoặc các hộp cách nhiệt mà còn phải lưu ý cả những khâu trung gian trong quá trình vận chuyển vaccine và tiến hành tiêm chủng. Vaccine nếu đã bị phá huỷ dù có được bảo quản lại ở điều kiện thích hợp cũng không thể có hiệu lực trở lại, cũng không có tác dụng nữa, phải loại bỏ.

4. Tiêu chuẩn của vaccine

Hai tiêu chuẩn cơ bản nhất của vaccine là an toàn và hiệu lực.

4.1. An toàn

Một vaccine lý tưởng khi sử dụng sẽ không gây bệnh, không gây độc và không gây phản ứng. Sau khi sản xuất vaccine phải được cơ quan kiểm định nhà nước kiểm tra chặt chẽ về mặt vô trùng, thuần khiết và không độc.

- Vô trùng: vaccine không được nhiễm các vi sinh vật khác, nhất là các vi sinh vật gây bệnh.

- Thuần khiết: ngoài kháng nguyên đưa vào để kích thích cơ thể đáp ứng miễn dịch chống vi sinh vật gây bệnh, không được lẫn các thành phần kháng nguyên khác có thể gây ra các phản ứng phụ bất lợi.

- Không độc: liều sử dụng phải thấp hơn rất nhiều so với liều gây độc.

Tuy nhiên, không có vaccine nào đạt được độ an toàn tuyệt đối. Khi cân nhắc để quyết định xem một vaccine nào đó có được đưa vào sử dụng hay không, cần phải so sánh giữa mức độ phản ứng do vaccine và tính nguy hiểm của bệnh nhiễm trùng tương ứng.

4.2. Hiệu lực

Vaccine có hiệu lực lớn là vaccine gây được miễn dịch ở mức độ cao và tồn tại trong một thời gian dài.

Hiệu lực của những vaccine rất khác nhau. Người ta đánh giá bằng cách đo sự đáp ứng miễn dịch. Sự đáp ứng dịch thể có thể khám phá rõ ràng và định lượng bằng những thử nghiệm huyết thanh khác nhau, phản ánh sự bảo vệ nhiều hoặc ít tùy theo lượng kháng thể ở trong máu. Miễn dịch trung gian tế bào khó đánh giá hơn trừ trường hợp sử dụng những kỹ thuật tìm sự mẫn cảm như thử nghiệm tuberculin. Nhưng nhờ đánh giá những kết quả dịch tễ học người ta đo hiệu lực thực sự của sự chủng ngừa. Việc này đôi khi gặp khó khăn và có thể làm phát sinh những mâu thuẫn.

Ngoài 2 tiêu chuẩn trên, để chọn một vaccine tiêm chủng, người ta còn quan tâm đến giá thành và tính thuận lợi cho việc tiến hành tiêm chủng.

5. Phối hợp vaccine

Mục đích chính của việc phối hợp vaccine là giảm bớt số mũi tiêm chủng hoặc làm giảm bớt số lần tổ chức tiêm chủng. Có hai loại phối hợp vaccine:

- Tiêm chủng vaccine phối hợp (trộn các vaccine với nhau, tiêm chủng cùng một lần, cùng một đường).

- Tiêm chủng nhiều vaccine riêng biệt trong cùng một thời gian, có thể ở các vị trí khác nhau hoặc theo những đường khác nhau.

Phối hợp vaccine phải đảm bảo giữ được hiệu lực tạo miễn dịch và không gây ra tác hại gì. Hiệu lực tạo miễn dịch đối với mỗi thành phần vaccine ít nhất phải bằng khi chúng được tiêm chủng riêng rẽ. Một số trường hợp khi phối hợp vaccine tạo ra được đáp ứng miễn dịch mạnh hơn. Ngược lại có những trường hợp phối hợp không hợp lý làm giảm hiệu lực tạo miễn dịch. Sự phối hợp vaccine hợp lý sẽ không làm tăng tỷ lệ phản ứng phụ, nghĩa là độ an toàn vẫn được đảm bảo như khi chúng được tiêm chủng riêng rẽ ở những thời gian khác nhau.

6. Lịch tiêm chủng

Cơ sở xây dựng lịch tiêm chủng là những hiểu biết về dịch tễ học của bệnh truyền nhiễm và sự đáp ứng miễn dịch của đối tượng được tiêm chủng. Trước khi lập ra lịch tiêm chủng cần phải xác định những vấn đề cơ bản sau đây: tuổi tốt nhất cho việc tiến hành tiêm chủng đối với mỗi vaccine, thời gian nào trẻ có nguy cơ mắc bệnh lớn nhất, tính nguy hiểm của bệnh ở các lứa tuổi khác nhau và khả năng đáp ứng của trẻ khi được tiêm chủng. Tuy nhiên, dịch tễ học của bệnh truyền nhiễm ở một thời gian nào đó có thể bị thay đổi do chính việc sử dụng vaccine, khi đó lịch tiêm chủng cần được điều chỉnh cho phù hợp với tình hình mới.

Căn cứ vào dịch tễ học của các bệnh truyền nhiễm tại các nước đang phát triển và khả năng cung cấp vaccine, Tổ chức Y tế thế giới đã đưa ra chương trình tiêm chủng mở rộng với mục tiêu là làm giảm tỷ lệ trẻ em mắc và tử vong do các bệnh bạch hầu, ho gà, uốn ván, lao, sởi và bại liệt bằng tiêm chủng vaccine. Lịch tiêm chủng các vaccine trong chương trình tiêm chủng mở rộng được Tổ chức Y tế thế giới khuyến cáo như sau:

Vaccine	Liều lượng	Đường tiêm chủng	Tuổi tiêm chủng
BCG (phòng lao)	0,1 ml	Trong da (thường ở cánh tay trái)	Sơ sinh hoặc bất kỳ lúc nào sau đó
Sabin (phòng bại liệt)	2 giọt	Uống	Sơ sinh và lúc 2,3,4 tháng tuổi
DPT (phòng bạch hầu, ho gà, uốn ván)	0,5 ml	Tiêm bắp (thường ở đùi)	Lúc 2,3,4 tháng tuổi
Sởi	0,5 ml	Dưới da (thường ở cánh tay trái)	Lúc 9 tháng tuổi hoặc sớm nhất sau đó

Lịch tiêm chủng thông dụng là một hướng dẫn mà người ta có thể áp dụng với một mức độ tương đối uyển chuyển tùy theo hoàn cảnh cá nhân. Lúc có sự chậm trễ trong áp dụng lịch, không cần bắt đầu lại cả chương trình, chỉ cần lấy lại ở giai đoạn bị gián đoạn. Trí nhớ miễn dịch đặc biệt hiệu quả ngay trong thời gian dài.

Ngoài tiêm chủng mở rộng ở trẻ dưới 1 tuổi, tiêm chủng được chỉ định trong những trường hợp sau:

- Hoàn cảnh cá nhân bị thương tích: vết thương, tiêm giải độc tố uốn ván; động vật đại cắn, tiêm vaccine dại. Những tiêm chủng thực hiện sau khi bị thương tích hoặc bị cắn chỉ hiệu quả nếu thời gian bảo vệ của vaccine lớn hơn thời gian ủ bệnh. Bệnh uốn ván nhờ thế có thể tránh khỏi bằng một mũi tiêm nhắc lại. Trong bệnh dại, thời gian ủ bệnh thông thường khá lâu nên có thể tiêm chủng sơ khởi.

- Nguy cơ nghề nghiệp: tiêm vaccine viêm gan B cho những cán bộ có nguy cơ ở bệnh viện.

- Nguy cơ bệnh dịch: tiêm chủng nhanh cho tập thể có nguy cơ dẫn đến bệnh bại liệt, sởi, đậu mùa, não mô cầu, tả.

II. HUYẾT THANH

1. Nguyên lý sử dụng huyết thanh

Dùng huyết thanh miễn dịch là đưa vào cơ thể kháng thể có nguồn gốc từ người hay động vật, giúp cho cơ thể có ngay kháng thể đặc hiệu chống lại tác nhân gây bệnh. Điều trị huyết thanh đem lại tính miễn dịch thụ động tức thời nhưng thoáng qua, điều này trái ngược với tính miễn dịch hoạt động và bền vững trong tiêm chủng.

2. Phân loại huyết thanh

Người ta sử dụng 2 loại huyết thanh:

- Huyết thanh khác loài cổ điển, nguồn gốc động vật chủ yếu là ngựa. Những huyết thanh này đặc hiệu đối với một bệnh nhiễm trùng nhất định đặc biệt mà động vật cho đã được miễn dịch hóa trước đó. Loại huyết thanh này có lợi điểm rõ nhưng có những bất lợi là dung nạp kém, có thể gây quá mẫn tức thời như shock phản vệ hoặc quá mẫn chậm như bệnh huyết thanh, hiệu lực lại ngắn hạn chỉ kéo dài đến 2 hay 3 tuần lễ sau lần tiêm thứ nhất, vài ngày sau những lần tiêm tiếp theo. Sử dụng huyết thanh khác loài phải nên hạn chế và phải tránh tiêm lại cùng một người.

- Huyết thanh đồng loài nguồn gốc người, mới được sử dụng gần đây. Đó là chế phẩm globulin miễn dịch chủ yếu là γ globulin người tinh chế, loại tất cả nguy cơ nhiễm trùng như virus viêm gan, HIV... Đối với huyết thanh đồng loài người ta phân biệt globulin miễn dịch đa giá (bình thường) được lấy từ máu người khỏe mạnh hoặc từ máu rau thai và globulin miễn dịch đặc hiệu được bảo chế từ máu những người đã có miễn dịch như người lành bệnh nhiễm trùng hoặc mới được tiêm chủng. Trong globulin miễn dịch đặc hiệu, nồng độ kháng thể chống lại vi sinh vật, là căn nguyên của bệnh nhiễm trùng, thường cao gấp hàng chục lần trong globulin miễn dịch đa giá.

Globulin miễn dịch người rất đắt tiền, nhất là loại đặc hiệu và được sản xuất giới hạn vì phụ thuộc vào người cho, nhưng có ưu điểm thường được dung nạp tốt, có thể tiêm lại cùng một người và có khả năng bảo vệ lâu dài, nhiều tuần lễ cho đến 1 tháng.

3. Nguyên tắc sử dụng huyết thanh

Các nguyên tắc cơ bản phải thực hiện khi sử dụng huyết thanh là:

- Đúng đối tượng
- Đúng liều lượng
- Đúng đường
- Đề phòng phản ứng
- Phối hợp sử dụng vaccine

3.1. Đối tượng

Huyết thanh được sử dụng nhiều nhất để chữa và dự phòng các bệnh nhiễm trùng. Ngoài ra nó còn được sử dụng cho một số mục đích khác như điều trị thiếu hụt miễn dịch, dị ứng và dự phòng bệnh tan máu sơ sinh.

- Những huyết thanh chống nhiễm trùng chỉ có hiệu lực với những bệnh mà cơ chế bảo vệ chủ yếu nhờ miễn dịch dịch thể. Kinh điển nhất là huyết thanh kháng uốn ván (SAT) và huyết thanh kháng bạch hầu (SAD). Huyết thanh kháng ho gà, kháng sởi được tiêm cho trẻ chưa được tiêm chủng có tiếp xúc với bệnh nhân. Huyết thanh kháng dại được tiêm cho những người bị chó dại cắn hoặc nghi dại cắn với vết thương nặng hoặc gặm đầu. Ngoài ra còn có các huyết thanh kháng virus viêm gan, virus quai bị, rubella. Globulin miễn dịch còn được tiêm cho những bệnh nhân viêm đường hô hấp tái phát nhiều lần.

- Globulin miễn dịch người đa giá thường được sử dụng trong những trường hợp sau:

+ Điều trị suy giảm miễn dịch thể bẩm sinh hoặc thu hoạch.

+ Một vài hoàn cảnh bệnh lý có nguy cơ nhiễm trùng trầm trọng như bỏng.

+ Phòng ngừa một vài bệnh nhiễm trùng phổ biến như sởi, viêm gan A.

- Globulin miễn dịch kháng D được dùng cho người mẹ có nhóm máu Rh (-) mới sinh con có Rh (+) có tác dụng ngăn cản sự hình thành kháng thể kháng Rh và do đó tránh được nguy cơ tan máu sơ sinh cho đứa trẻ sau. Cơ chế của hiện tượng này là globulin miễn dịch kháng D sẽ phá hủy các hồng cầu Rh (+) của đứa trẻ xâm nhập vào dòng tuần hoàn của người mẹ khi sinh. Do cơ chế này, việc tiêm globulin kháng D chỉ có hiệu quả trong thời gian 72 giờ sau khi sinh.

Globulin miễn dịch người có thể trung hòa hiệu lực của một vài vaccine sống, vì vậy nên tránh tiêm vaccine sởi trong 3 tháng sau khi tiêm globulin miễn dịch người.

3.2. Liều lượng

Liều lượng huyết thanh sử dụng tùy thuộc vào tuổi và cân nặng của bệnh nhân, trung bình từ 0,1 đến 1 ml/kg cân nặng tùy theo loại huyết thanh và mục đích sử dụng. Huyết thanh kháng uốn ván được tính theo đơn vị, trung bình là 250 đơn vị cho một trường hợp. Nếu vết thương quá bẩn hoặc tiêm chậm sau 24 giờ thì liều lượng phải tăng gấp đôi.

3.3. Đường đưa huyết thanh vào cơ thể

Huyết thanh thường được đưa vào cơ thể bằng đường tiêm bắp. Đối với những loại huyết thanh đã được tinh chế đạt tiêu chuẩn cao, có thể tiêm tĩnh mạch nhưng cũng rất nên hạn chế. Tuyệt đối không tiêm tĩnh mạch những huyết thanh có nguồn gốc từ động vật (dù đã được tinh chế) hoặc huyết thanh người chưa đạt độ tinh chế cao.

3.4. Đề phòng phản ứng

Ở bệnh nhân đã tiêm huyết thanh ngựa một lần thì lần tiêm thứ 2 có thể gây nên hiện tượng quá mẫn, nên khi tiêm huyết thanh cần thực hiện tốt các việc sau đây để ngăn ngừa phản ứng do huyết thanh gây ra:

- Trước hết phải hỏi xem bệnh nhân đã tiêm huyết thanh ngựa lần nào chưa? Trường hợp bệnh nhân đã tiêm huyết thanh rồi thì cần phải cân nhắc cẩn thận. Nếu thấy thật cần thiết mới tiêm lại lần thứ 2 vì tỷ lệ phản ứng cao hơn nhiều so với lần thứ nhất.

- Làm phản ứng giải mẫn cảm (phản ứng Besredka) trước khi tiêm: pha loãng huyết thanh 10 lần với nước muối sinh lý 0,85 %, tiêm 0,1 ml trong da. Nếu không có mẫn đỏ sau 30 phút thì tiêm cả lượng huyết thanh cần thiết. Nếu có mẫn đỏ mà không có huyết thanh đồng loài để tiêm và tình trạng bệnh nhân bắt buộc phải sử dụng huyết thanh thì phải tiêm dần dần từ liều nhỏ đến liều lớn cách nhau 20-40 phút và cứ như thế cho đến khi tiêm hết liều cần thiết trong 2 giờ.

- Trong quá trình tiêm huyết thanh cần theo dõi bệnh nhân liên tục để kịp thời can thiệp nếu có phản ứng xảy ra, đặc biệt là phải chuẩn bị đầy đủ các điều kiện để xử trí sốc phản vệ.

3.5. Tiêm vaccine phối hợp

Kháng thể do tiêm huyết thanh sẽ phát huy hiệu lực ngay sau khi tiêm, nhưng chỉ tồn tại một thời gian ngắn. Hiệu giá kháng thể này giảm nhanh trong mấy ngày đầu, sau đó giảm chậm hơn nhưng cũng sẽ bị loại trừ hết sau khoảng 10 - 15 ngày, do phản ứng với các kháng nguyên vi sinh vật và do bị cơ thể chuyển hoá giống như số phận các protein lạ khác. Việc tiêm vaccine phối hợp nhằm kích thích cơ thể tạo ra miễn dịch chủ động thay thế lúc miễn dịch thụ động do tiêm huyết thanh hết hiệu lực.

4. Các phản ứng do tiêm huyết thanh

Nói chung loại globulin miễn dịch có nguồn gốc từ người đã được tinh chế cao và đưa vào cơ thể bằng đường tiêm bắp ít gây ra các phản ứng nguy hiểm. Tuy nhiên cần phải lưu ý rằng, tỷ lệ phản ứng do tiêm huyết thanh cao hơn nhiều so với phản ứng do tiêm chủng vaccine. Những phản ứng khi tiêm huyết thanh do hai cơ chế chính:

- Do cơ thể phản ứng với các thành phần kháng nguyên lạ, nhất là đối với các huyết thanh chưa được tinh chế cao.

- Do cơ thể sản xuất kháng thể chống lại chính globulin miễn dịch.

Các phản ứng do tiêm huyết thanh có thể là tại chỗ hoặc toàn thân.

4.1. Phản ứng tại chỗ

Nơi tiêm có thể bị đau, mẫn đỏ. Những phản ứng này thường nhẹ, không gây nguy hiểm và sẽ hết sau một ít ngày.

4.2. Phản ứng toàn thân

Bệnh nhân có thể bị sốt, rét run, khó thở, đau các khớp, một số trường hợp có thể bị nhức đầu và nôn. Sốc phản vệ là phản ứng nguy hiểm nhất. Nếu tiêm huyết thanh lần đầu, phản ứng thường xuất hiện sau 10 - 14 ngày. Nếu tiêm huyết thanh lần thứ hai, phản ứng có thể xảy ra ngay sau khi tiêm đến sau một vài ngày, tùy thuộc vào lượng kháng thể ở lần tiêm trước còn nhiều hay ít.

Các triệu chứng của sốc phản vệ như khó thở do phù nề đường hô hấp trên và co thắt thanh quản; ngứa toàn thân; nổi mề đay và ban sẩn khắp người, sưng mắt. Bệnh nhân có thể đau bụng và bí đại do các cơ trơn bị co thắt.

Ngoài ra còn gặp các triệu chứng do phức hợp kháng nguyên kháng thể đọng lại trong các tiểu động mạch như viêm cầu thận, viêm cơ tim, van tim, viêm khớp...

BÀI 3: KHÁNG SINH VÀ KHÁNG SINH ĐỒ

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được một cách khái quát bản chất, nguồn gốc của thuốc kháng sinh.
- 1.2. Phân biệt được các họ kháng sinh chủ yếu, hoạt phổ và cơ chế tác động của thuốc kháng sinh để làm nền tảng cho việc sử dụng thuốc kháng sinh.
- 1.3. Phân tích được cơ chế, nguồn gốc sự kháng thuốc của vi khuẩn.
- 1.4. Vận dụng được các tính chất của kháng sinh để xác định sự nhạy cảm và đề kháng của kháng sinh trong lâm sàng.

2. Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

1. Định nghĩa

Thuật ngữ kháng sinh theo định nghĩa ban đầu là những tác nhân kháng khuẩn có nguồn gốc từ vi sinh vật, chúng có tác dụng chống vi khuẩn hữu hiệu ở nồng độ rất thấp. Lúc đầu các kháng sinh đều chiết từ môi trường nuôi cấy nấm mốc hoặc vi khuẩn, sau đó nhiều kháng sinh được bán tổng hợp bằng cách biến đổi cấu trúc phân tử của kháng sinh để thu được kháng sinh mới.

Hiện nay kháng sinh được xem như là những hợp chất hóa học có tác dụng cản khuẩn hoặc diệt khuẩn với cơ chế tác động ở mức phân tử, hữu hiệu ở liều lượng thấp và có thể sử dụng để điều trị bệnh nhiễm trùng.

Các kháng sinh có tác dụng đặc hiệu đối với một loại vi khuẩn hoặc một nhóm vi khuẩn nhất định. Các kháng sinh có hoạt tính khác nhau, có loại có phổ kháng khuẩn rộng, có loại có phổ kháng khuẩn hẹp.

2. Cơ chế tác dụng của kháng sinh

2.1. Ức chế tổng hợp vách tế bào

Khác với tế bào động vật, vi khuẩn có vách tế bào. Loại bỏ vách hoặc ngăn cản sự tạo thành vách đều làm tan tế bào vi khuẩn. Vách tế bào vi khuẩn chứa mucopeptit còn gọi là murein hay peptidoglycan. Các penicilline và cephalosporin tác động lên các phân tử protein chọn lọc đặc hiệu nên ức chế sự liên kết ngang cuối cùng của cấu trúc mucopeptit của vách tế bào, vi khuẩn dễ dàng bị tan.

Các kháng sinh khác như bacitracin, vancomycin, novobiocin, D-cycloserin cũng ức chế sự tạo vách của vi khuẩn bằng ức chế sự hình thành mucopeptit của vách.

2.2. Ức chế chức năng của màng nguyên tương

Màng nguyên tương hoạt động như một màng bán thấm. Màng này thẩm thấu các chất chọn lọc và nhờ vậy kiểm soát được các thành phần bên trong của các tế bào. Nếu sự toàn vẹn của màng nguyên tương bị phá vỡ thì các thành phần nội bào thoát ra khỏi tế bào và tế bào chết. Màng tế bào của một số vi khuẩn và nấm dễ bị phá vỡ bởi một số thuốc kháng sinh hơn tế bào động vật do hoạt tính tác dụng chọn lọc của các kháng sinh này lên các nhóm cấu trúc hóa học đặc biệt có ở màng của vi khuẩn hoặc của nấm mà không có ở tế bào động vật. Polymycin có tác động ở màng nguyên tương của vi khuẩn gram âm, polyen có tác động ở màng nguyên tương của nấm.

2.3. Ức chế tổng hợp protein

Nhiều thuốc kháng sinh ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn:

2.3.1. Chloramphenicol: chloramphenicol và các dẫn chất thuộc nhóm này ngăn cản sự kết hợp axit amin vào chuỗi peptit mới sinh ở đơn vị 50S của ribosome vi khuẩn qua việc cản trở tác động của enzyme peptidyl-transferaza.

2.3.2. Các tetracyclin: tetracyclin và các thuốc kháng sinh nhóm này ức chế sự tổng hợp protein của vi khuẩn bằng cách ngăn cản sự gắn liền của amino acyl-RNA vận chuyển vào đơn vị 30S của ribosome.

2.3.3. Các macrolid và lincomycin: Các kháng sinh nhóm này ngăn cản sự tổng hợp protein bằng cạnh tranh vị trí kết hợp của axit amin ở ribosome và bằng cách phong bế phản ứng dây chuyền aminoacyl.

2.3.4. Các aminoglycoside: các thuốc kháng sinh nhóm aminoglycoside ức chế tổng hợp protein bằng cách gắn vào protein tiếp nhận trên đơn vị 30S của ribosome làm đọc sai thông tin của RNA thông tin làm hình thành các protein không có hoạt tính, ngoài ra còn làm tách các ribosome ở trạng thái polymer thành monomer

2. 4. Tác dụng ức chế sự hình thành acid nucleic

2.4.1. Các sulfonamid và trimethoprim: Đối với nhiều vi sinh vật, axit para-aminobenzoic (viết tắt là PABA) là một chất chuyển hóa cần thiết trong quá trình tổng hợp axit folic cần thiết để tổng hợp purin và DNA. Sulfonamid do có cấu trúc tương tự như PABA nên có thể đi vào phản ứng thay cho PABA, hậu quả là một chất tương tự như axit folic nhưng không có hoạt tính được tạo thành và ngăn cản sự phát triển của vi khuẩn.

Trimethoprim ức chế enzyme dihydro folic reductase, enzyme này biến đổi axit dihydro folic thành axit tetrahydro folic, một giai đoạn trong chuỗi phản ứng tổng hợp purin và DNA.

Sự phối hợp một trong các sulfonamid với trimethoprim, hai chất tác động ở hai khâu khác nhau của một quá trình tổng hợp làm tăng rõ hoạt tính của thuốc, cotrimoxazol (sulfamethoxazol và trimethoprim) là chế phẩm phối hợp sử dụng hiệu quả trong điều trị các bệnh nhiễm trùng

2.4.2. Rifampin: Rifampin và các dẫn chất kết hợp với RNA polymerase phụ thuộc DNA và như thế ức chế sự tổng hợp RNA ở vi khuẩn.

2.4.3. Các quinolone: Các quinolon và cacboxy fluoroquinolon kết hợp vào DNA gyrase nên ức chế tổng hợp DNA.

3. Các nhóm thuốc kháng sinh

3.1. Sulfonamid

Là những hợp chất thay thế nhóm amit (SO_2NH_2) hoặc nhóm amin (NH_2) của axit sulfanilamic.

Sulfonamid có tác dụng cản khuẩn đối với vi khuẩn gram âm và vi khuẩn gram dương. Chúng ức chế nhiều vi khuẩn gram dương và vi khuẩn đường ruột bao gồm *E.coli*, *Klebsiella* và *Proteus*.

Các sulfonamid được sử dụng rộng rãi như sulfaguanidin, sulfadiazim, sulfisoxazol, sulfamethoxazol, sulfadimethoxin....

Trở ngại chính của các thuốc nhóm sulfamid là vi khuẩn trở nên đề kháng với thuốc nhanh chóng, thêm vào đó nhiều sulfamid có thể gây phản ứng phụ nghiêm trọng. Nên hiện nay các thuốc nhóm sulfamid chỉ được dùng hạn chế.

Chế phẩm sulfamid đang được dùng rộng rãi hiện nay là cotrimoxazol là phối hợp của sulfamethoxazol và trimethoprim. Thuốc này được dùng trong điều trị các nhiễm trùng đường tiêu hóa, hô hấp và tiết niệu. Dạng phối hợp khác là fansidar bao gồm sulfadoxin và pyrimethamin có hiệu quả trong điều trị sốt rét, ít hiệu quả đối với bệnh nhiễm trùng.

3. 2. Các beta- lactamin

Các thuốc này trong công thức hóa học có chứa vòng beta-lactam bao gồm các penicillin và các cephalosporin.

3.2.1 Các penicillin

Các penicillin có nhân chung là axit 6 amino-penicillanic hợp bởi một vòng thiazolidin và một vòng β -lactam các penicillin này khác với penicillin khác ở chỗ gốc R gắn vào nhân chung.

Các penicillin dùng trong điều trị thuộc 3 nhóm chính :

- Các penicillin có hoạt tính cao đối với vi khuẩn gram dương, bị phá hủy bởi enzyme penicillinase: penicillin G, penicillin V (phenoxy methylpenicillin), benzathin penicillin.
- Các penicillin có hoạt tính đối với vi khuẩn gram dương, đề kháng đối với enzyme penicillinase: methicillin, nafcillin, oxacillin, dicloxacillin.
- Các penicillin có hoạt tính rộng đối với cả vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm, bị phá hủy bởi enzyme penicillinase. Các penicillin nhóm này bao gồm:
 - + Các aminopenicillin: ampicillin, amoxicillin, becampicillin, metampicillin.
 - + Các carboxy penicillin: carbenicillin, ticarcillin.
 - + Các ureidopenicillin: azlocillin, mezlocillin, piperacillin.

Ngoài 3 nhóm chính trên hiện nay người ta còn có các penicillin phối hợp trong đó người ta kết hợp các penicillin khác nhau với những chất ức chế enzyme β lactamase dùng để điều trị các nhiễm trùng do vi khuẩn đề kháng sản xuất enzyme β lactamase. Hai chất ức chế enzyme này được dùng để phối hợp với các penicillin là axit clavulanic và sulbactam: các thuốc của sự kết hợp này như: timentin gồm ticarcillin và axit lavulanic, augmentin (amoxicillin và a.clavulanic), unasyn (ampicillin & sulbactam).

3.2.2 Các cephalosporin

Các cephalosporin có một nhân chung là axit faminocephalo-sporanic hình thành bởi một vòng β lactam kết hợp với một vòng dihydrotiazin thay thế hydro của nhóm amin bằng các gốc R khác nhau thì thu được các cephalosporin bán tổng hợp.

Các cephalosporin có hoạt tính với cả vi khuẩn gram dương và với cả vi khuẩn gram âm.

Dựa vào tính kháng khuẩn các cephalosporin được chia các thể hệ:

- Các cephalosporin thế hệ thứ nhất:

Bao gồm cephalothin, cephazolin, cephalin, cefaclor. Các thuốc này có hoạt tính đối với tụ cầu liên cầu A, phế cầu, *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*..

- Cephalosporin thế hệ thứ hai:

Các thuốc nhóm này có hoạt tính tốt hơn các thuốc cephalosporin thế hệ thứ nhất chống lại *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *H.influenzae*, *N.gonorrhoe*, *N.meningitidis*. Các thuốc nhóm này gồm: cefamandol, cefuroxime, cefonicid, cefoxitin...

- Cephalosporin thế hệ thứ ba:

Có phổ tác dụng kháng khuẩn bao trùm toàn bộ vi khuẩn đường tiêu hóa, tuy nhiên có tác dụng kém với vi khuẩn gram dương, thuốc nhóm này có thể chia 02 nhóm, nhóm có tác dụng chống *Pseudomonas aeruginosa* gồm ceftazidime và cefoperazone, và các nhóm không có tác dụng chống *P. aeruginosa* bao gồm cefotaxim, ceftazidime, ceftizoxime, moxalactam. Nhiều thuốc nhóm này thâm vào màng não tốt nên được dùng để điều trị viêm màng não do vi khuẩn gram âm.

3.2.3. Monobactam và Carbapenem:

Hai nhóm thuốc này khác với các beta-lactam về cấu tạo hóa học nhưng cơ chế tác dụng là ức chế tổng hợp vách tương tự như cách tác dụng của các beta lactam, aztreonam là thuốc thuộc nhóm monobactam có sẵn hiện nay, phổ kháng khuẩn giới hạn trên vi khuẩn gram âm tương tự như các aminoglycoside.

Imipenem là kháng sinh carbapenem có sẵn hiện nay, phổ kháng khuẩn của thuốc này được xem là rộng nhất trong các thuốc kháng sinh hiện nay bao trùm lên các vi khuẩn gram dương gồm cả liên cầu D, có tác dụng chống lại hầu hết các vi khuẩn gram âm kể cả *P.aeruginosa*, và có tác dụng chống lại vi khuẩn kỵ khí.

3.3. Các kháng sinh aminoglycoside

Gồm streptomycin, neomycin, gentamycin, tobramycin, amikacin, kanamycin

Các kháng sinh nhóm này có tác dụng diệt khuẩn bao gồm cả vi khuẩn gram dương và nhiều vi khuẩn gram âm. gentamycin, tobramycin, neomycin có tác dụng chống *P.aeruginosa*, trái lại streptomycin có tác dụng với vi khuẩn lao nên là thuốc dành riêng để điều trị lao.

3. 4. Các thuốc tetracyclin

Có công thức hóa học tương tự nhau. Các thuốc khác nhau chỉ ở các gốc R khác nhau.

Các thuốc này bao gồm tetracyclin, chlortetracyclin, oxytetracyclin, doxycyclin, minocyclin, thuốc nhóm này có tác dụng cản khuẩn với vi khuẩn gram dương và gram âm, các tetracyclin có hiệu quả với *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma pneumoniae* và *Leptospira*.

3. 5. Chloramphenicol

Lúc đầu chiết xuất từ *Streptomyces venezuelae* nhưng hiện nay được tổng hợp. Thuốc này có tác dụng cản khuẩn và phổ kháng khuẩn rộng. Nó có hiệu quả trong bệnh thương hàn và các nhiễm trùng do *Rickettsia*.

3. 6. Macrolit và các thuốc tương tự

Các thuốc kháng sinh macrolit gồm erythromycin, oleandomycin, spiramycin. Các kháng sinh thuộc nhóm này có tác dụng cản khuẩn, chúng tác dụng tốt trên vi khuẩn gram dương, một số vi khuẩn gram âm như phẩy khuẩn tả. Erythromycin là thuốc an toàn nên được dùng làm thuốc thay thế penicillin trong các nhiễm trùng do vi khuẩn gram dương ở bệnh nhân dị ứng với penicillin. Lincomycin và clindamycin có cơ chế tác dụng và hoạt phổ tương tự như erythromycin.

3.7. Polypeptid

Kháng sinh nhóm polypeptid chủ yếu là polymycin, phổ tác dụng chủ yếu diệt khuẩn với vi khuẩn gram âm kể cả *Pseudomonas*. Polymycin độc với thần kinh và thận, hiện nay ít được dùng đường toàn thân để điều trị các nhiễm trùng gram âm. Các thuốc có polymycin thường được dùng để điều trị nhiễm trùng tại chỗ.

3.8.Rifamycin

Là kháng sinh chiết suất từ *Streptomyces mediterranei*, chất dẫn xuất bán tổng hợp là rifampin, hai thuốc này có hoạt phổ đối với một số vi khuẩn gram âm và gram dương, vi khuẩn đường ruột, vi khuẩn kháng acid còn. Rifamycin do vậy là thuốc sử dụng chủ yếu để điều trị bệnh lao hiện nay.

3.9. Các quinolon và cacboxy - fluoroquinolon

Hợp chất quinolon tổng hợp đầu tiên là axit nalidixic chủ yếu dùng để điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu. Các cacboxy-fluoroquinolon là các dẫn chất từ axit nalidixic, các thuốc này có tác dụng diệt khuẩn đối nhiều vi khuẩn gram dương và vi khuẩn gram âm kể cả tụ cầu đề kháng với methicillin và *P.aeruginosa*, chúng còn có tác dụng chống *Mycoplasma* và *Chlamydia*. Các fluoroquinolon được sử dụng trong nhiều nhiễm trùng các cơ quan. Một số fluoroquinolon thường dùng hiện nay gồm ciprofloxacin, enoxacin, norfloxacin, pefloxacin.

4. Sự đề kháng của vi khuẩn với thuốc kháng sinh

4.1. Cơ chế kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn

Nhiều cơ chế kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn đã được khảo sát. Ở những chủng vi khuẩn khác nhau, sự đề kháng với một loại kháng sinh có thể do một hoặc nhiều cơ chế khác nhau.

4.1.1.Tăng sự phá hủy thuốc do enzyme

Đây là cơ chế đề kháng thông thường qua trung gian của plasmid. Ví dụ điển hình là enzyme beta lactamase gây nên sự đề kháng với các kháng sinh beta lactamin. Các vi

khuẩn sản xuất enzyme penicillinase thì đề kháng với các penicillin, các vi khuẩn tạo được enzyme cephalosporinase thì đề kháng với các cephalosporin, các aminoglycoside bị bất hoạt bởi các enzyme phosphorylase, adenylase, acetylase. Chloramphenicol bị bất hoạt bởi acetylase.

4.1.2. Sự biến đổi receptor của thuốc

Đây là cơ chế quan trọng. Sự biến đổi protein đặc hiệu với thuốc ở ribosome làm vi khuẩn trở nên đề kháng đối với thuốc kháng sinh như sự đề kháng với các thuốc nhóm aminoglycoside, erythromycin, đề kháng với rifampin trên cơ sở thay đổi một amino axit trên tiểu đơn vị beta của enzyme RNA polymerase phụ thuộc DNA làm thay đổi sự gắn vào enzyme này của rifampin. Sự đề kháng của sulfonamid và trimethoprim cũng tương tự do sự biến đổi của phân tử enzyme nên sulfamid không được nhận vào phản ứng để tổng hợp acid folic.

4.1.3. Giảm tính thấm ở màng nguyên tương

Tính chất này do sự mất hoặc thay đổi hệ thống vận chuyển ở màng nguyên tương. Sự đề kháng này gặp ở các kháng sinh như các beta lactamin, chloramphenicol, quinolon, tetracyclin và trimethoprim. Ngoài ra rào cản thẩm thấu bình thường của màng nguyên tương cũng chịu trách nhiệm cho sự đề kháng tự nhiên của nhiều thuốc.

4.1.4. Tăng sự tạo thành một enzyme

Cơ chế này có thể liên quan đến sự sản xuất gia tăng số lượng enzyme ức chế như đã được thấy ở một số vi khuẩn mang plasmid kháng thuốc hoặc liên hệ đến sự tạo thành một enzyme mới có ái lực mạnh hơn với một cơ chất khác so với thuốc như trong trường hợp đề kháng với sulfonamid.

4.2. Nguồn gốc của tính kháng thuốc

Kháng thuốc kháng sinh ở vi khuẩn chủ yếu do sự hình thành những gen kháng thuốc ở nhiễm sắc thể hoặc ở plasmid tuy nhiên ở một vài trạng thái sinh lý đặc biệt vi khuẩn trở thành đề kháng với thuốc kháng sinh. Các vi khuẩn ở trạng thái ngủ nghỉ là không nhân lên có thể không chịu tác động của thuốc như vi khuẩn lao. hình thức mất vách của một số tế bào vi khuẩn (dạng L) sẽ không bị ảnh hưởng bởi các thuốc ức chế tạo thành vách như penicillin sau thời gian dùng thuốc các vi khuẩn này có thể lấy lại cấu trúc nguyên vẹn.

4.2.1. Kháng thuốc do đột biến nhiễm sắc thể

Một quần thể vi khuẩn có thể chứa những biến chủng ít nhạy cảm hơn với một thứ thuốc. Sự hiện diện của thuốc kháng sinh như thế chỉ chọn lọc cho phép các chủng ít nhạy cảm hơn sống sót. Như vậy vai trò của thuốc chỉ như một yếu tố chọn lọc chứ không có vai trò gây nên sự đột biến kháng thuốc. Một khi có sự hiện diện của biến chủng vi khuẩn kháng thuốc thì biến chủng này có thể truyền tính kháng thuốc này đến những vi khuẩn khác bằng nhiều cơ chế khác nhau: Chuyển thể, chuyển nạp, giao phối.

4.2.2. Kháng thuốc qua plasmid

Plasmid là một phân tử DNA tự sao chép nhỏ hiện diện trong nguyên tương nhiều vi khuẩn. Phân tử DNA nhỏ này thường mang các gen kháng thuốc (resistance) nên gọi là R plasmid. Các plasmid của vi khuẩn thường còn mang trên nó các gen cho phép chúng gắn vào bề mặt niêm mạc, tạo ra độc tố, và xâm nhập, các plasmid kháng thuốc này có thể truyền cho nhau giữa các vi khuẩn làm lan nhanh sự đề kháng.

4.2.3. Các cơ chế làm lan truyền tính kháng thuốc

Như đã nêu ở trên một khi xuất hiện biến chủng mang gen đề kháng thuốc ở nhiễm sắc thể hoặc ở plasmid, các biến chủng này có thể lan truyền nhanh tính đề kháng cho vi khuẩn khác bằng 3 cơ chế trao đổi vật liệu di truyền sau :

- Biến nạp.
- Tải nạp do bacteriophage.

- Tiếp hợp.

Các phương tiện làm lây lan nhanh tính kháng thuốc:

- Plasmid: thêm vào các gen kháng thuốc, trên các plasmid còn mang các gen thúc đẩy sự trao đổi gen giữa các vi khuẩn.

- Do transposon: đây là những gen có khả năng di chuyển. Các transposon có mang những gen kháng kháng sinh có thể nhảy từ plasmid này đến một plasmid khác hoặc từ plasmid qua nhiễm sắc thể. Một số transposon kháng thuốc tìm thấy ở vi khuẩn Gram âm còn mang gen thúc đẩy sự lây truyền.

- Do các integron đây là vector có thể mang gen kháng kháng sinh, integron có thể chèn vào các vị trí nhất định trên nhiễm sắc thể

4.2.4. Xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh

Hiện nay nhiều vi khuẩn đề kháng với kháng sinh đã gây nên nhiều vụ dịch nhiễm trùng nặng, điều này dẫn đến nhu cầu cần có những chương trình theo dõi tính kháng thuốc của vi khuẩn trên phạm vi quốc gia và quốc tế. Khảo sát về dịch tễ học tính kháng thuốc của vi khuẩn giúp cho các thầy thuốc lâm sàng chọn thuốc kháng sinh thích hợp để điều trị bệnh nhiễm trùng. Xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc kháng sinh bằng những phương pháp phòng thí nghiệm tin cậy và thống nhất để có các dữ kiện có thể so sánh được. Thử nghiệm độ nhạy cảm của vi khuẩn trong phòng thí nghiệm, còn gọi là kháng sinh đồ, có thể được thực hiện bằng phương pháp hòa loãng hoặc bằng phương pháp khuếch tán trên môi trường đặc. Khi thực hiện kháng sinh đồ vi khuẩn cần phải được nuôi cấy thuần khiết, đa số vi khuẩn gây bệnh ở người khi phân lập cần 16-18 giờ mới phát triển, nếu bệnh phẩm chỉ thuần một loại vi khuẩn thì cần thêm 16-18 giờ nữa để làm kháng sinh đồ, như vậy kết quả kháng sinh đồ sớm nhất cũng mất 36 - 48 giờ, trong trường hợp bệnh phẩm nhiều vi khuẩn, hoặc nhiều vi khuẩn phát triển chậm cần thời gian lâu hơn. Đối với một số vi khuẩn mà tính kháng sinh ổn định và rõ ràng thì không cần thiết phải làm kháng sinh đồ như vi khuẩn bạch hầu, liên cầu A tan máu β . Tính chất đề kháng kháng sinh của vi khuẩn có tính chất dịch tễ, do vậy kết quả kháng sinh đồ của các vi khuẩn gây bệnh có thể khác nhau giữa bệnh viện này và bệnh viện khác và những vùng khác nhau, ngay cả trong cùng một bệnh viện độ nhạy cảm của vi khuẩn cũng thay đổi hàng ngày. Vì vậy các phòng thí nghiệm vi khuẩn ở bệnh viện cần làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh thích hợp trong điều trị bệnh nhiễm trùng.

4.2.5. Phối hợp kháng sinh

Phối hợp kháng sinh để điều trị bệnh nhiễm trùng nhằm một số mục tiêu sau :

- Giảm khả năng xuất hiện chủng vi khuẩn đề kháng. Đối với vi khuẩn đề kháng do đột biến thì phải phối hợp kháng sinh làm giảm tần suất đột biến kép, ví dụ đột biến của vi khuẩn lao kháng streptomycin là 10^{-7} , đột biến kháng rifamycin là 10^{-9} thì xác suất đột biến kháng được với cả hai thứ thuốc trên là $10^{-7} \times 10^{-9} = 10^{-16}$. Đây chính là lý do phải phối hợp kháng sinh để điều trị lao.

- *Điều trị các nhiễm khuẩn hỗn hợp* : Một loại kháng sinh có phổ tác động trên một nhóm vi khuẩn nhất định. Trong các nhiễm khuẩn do nhiều loại vi khuẩn thủ phạm như viêm phổi, viêm phúc mạc... thường do cả vi khuẩn ái khí và vi khuẩn kỵ khí. Phối hợp kháng sinh thì sẽ diệt được cả hai loại vi khuẩn này.

- *Để tăng khả năng diệt khuẩn*: Ví dụ phối hợp sulfamethoxazol và trimethoprim làm tăng khả năng diệt khuẩn đối với nhiều vi khuẩn so với khi dùng đơn độc một trong hai thuốc trên. Mục đích này được dùng trong trường hợp điều trị các nhiễm trùng do *Pseudomonas aeruginosa* thường người ta phối hợp carbenicillin và gentamicin...

BÀI 4: MỘT SỐ VI KHUẨN GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được đặc điểm sinh học của vi khuẩn gây bệnh.
- 1.2. Mô tả được khả năng đề kháng, cơ chế gây bệnh của vi khuẩn trong lâm sàng.

2. Kỹ năng

- 2.1. Vận dụng kiến thức trên để phân tích được nhóm vi khuẩn gây bệnh trong lâm sàng
- 2.2. Vận dụng cơ chế gây bệnh của vi khuẩn để đề ra cách thức phòng bệnh do vi khuẩn gây ra.

3. Thái độ

Nhận thức được tầm quan trọng, tính ứng dụng của bài học trong chẩn đoán và phòng bệnh ban đầu.

I. TỤ CẦU (STAPHYLOCOCCI)

Tụ cầu tìm thấy khắp nơi và có thể phân lập từ không khí, bụi, thực phẩm, cơ thể người và động vật. Tụ cầu là thành viên của khuẩn chí da hoặc niêm mạc tỉ hầu người. Có 3 loài tụ cầu có khả năng gây bệnh nhiễm trùng ở người: *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*: tụ cầu vàng) được xem là tụ cầu gây bệnh, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) và *Staphylococcus saprophyticus* (*S. saprophyticus*) thường xem như là tụ cầu không gây bệnh; tuy nhiên 2 loài sau cũng có thể gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu hoặc nhiễm khuẩn trong phẫu thuật tim, trong thông tĩnh mạch. Nội dung bài này tập trung vào *S. aureus*.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thái

Vi khuẩn hình cầu hoặc hình thuận, đường kính 0,8-1 μ m, ở canh thang thường họp thành từng cụm như chùm nho, hình thức tập họp này do vi khuẩn phân bào theo nhiều chiều trong không gian. Trong bệnh phẩm vi khuẩn họp từng đôi hoặc đám nhỏ. Vi khuẩn bắt màu Gram (Gram dương). Vi khuẩn không di động, không sinh nha bào, thường không có vỏ.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Vi khuẩn phát triển dễ dàng ở môi trường thông thường, hiếu khí hoặc kỵ khí tùy ý, mọc tốt ở 37⁰C nhưng tạo sắc tố tốt ở 20⁰C. Ở canh thang sau 5 - 6 giờ làm đục môi trường, sau 24 giờ làm đục rõ. Ở môi trường đặc, khuẩn lạc tròn lồi, bóng láng, óng ánh có thể có màu vàng đậm, màu vàng cam hoặc màu trắng, tương đối lớn sau 24 giờ. Những chủng khác nhau làm tan máu ở những mức độ khác nhau, ở thạch máu typ tan máu β thường được quan sát xung quanh khuẩn lạc.

1.3. Tính chất sinh hóa và đề kháng

Tụ cầu có hệ thống enzyme phong phú, những enzyme được dùng trong chẩn đoán là: catalase (phân biệt với liên cầu), *S. aureus* có coagulase (tiêu chuẩn quan trọng để phân biệt tụ cầu vàng với các tụ cầu khác). Tụ cầu lên men chậm nhiều loại đường, tạo axit nhưng không sinh hơi, *S. aureus* lên men đường mannít. Tụ cầu tương đối chịu nhiệt và thuốc sát khuẩn hơn những vi khuẩn khác, chịu độ khô và có thể sống ở môi trường nồng độ NaCl cao (9%), nhạy cảm thay đổi với kháng sinh, nhiều chủng đề kháng với penicillin và các kháng sinh khác.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

Vách tế bào vi khuẩn chứa kháng nguyên polysaccharid, kháng nguyên protein A ở bề mặt. Người ta có thể căn cứ vào các kháng nguyên trên để chia tụ cầu thành nhóm, tuy nhiên phản ứng huyết thanh không có giá trị trong chẩn đoán vi khuẩn.

Căn cứ vào sự nhạy cảm với phag, người ta chia tụ cầu thành typ phag. Những bộ phage cho phép xếp loại phần lớn các chủng tụ cầu thành 4 nhóm phag chính. Định typ phage tụ cầu có giá trị về dịch tễ học và chẩn đoán.

1.5. Các độc tố và enzyme

Khả năng gây bệnh của tụ cầu là do vi khuẩn phát triển và lan tràn rộng rãi trong mô cũng như tạo thành nhiều độc tố và enzyme.

1.5.1. Hemolysin: có 4 loại hemolysin được xác định là α , β , γ và δ . Một chủng tụ cầu có thể tạo thành nhiều hơn một loại hemolysin. Đó là những phẩm vật bản chất protein gây tan máu β nhưng tác động khác nhau trên những hồng cầu khác nhau. Chúng có tính sinh kháng. Một vài loại hemolysin gây hoại tử da tại chỗ và giết chết súc vật thí nghiệm.

1.5.2. Leucocidin: là nhân tố giết chết bạch cầu của nhiều loài động vật, bản chất protein, không chịu nhiệt. Tụ cầu gây bệnh có thể bị thực bào như tụ cầu không gây bệnh nhưng lại có khả năng phát triển bên trong bạch cầu.

1.5.3. Coagulase: làm đông huyết tương người hoặc thử chống đông với citrat natri hoặc oxalat natri. Coagulase làm dính tơ huyết vào bề mặt vi khuẩn và do đó hình như cản trở sự thực bào. Tất cả các chủng *S. aureus* đều có coagulase dương tính.

1.5.4. Hyaluronidase: thủy phân axit hyaluronic của mô liên kết, giúp vi khuẩn lan tràn vào mô.

1.5.5. β -lactamase: sự đề kháng penicillin của tụ cầu vàng là do đa số tụ cầu vàng sản xuất được enzyme β -lactamase.

Ngoài ra, tụ cầu còn có những enzyme khác như staphylokinase là một fibrinolysin làm tan tơ huyết, nuclease, lipase.

1.5.6. Độc tố ruột: do một số chủng tụ cầu tạo thành, đặc biệt lúc phát triển ở nồng độ CO_2 cao (30%) và môi trường đặc vừa. Nó đề kháng sự đun sôi trong 30 phút cũng như tác động của enzyme ở ruột. Có 5 typ huyết thanh A, B, C, D, E; typ A, B thường gây ngộ độc thức ăn.

1.5.7. Độc tố gây hội chứng shock nhiễm trùng (Toxic shock syndrome toxin: TSST): thường gặp ở những phụ nữ có kinh nguyệt dùng bông băng dày, bản hoặc những người bị nhiễm trùng vết thương. Cơ chế gây shock của nó tương tự với nội độc tố.

1.5.8. Exfoliatin toxin hay epidermolitic toxin: là một ngoại độc tố, gây nên hội chứng phỏng rộp và chóc lở da (Scalded skin syndrome) ở trẻ em. 85% các chủng tụ cầu vàng thuộc loại phage nhóm II tạo độc tố này. Nó gồm 2 loại A và B, đều là polypeptid, loại A bền vững với nhiệt độ $100^{\circ}\text{C}/20\text{phút}$, còn loại B thì không. Có thể xác định chúng bằng kỹ thuật miễn dịch (như ELISA hoặc RIA hay miễn dịch khuếch tán). Kháng thể đặc hiệu có tác dụng trung hoà độc tố này.

1.5.9. Alpha toxin: bản chất protein, gây tan các bạch cầu đa nhân và tiểu cầu, từ đó gây ra ổ áp xe, hoại tử da và tan máu. Độc tố có tính kháng nguyên nhưng kháng thể của nó không có tác dụng chống nhiễm khuẩn.

2. Khả năng gây bệnh

Đường xâm nhập là da (góc chân lông, chỗ bị thương) và niêm mạc. Tụ cầu không gây nên một chứng bệnh nhất định nhưng thường làm phát sinh nhiều hình thức nhiễm khuẩn khác nhau. Tụ cầu thường gây nên những điểm nung mủ ở da, ở

niêm mạc nhưng có thể xâm nhập vào những cơ quan khác nhau. Sự nhiễm trùng xảy ra ở những cơ thể đề kháng sút kém như già yếu, trẻ còn bú, bệnh đái tháo đường.

2.1. Các nhiễm trùng da và nung mủ sâu

Là một hình thức đặc biệt, nặng là đinh râu, tiếp đến là chốc lở, viêm tủy xương, viêm phổi màng phổi, viêm màng ngoài tim, viêm màng não.

2.2. Nhiễm trùng huyết

Từ những điểm nung mủ, vi khuẩn có thể đi vào máu và gây nên nhiễm trùng huyết. Nhiễm trùng huyết do tụ cầu là một bệnh thường gặp ở bệnh viện, thường xảy ra ở người có sức đề kháng giảm sút.

2.3. Viêm ruột cấp tính

Thường gặp ở các bệnh nhân uống kháng sinh có kháng khuẩn phổ rộng, kháng sinh hủy diệt những vi khuẩn bình thường ở ruột, làm phát triển chủng tụ cầu sinh độc tố ruột và gây nên chứng bệnh.

2.4. Ngộ độc thức ăn

Do tụ cầu sinh độc tố ruột đặc biệt typ huyết thanh A và B gây nên. Chứng bệnh có những đặc điểm: thời gian ủ bệnh ngắn (1-8 giờ), buồn nôn dữ dội, nôn, đau bụng, ỉa chảy, không sốt, bình phục trong vòng 24 giờ.

2.5. Hội chứng da phỏng rộp (Scalded skin syndrom)

Một số chủng tụ cầu vàng tiết độc tố exfoliatin, gây viêm da hoại tử và phỏng rộp. Bệnh này thường gặp ở trẻ mới đẻ và tiên lượng xấu.

2.6. Hội chứng shock nhiễm độc (Toxic shock syndrome)

Thường gặp ở những phụ nữ có kinh nguyệt dùng băng vệ sinh dày, bản, bị nhiễm vi khuẩn tụ cầu vàng. Bệnh khu trú ở âm đạo và căn nguyên là tụ cầu vàng, liên quan đến độc tố gây hội chứng shock nhiễm trùng, cấy máu không tìm thấy tụ cầu vàng.

3. Chẩn đoán vi khuẩn

Bệnh phẩm là mủ, máu, đờm giải, phân, nước não tủy tùy theo chứng bệnh. Phân lập ở thạch máu, canh thang hoặc thạch Chapman. Xác định nhờ hình thái ở kính hiển vi và tính chất sinh hóa. Tụ cầu được xem như *S. aureus* nhờ 4 tiêu chuẩn: sắc tố vàng, tan máu, lên men đường mannit, tạo thành coagulase. Trong đó 2 tiêu chuẩn coagulase và lên men đường mannit là quan trọng nhất, chỉ có thể thiếu một trong 2 tiêu chuẩn đó chứ không thể thiếu cả 2.

Phản ứng huyết thanh không có giá trị để chẩn đoán vi khuẩn.

Người ta định typ tụ cầu bằng phag. Nhờ những phag chính đặc hiệu người ta xếp tụ cầu vào một trong 4 nhóm phag chính (I, II, III và IV). Tụ cầu thuộc nhóm nào thì bị ly giải bởi một hoặc nhiều phag trong nhóm đó. Định typ phag có giá trị về dịch tễ học.

4. Phòng ngừa và điều trị

4.1. Phòng ngừa

Nguồn tụ cầu ở trong thiên nhiên là người. Sự lây nhiễm từ người này sang người khác là do tiếp xúc trực tiếp hoặc qua không khí. Những người lành mang trùng được khuyến cáo không nên làm việc ở phòng sinh, phòng trẻ sơ sinh, phòng mổ hoặc các xí nghiệp thực phẩm.

4.2. Điều trị

Nhiều chủng Tụ cầu kháng với nhiều kháng sinh nhất là penicillin nên cần làm kháng sinh đồ. Có trường hợp sử dụng vaccine bản thân và vaccine trị liệu có kết quả.

II. LIÊN CẦU (STREPTOCOCCI)

Liên cầu là những cầu khuẩn xếp thành hình chuỗi, phân bố rộng rãi ở trong thiên nhiên. Một vài loài là thành viên của khuẩn chí bình thường ở người. Một vài loài gây nên những chứng bệnh quan trọng.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Vi khuẩn hình cầu, đường kính 1 μm , Gram dương, thường xếp thành chuỗi dài ngắn khác nhau, có thể đứng đôi hoặc riêng lẻ. Vi khuẩn không có lông, không tạo nha bào. Nhiều chủng thuộc nhóm A và C tạo vỏ axit hyaluronic.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Liên cầu là những vi khuẩn hiếu kị khí tùy ý, chỉ phát triển tốt ở môi trường có máu hoặc có các dịch của cơ thể khác. Những chủng gây bệnh thường đòi hỏi nhiều yếu tố phát triển. Phần lớn liên cầu tan máu gây bệnh phát triển tốt ở 37°C. Các liên cầu ruột phát triển tốt ở khoảng nhiệt độ từ 10 đến 45°C. Ở môi trường lỏng vi khuẩn dễ tạo thành các chuỗi, sau 24 giờ canh thang vẫn trong và có những hạt, những cụm dính vào thành ống sau đó lắng xuống đáy ống.

Ở thạch máu, khuẩn lạc nhỏ tròn lồi màu hơi xám, bóng hoặc mờ đục. Những chủng của liên cầu A có vỏ tạo nên những khuẩn lạc lầy nhầy. Liên cầu gây nên 3 typ tan máu: tan máu β của liên cầu tan máu A, tan máu α của liên cầu viridans và tan máu γ của liên cầu không tan máu.

1.3. Tính chất sinh vật hóa học

Liên cầu không có catalase (khác với tụ cầu). Liên cầu A đặc biệt nhạy cảm với bacitracin. Để phân biệt liên cầu và phế cầu, người ta dựa vào khả năng của liên cầu đề kháng với mật hoặc muối mật hoặc với optochin trong khi phế cầu thì ngược lại.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

Liên cầu có cấu trúc kháng nguyên phức tạp.

1.4.1. Kháng nguyên vỏ axit hyaluronic

Tìm thấy ở vỏ một số liên cầu A, không có tính chất sinh kháng.

1.4.2. Kháng nguyên carbohydrat C đặc hiệu nhóm

Đây là kháng nguyên nằm ở vách tế bào vi khuẩn. Dựa vào kháng nguyên carbohydrat C, Lancefield chia liên cầu tan máu thành nhiều nhóm huyết thanh từ A đến O. Phần lớn những liên cầu gây bệnh ở người thuộc nhóm A, tuy nhiên những chủng nhóm B, C và G cũng tìm thấy trong nhiễm trùng hô hấp, nhiễm trùng huyết và viêm màng trong tim.

1.4.3. Kháng nguyên M đặc hiệu typ

Kháng nguyên M cũng nằm ở vách tế bào vi khuẩn, đó là protein M liên hệ đến Liên cầu A và tìm thấy ở những vi khuẩn tạo thành khuẩn lạc mờ đục hoặc lầy nhầy. Nó cản trở sự thực bào. Căn cứ vào kháng nguyên này người ta chia liên cầu A thành nhiều typ, hiện có trên 55 typ trong đó typ 12 gây bệnh rất nghiêm trọng.

1.4.4. Phầm vật T

Bản chất protein, không liên quan đến độc lực, thu được bằng cách thủy phân để phá hủy protein M. Phầm vật T cho phép phân biệt một số typ liên cầu.

1.5. Các enzyme và độc tố

Liên cầu tạo thành nhiều enzyme và độc tố.

1.5.1. Streptokinase

Tìm thấy ở nhiều chủng liên cầu tan máu β . Nó biến đổi plasminogen thành plasmin có khả năng thủy phân tơ huyết và những protein khác. Streptokinase kích

động sự tạo thành kháng thể kháng streptokinase (ASK) và enzyme này được sử dụng để điều trị những trở ngại do đông máu gây nên.

1.5.2. Streptodornase

Enzyme này có khả năng thủy phân DNA do đó làm lỏng mủ. Một chế phẩm chứa streptokinase và streptodornase được dùng để làm lỏng dịch ngoại tiết đặc, giúp cho kháng sinh đến chỗ nhiễm trùng và được sử dụng trong lam sàng để điều trị viêm mủ màng phổi.

1.5.3. Hyaluronidase :

Thủy phân axit hyaluronic, chất căn bản của mô liên kết và giúp cho vi khuẩn lan tràn rộng vào các mô.

1.5.4. Dung huyết tố :

Liên cầu tan máu β tạo thành 2 loại dung huyết tố :

- Streptolysin O: có hoạt tính tan máu ở trạng thái khử oxy, nhưng nhanh chóng bị bất hoạt ở trạng thái oxy hóa. Có tính chất sinh kháng mạnh, nó kích động tạo thành kháng thể kháng streptolysin O (ASO). Trong chẩn đoán bệnh thấp khớp cấp và viêm cầu thận cấp, việc định hiệu giá ASO rất có giá trị để khẳng định nhiễm liên cầu.

- Streptolysin S: chịu trách nhiệm về sự hình thành vòng tan máu xung quanh khuẩn lạc ở thạch máu, không bị bất hoạt bởi oxy và không có tính sinh kháng.

1.5.5. Độc tố sinh đờ :

Gây phát ban trong bệnh tinh hồng nhiệt, thường tìm thấy ở liên cầu A.

2. Phân loại liên cầu

Dựa vào khả năng làm tan máu, sự đề kháng với tác nhân lý hóa và thử nghiệm sinh hóa người ta chia liên cầu thành 4 nhóm :

2.1. Liên cầu tan máu

Tạo dung huyết tố hòa tan chịu trách nhiệm về typ tan máu β ở thạch máu. Chúng tạo thành cacbohydrat C đặc hiệu nhóm. Dựa vào cacbohydrat C người ta chia liên cầu tan máu thành nhiều nhóm từ A đến O.

2.2. Liên cầu viridans

Không gây tan máu β ở thạch máu. Nhiều loài gây tan máu α , nhưng cũng có những loài không tác dụng với máu. Liên cầu *viridans* không tạo thành cacbohydrat C. Chúng là thành phần chủ yếu của khuẩn chí đường hô hấp và chỉ gây bệnh lúc xâm nhiễm van tim không bình thường hoặc màng não hoặc đường tiêu.

2.3. Liên cầu ruột

Tạo thành cacbohydrat C đặc hiệu nhóm D, phát triển tốt ở nhiệt độ từ 10-45°C, ở nồng độ 6,5% NaCl và ở thạch 40% muối mật. Khả năng tan máu thay đổi. Chúng được tìm thấy ở khuẩn chí bình thường ở ruột và có thể gây bệnh lúc xâm nhiễm mô, máu, đường tiêu hoặc màng não.

2.4. Liên cầu lactic

Tan máu thay đổi, phát triển ở thạch chứa 40% mật nhưng không phát triển ở 45°C, không gây bệnh, thường tìm thấy trong sữa.

3. Khả năng gây bệnh

Trong các liên cầu thì liên cầu nhóm A là nhóm liên cầu gây bệnh nhiều nhất ở người. Chúng gây nên những bệnh cảnh sau :

3.1. Các nhiễm khuẩn tại chỗ

Như viêm họng, viêm ty hầu, chốc lở, viêm quầng ở người lớn, nhiễm khuẩn các vết thương.

3.2. Các nhiễm khuẩn thứ phát

Như viêm màng trong tim cấp, sốt hậu sản hoặc nhiễm khuẩn huyết mà đi kèm xuất phát là từ da, tử cung hoặc từ vùng tị hầu.

3.3. Bệnh tinh hồng nhiệt

Thường gặp ở trẻ em trên 2 tuổi ở các nước ôn đới.

3.4. Các di chứng của nhiễm liên cầu A

Đặc điểm của nhiễm khuẩn Liên cầu A là sự xuất hiện các di chứng 2-3 tuần lễ sau bệnh liên cầu, đặc biệt là sau viêm họng. Di chứng có thể là viêm cầu thận cấp hoặc thấp khớp cấp.

3.4.1. Viêm cầu thận cấp

Xảy ra ở một số người 1-3 tuần lễ sau khi nhiễm liên cầu A, đặc biệt là nhiễm các typ 12, 4, 49 hoặc 57 ở họng hoặc ở da, do sự tác động của phức hợp kháng nguyên-kháng thể lên màng cơ bản của tiểu cầu thận. Triệu chứng là tiểu máu, phù thũng, cao huyết áp. Các giả thuyết cho rằng đó là do sự tác động của kháng thể chống lại kháng nguyên vách của liên cầu nhóm A phản ứng chéo với màng đáy của cầu thận.

3.4.2. Thấp khớp cấp

Là một di chứng nghiêm trọng nhất vì nó đưa đến phá hủy cơ tim và van tim. Một vài chủng liên cầu A có kháng nguyên màng tế bào phản ứng chéo với sợi cơ tim. Huyết thanh của bệnh nhân thấp khớp cấp chứa kháng thể phản ứng với những kháng nguyên đó. Thấp khớp cấp có xu hướng trở nên nghiêm trọng trong nhiễm trùng tái phát.

Ngoài ra, phức hợp miễn dịch globulin miễn dịch-bổ thể-kháng nguyên của liên cầu đã được chứng minh bằng miễn dịch huỳnh quang ở thương tổn của tiểu cầu thận và cơ tim.

4. Tính miễn dịch

Sự đề kháng với liên cầu có tính chất đặc hiệu typ. Chỉ có kháng thể kháng M đặc hiệu typ có khả năng chống lại sự nhiễm trùng. Liên cầu A có trên 55 typ huyết thanh. Nhìn chung không người nào trở nên miễn dịch với tất cả nhóm liên cầu A. Các kháng thể kháng Streptolysin O và kháng Streptokinase không có khả năng bảo vệ cơ thể.

5. Chẩn đoán vi sinh vật

5.1. Chẩn đoán trực tiếp

Bệnh phẩm thích hợp, có thể là máu, mủ, đờm giải, nước tiểu, nước não tủy v.v..rồi nuôi cấy lên trên các môi trường thích hợp; phân lập và định danh vi khuẩn dựa vào đặc điểm hình thể, tính chất nuôi cấy, tính chất khuẩn lạc, tính chất tan máu. Những chủng liên cầu A rất nhạy cảm với bacitracin. Xác định nhóm của liên cầu tan máu β nhất là nhóm A, B, C, G bằng thử nghiệm đồng ngưng kết.

5.2. Chẩn đoán gián tiếp

Trong các trường hợp như thấp khớp cấp có thể sử dụng phản ứng ASO để định hiệu giá ASO trong máu bệnh nhân. Đây là một phản ứng trung hòa enzyme, bình thường hiệu giá ASO < 200 đơn vị. Trong trường hợp bệnh lý ASO tăng cao. ASK ít được sử dụng.

6. Phòng bệnh và điều trị

6.1. Phòng bệnh

Nguồn nhiễm liên cầu A là người, chủ yếu là phòng bệnh chung như phát hiện sớm những nhiễm trùng ở da, ở họng do liên cầu A gây nên để điều trị với kháng sinh thích hợp. Cần phát hiện và điều trị những người lành mang trùng phục vụ ở các nhà hộ sinh, nhà trẻ, phòng mổ.

6.2. Điều trị

Đối với liên cầu A phải điều trị sớm liều lượng đầy đủ với kháng sinh giết khuẩn như penicillin, erythromycin.

Đối với liên cầu viridans, liên cầu ruột, cần phối hợp kháng sinh giữa nhóm β lactamin và aminoglycosit như penicillin và streptomycin hoặc điều trị theo kháng sinh đồ.

III. PHÉ CẦU (STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE)

Phế cầu thường gặp ở vùng tị hầu của người bình thường với tỷ lệ khá cao (20-40%).

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Phế cầu là cầu khuẩn Gram dương, hình ngọn nến, xếp thành đôi, 2 đầu giống nhau nhìn vào nhau tạo thành hình mắt kính hay số 8. Trong môi trường nuôi cấy, phế cầu thường xếp thành chuỗi ngắn dễ nhầm với liên cầu. Trong bệnh phẩm hay trong môi trường nuôi cấy giàu albumin thì vi khuẩn tạo vỏ. Nuôi cấy lâu ngày ở môi trường nhân tạo thì không có vỏ. Vi khuẩn không có lông, không tạo nha bào. Những enzyme tự ly giải làm cho vi khuẩn mất màu Gram rồi ly giải.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Phế cầu là vi khuẩn hiếu kỵ khí tùy ý, mọc tốt ở môi trường giàu chất dinh dưỡng và ở khí trường 5 - 10% CO₂. Nhiệt độ thích hợp 37°C, pH 7,2 - 7,6. Ở thạch máu khuẩn lạc sau 24 giờ nhỏ, tròn, bờ đều, trong, lúc đầu lồi, sau đó lõm ở giữa với bờ cao xung quanh, tạo vòng tan máu α xung quanh khuẩn lạc.

1.3. Tính chất sinh hóa

Phế cầu lên men nhiều loại đường, không sinh hơi, catalase âm tính, phản ứng Neufeld dương tính (tan trong dung dịch mật hay muối mật), không mọc ở môi trường có optochin.

1.4. Sức đề kháng

Phế cầu dễ bị giết chết bởi những chất sát khuẩn thông thường (Phenol, Cl₂Hg) và nhiệt (60 °C trong 30 phút). Trong quá trình giữ chủng, vi khuẩn dễ bị giảm độc lực hoặc biến đổi từ dạng khuẩn lạc S sang dạng R (không có vỏ). Phế cầu không chịu được nhiệt độ quá lạnh và quá nóng. Nhiệt độ giữ chủng thích hợp là 18°C - 30°C.

1.5. Cấu trúc kháng nguyên

1.5.1. Kháng nguyên vỏ: bản chất polysaccharide. Dựa vào kháng nguyên vỏ, phế cầu được chia thành 85 typ huyết thanh. Vỏ giữ vai trò quan trọng trong độc lực của vi khuẩn.

1.5.2. Kháng nguyên thân: bao gồm carbohydrat C đặc hiệu nhóm và protein M đặc hiệu typ tương tự như ở liên cầu A.

2. Khả năng gây bệnh

Phế cầu thường gặp ở tị hầu với tỉ lệ khá cao. Lúc đường hô hấp bị thương tổn, phế cầu xâm nhập vào cơ thể gây bệnh đường hô hấp, điển hình là viêm thùy phổi, thường do typ 1, 2, 3 gây nên. Bệnh xảy ra lẻ tẻ, có thể trở thành dịch đặc biệt về mùa đông. Nó cũng thường gây viêm phế quản, áp xe phổi, viêm màng phổi có mủ.

Phế cầu còn là một tác nhân thường gây viêm màng não mủ ở trẻ em.

Ngoài ra phế cầu còn gây các nhiễm khuẩn khác như viêm xoang, viêm tai, viêm họng, viêm kết mạc mắt, viêm màng ngoài tim, viêm khớp, nhiễm khuẩn huyết.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

Nhuộm Gram, nếu thấy nhiều cầu khuẩn Gram dương hình ngọn nến xếp từng đôi đồng thời với bạch cầu đa nhân và đại thực bào sơ bộ chẩn đoán viêm do phế cầu và có thể bắt đầu điều trị. Đồng thời nuôi cấy để chẩn đoán xác định. Định danh vi khuẩn dựa

vào đặc điểm hình thể, khuẩn lạc và một số thử nghiệm để phân biệt với liên cầu tan máu như neufeld dương tính, optochin dương tính.

Định typ phé cầu bằng phản ứng phình vỏ.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Hiện nay vaccine polysaccharide vỏ chưa phổ biến. Chủ yếu là phòng bệnh chung: lúc sức đề kháng của cơ thể giảm như bị cúm cần bồi dưỡng sức khỏe, trẻ em người già yếu dễ bị phé viêm cần mặc ấm về mùa đông, lúc có sự thay đổi đột ngột nhiệt độ.

4.2. Điều trị

Cần điều trị sớm. Phé cầu nhạy cảm với erythromycin, penicillin, ampicillin, chloramphenicol, bactrim.

IV. NÃO MÔ CẦU (NEISSERIA MENINGITIDIS)

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Cầu khuẩn Gram âm hình hạt cà phê $0,8 \times 0,6 \mu\text{m}$, thường đứng thành đôi riêng lẻ hoặc thành đám nhỏ. Xem trực tiếp từ bệnh phẩm có thể tìm thấy vi khuẩn ở trong bạch cầu đa nhân. Vi khuẩn không lông, nhiều chủng có vỏ.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Não mô cầu hiếu khí tuyệt đối, chỉ mọc ở các môi trường giàu chất dinh dưỡng như thạch máu, thạch chocolat, Thayer - Martin ủ ở 37°C ở khí trường 5 -10% CO_2 . Khuẩn lạc tạo thành sau 24 giờ, nhỏ, tròn, lồi, bóng, mờ đều, màu xám.

1.3. Tính chất sinh hóa

Oxydase dương tính, catalase dương tính, glucose dương tính không sinh hơi, maltose dương tính, sacharose âm tính.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

Não mô cầu có các thành phần kháng nguyên sau

1.4.1. Kháng nguyên vỏ: bản chất polysaccharide, có tính chất đặc hiệu nhóm. Dựa vào kháng nguyên này, não mô cầu được chia thành nhiều nhóm huyết thanh: A, B, C, 29-E, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z. Kháng nguyên polysaccharide của não mô cầu được phóng thích ra trong dịch não tủy trong thời kỳ đầu của bệnh nên có thể chẩn đoán sớm bệnh bằng cách xác định kháng nguyên này ở trong dịch não tủy.

1.4.2. Kháng nguyên vách: bản chất protein, nằm ở màng ngoài cùng của của vách tế bào vi khuẩn, có tính đặc hiệu typ. Não mô cầu nhóm B có 12 typ.

1.5. Sức đề kháng

Não mô cầu có sức đề kháng kém. Rất dễ chết, trong bệnh phẩm nước não tủy nó chỉ sống khoảng 3-4 giờ sau khi ra khỏi cơ thể. Dễ bị chết bởi nhiệt độ (60°C trong 10 phút).

2. Khả năng gây bệnh

Não mô cầu thường sống ở vùng tị hầu mà không gây nên triệu chứng, trạng thái người lành mang trùng có thể kéo dài trong ít ngày đến nhiều tháng. Trong những điều kiện không thuận lợi cho cơ thể như mặc không đủ ấm, cảm lạnh vi khuẩn đi vào máu sẽ gây nên viêm màng não mủ. Hiếm hơn, nó có thể gây nên nhiễm khuẩn huyết tối cấp rất nặng, với sốt cao, phát ban, tử vong cao do xuất huyết thượng thận. Rất hiếm khi nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu trở thành mãn tính và kéo dài như sốt không rõ căn nguyên.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

- Nhuộm soi: bệnh phẩm là máu, dịch não tủy. Nhuộm Gram và nhuộm xanh mêtylen để khảo sát bạch cầu và tìm song cầu Gram âm, hình hạt cà phê.

- Phân lập nuôi cấy vi khuẩn: đồng thời cấy bệnh phẩm lên thạch máu hoặc thanh chocolat, ủ ở 37°C ở bình ủ có 5-10% CO_2 . Phân lập và định danh dựa vào tính chất hình

thể, tính chất khuẩn lạc và sự lên men các loại đường: glucose dương tính không sinh hơi, maltose dương tính, sacharose âm tính.

- Tìm kháng nguyên polysaccharide trong nước não tủy bằng kỹ thuật điện di miễn dịch đối lưu với kháng huyết thanh mẫu thì có thể chẩn đoán trong giai đoạn sớm.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

4.1.1. Phòng bệnh không đặc hiệu: cho trẻ em mặc ấm về mùa lạnh, phát hiện người lành mang trùng, phát hiện sớm và cách ly bệnh nhân. Những người tiếp xúc với bệnh phải cho uống kháng sinh phòng, thường dùng rifampicin.

4.1.2. Phòng bệnh đặc hiệu: Hiện nay vaccine hỗn hợp bao gồm kháng nguyên polysaccharide từ 4 nhóm não mô cầu A, C, Y và W-135 tỏ ra rất hiệu quả trong phòng bệnh.

4.2. Điều trị

Điều trị bằng kháng sinh thích hợp sớm và liều lượng cao. Các kháng sinh thường dùng là peniciline, chloramphenicol, các cephalosporin... Các sunfamit thấm qua màng não tốt nhưng tỷ lệ não mô cầu kháng thuốc này cao nên không được dùng một mình để điều trị não mô cầu.

V. LẬU CẦU (NEISSERIA GONORRHOEAE)

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Giống như não mô cầu, lậu cầu là cầu khuẩn Gram âm hình hạt cà phê, kích thước 0,8 x 0,6 μm , thường xếp thành đôi. Trong lậu cấp tính, lậu cầu thường rất nhiều và nằm trong bạch cầu đa nhân. Trong lậu mạn tính lậu cầu ít hơn thường nằm ngoài tế bào.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Nuôi cấy khó khăn vì khi ra ngoài cơ thể vi khuẩn rất dễ chết, cần phải cấy ngay vào môi trường. Lậu cầu chỉ mọc ở môi trường giàu chất dinh dưỡng như thạch chocolat, thạch Thayer-Martin. Vi khuẩn phát triển tốt trong điều kiện hiếu khí ở pH 7,2-7,6, nhiệt độ 35-36⁰C và khí trường có 5-10% CO₂. Khuẩn lạc sau 48 giờ nhỏ, tròn, dẹt, màu xám nhạt.

1.3. Tính chất sinh hóa

Oxydase dương tính, catalase dương tính, glucose dương tính không sinh hơi, maltose âm tính, sacharose âm tính.

1.4. Sức đề kháng

Lậu cầu có sức đề kháng kém, chết nhanh khi ra khỏi cơ thể. Trong bệnh phẩm, vi khuẩn chết ở nhiệt độ phòng trong 1-2 giờ, ở nhiệt độ 58⁰C trong 1 giờ. Dung dịch nitrat bạc 1% giết chết lậu cầu trong vòng 2 phút.

1.5. Cấu trúc kháng nguyên

Lậu cầu có nhiều kháng nguyên đặc hiệu nhóm và typ. Trong thực tế, các kháng nguyên đó không giúp ích gì cho việc xác định vi khuẩn.

2. Khả năng gây bệnh

Lậu cầu chỉ tìm thấy ở người, không tìm ở trong thiên nhiên. Người mắc bệnh do lây truyền trực tiếp qua đường sinh dục, qua da, niêm mạc, giác mạc. Nó gây viêm niệu đạo (bệnh lậu) ở cả nam và nữ. Nó còn gây nhiễm khuẩn ở những bộ phận khác nhau của đường sinh dục: ở nam gây viêm tiền liệt tuyến, viêm mào tinh và ở nữ gây viêm cổ tử cung, viêm tử cung, viêm vòi trứng. Ngoài ra, lậu cầu có thể gây nhiễm khuẩn ở các cơ quan khác như nhiễm khuẩn huyết đưa đến nhiễm khuẩn ở khớp, viêm màng trong tim, viêm kết mạc.

Ở trẻ sơ sinh, có thể xảy ra viêm kết mạc do lậu cầu khi đi qua đường sinh dục của mẹ bị bệnh, nếu không điều trị kịp thời có thể gây mù lòa.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

- Ở nam, lấy mủ niệu đạo lúc sáng sớm trước khi đi tiểu lần đầu tiên trong ngày.
- Ở nữ, lấy mủ ở lỗ niệu đạo, cổ tử cung, các lỗ của tuyến âm đạo.

3.1.1. Nhuộm Gram

- Chẩn đoán bệnh lậu cấp tính: soi kính hiển vi tiêu bản nhuộm Gram, nếu có nhiều bạch cầu đa nhân trung tính và nhiều song cầu Gram âm nội bào thì có thể xác định bệnh nhân mắc bệnh lậu.

- Chẩn đoán bệnh lậu mãn tính: trên tiêu bản nhuộm gram bệnh phẩm, thường ít thấy lậu cầu và lậu cầu nằm ngoài bạch cầu đa nhân, có thể có nhiều tạp khuẩn khác, cần nuôi cấy để xác định vi khuẩn.

3.1.2. Chẩn đoán bằng kỹ thuật PCR

3.2. Nuôi cấy: Trong cả hai trường hợp cấp và mãn, cần cấy bệnh phẩm vào môi trường thích hợp, phân lập và định danh vi khuẩn nhờ vào tính chất nuôi cấy và sinh hoá.

3.3. Chẩn đoán huyết thanh

- Tìm kháng thể kháng lậu bằng kháng thể đơn dòng gắn huỳnh quang.
- Tìm IgM bằng ELISA để chẩn đoán lậu ngoài đường sinh dục.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Lậu cầu không tạo nên miễn dịch bảo vệ sau khi khỏi bệnh. Chủ yếu phát hiện bệnh và điều trị triệt để, cải thiện hoàn cảnh xã hội. Đối với trẻ sơ sinh để phòng ngừa viêm kết mạc do lậu cầu, sau khi trẻ lọt lòng nhỏ một giọt nitrat bạc 1%.

4.2. Điều trị

Hiện nay, đã xuất hiện những chủng lậu cầu đề kháng với penicillin G, do đó cần phải làm kháng sinh đồ để lựa chọn kháng sinh thích hợp cho việc điều trị bệnh. Tuy nhiên trong thực tế, penicillin G vẫn là kháng sinh thường dùng và nhiều trường hợp cho kết quả tốt. Ngoài ra kháng sinh như ampicillin, oxacillin, spectinomycin, cefoxitin, rifamycin cũng dùng điều trị tốt bệnh lậu. Cần điều trị triệt để để tránh chuyển sang lậu mãn tính. Đối với lậu mãn tính, chẩn đoán khó và điều trị phức tạp, tốn kém.

V. ESCHERICHIA COLI

Escherichia coli (*E.coli*) là những vi khuẩn ký sinh, bình thường có ở ruột, nhưng đồng thời cũng là tác nhân gây bệnh khi chúng xâm nhập vào các cơ quan khác như đường niệu, đường máu..., và có một số chủng *E. coli* có khả năng gây bệnh ỉa chảy như ETEC, EPEC, EIEC...

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

E.coli là trực khuẩn gram âm, di động do có lông quanh thân, một số chủng *E.coli* có vỏ polysaccharide, không sinh nha bào.

1.2. Tính chất nuôi cấy

E.coli là vi khuẩn hiếu khí hoặc kỵ khí không bắt buộc, phát triển dễ dàng trên các môi trường nuôi cấy thông thường, một số có thể phát triển được ở môi trường tổng hợp đơn giản. Nhiệt độ thích hợp 37⁰C, pH thích hợp là 7 - 7,2.

1.3. Tính chất sinh vật hóa học

E.coli lên men nhiều loại đường sinh axit và sinh hơi như: Glucose, lactose, ramnose; indol dương tính, đồ methyl dương tính, VP âm tính, citrat âm tính, urease âm tính, H₂S âm tính.

1.4. Kháng nguyên của *E.coli*

E.coli có rất nhiều type huyết thanh mà công thức dựa vào sự xác định kháng nguyên thân O, kháng nguyên vỏ K và kháng nguyên lông H.

Kháng nguyên O : Có khoảng 150 yếu tố khác nhau về mặt huyết thanh.

Kháng nguyên K : Được chia ra thành loại L, A hoặc B tùy theo sức đề kháng đối với nhiệt. Có chừng 100 kháng nguyên K khác nhau.

Kháng nguyên H : Đã xác định được khoảng 50 yếu tố H.

2. Khả năng gây bệnh cho người

E.coli là thành phần vi khuẩn hiếu khí chủ yếu ở ruột của người bình thường. Sự có mặt của *E.coli* ở ngoại cảnh và trong thức ăn chứng tỏ có sự nhiễm bẩn do phân. Tuy thế vai trò gây bệnh của nó đã được nói tới từ lâu. *E.coli* có thể gây nhiễm khuẩn ở nhiều cơ quan trong cơ thể người.

2.1. Bệnh tiêu chảy do *E.coli*

Các *E.coli* gây bệnh tiêu chảy ở người gồm có:

2.1.1. Enterotoxigenic *E.coli* (ETEC)

Là loại *E.coli* sinh độc tố ruột. ETEC là một nguyên nhân quan trọng gây tiêu chảy nặng giống triệu chứng do *Vibrio cholerae* O1 gây ra ở người. Bệnh tiêu chảy do ETEC xảy ra chủ yếu ở các xứ nhiệt đới và có thể gặp ở các lứa tuổi khác nhau, nhưng đặc biệt ở trẻ nhỏ thường thấy bệnh cảnh lâm sàng nặng dễ dẫn tới tình trạng kiệt nước và rối loạn điện giải. ETEC còn là một nguyên nhân thường gây tiêu chảy cho khách du lịch từ các nước phát triển sang các nước đang phát triển.

Cơ chế gây bệnh: ETEC vào ruột sẽ gắn vào niêm mạc ruột nhờ các yếu tố bám dính, đồng thời sản sinh ra độc tố ruột tác động lên tế bào niêm mạc ruột gây xuất tiết ra một số lượng lớn một chất dịch đẳng trương với huyết tương. Bệnh nhân nôn, tiêu chảy liên tục, phần lớn có đau nhức bắp cơ, đau bụng và sốt nhẹ.

Có hai loại độc tố ruột đã được nghiên cứu kỹ về tính chất sinh lý, sinh hóa và tính truyền bằng plasmid đó là :

Độc tố ruột LT (Heat - labile)

Độc tố ruột ST (Heat - stable)

Những chủng ETEC có thể sinh ra một hoặc hai loại độc tố ruột tùy thuộc vào plasmid mà chúng mang.

LT loại độc tố ruột bị hủy bởi nhiệt, là một protein gồm 2 tiểu phần A (Active) và B (Binding) có chức năng riêng biệt. Tiểu phần A có hai tiểu đơn vị A₁ và A₂, tiểu phần B có 5 tiểu đơn vị B₁, B₂, B₃, B₄ và B₅. Các tiểu đơn vị B có chức năng gắn với thụ thể ganglioside GM1 ở bề mặt tế bào biểu mô ruột và chuẩn bị mở đường cho tiểu phần A mà chủ yếu là A₁ xâm nhập vào bên trong tế bào. Tiểu đơn vị A tác động tới vị trí đích ở mặt trong màng bào tương nơi điều hòa enzyme adenylate cyclase. Adenylate cyclase bị hoạt hóa và làm tăng hàm lượng adenosine monophosphate vòng (AMP vòng). Hiện tượng này dẫn tới sự tăng thấm của các điện giải và nước qua màng ruột, gây tiêu chảy cấp và kiệt nước, rối loạn điện giải.

ST, loại độc tố ruột kháng nhiệt, là một phân tử có trọng lượng thấp nhất và không có tính kháng nguyên. Thụ thể dành cho ST khác với thụ thể LT. Sau khi đã gắn với thụ thể, ST sẽ hoạt hóa guanylate cyclase trong tế bào niêm mạc ruột. Hiện tượng này dẫn tới sự tăng guanosine monophosphate vòng (GMP vòng) và do đó xảy ra tình trạng tăng tiết dịch ở ruột.

2.1.2. Enteropathogenic *E.coli* (EPEC)

EPEC hiện nay được biết gồm một số type huyết thanh thường gây bệnh tiêu chảy cấp (bệnh viêm dạ dày - ruột) ở trẻ em lứa tuổi nhỏ (trẻ dưới một tuổi), có thể gây thành dịch. Các vụ dịch do EPEC thường hay gặp trong bệnh viện, cơ chế gây bệnh của EPEC chưa được biết rõ. Các EPEC phân lập từ các vụ dịch thường là thuộc các type huyết thanh:

O ₂₆ : B ₆	O ₁₁₁ : B ₄	O ₁₂₆ : B ₁₆
O ₅₅ : B ₅	O ₁₁₉ : B ₄	O ₁₂₇ : B ₁₈

O₈₆ : B₇

O₁₂₅ : B₁₅

O₁₂₈ : B₁₂

2.1.3. Enteroinvasive *E.coli* (EIEC)

Là loại *E.coli* gây bệnh bằng cơ chế xâm nhập tế bào biểu mô niêm mạc ruột, gây tiêu chảy ở người lớn và trẻ em với những triệu chứng bệnh lý giống *Shigella*: nghĩa là đau bụng quặn, mót rặn, đi tiêu nhiều lần, phân có nhiều mũi nhầy và máu.

Người ta đã chứng minh được rằng khả năng xâm nhập tổ chức ruột của EIEC được chi phối bởi plasmid. EIEC có thể không lên men lactose, không di động và giống *Shigella* về nhiều mặt kể cả cấu trúc kháng nguyên. Do vậy những vụ dịch tiêu chảy do EIEC gây nên dễ bị lẫn lộn với tiêu chảy do *Shigella*.

2.1.4. Enteroadherent *E.coli* (EAEC)

Là loại *E.coli* bám dính đường ruột gây bệnh do bám vào niêm mạc và làm tổn thương chức năng ruột.

2.1.5. Enterohemorrhagic *E.coli* (EHEC)

EHEC là một trong những tác nhân gây tiêu chảy có thể dẫn tới viêm đại tràng xuất huyết và hội chứng tan máu - ure huyết. EHEC là những chủng *E.coli* có khả năng sản xuất một độc tố gây độc tế bào Vero (Verocytotoxin), gọi là VT.

2.2. Các nhiễm khuẩn khác do *E.coli*

E.coli có thể gây nên nhiễm khuẩn đường tiết niệu: sự ứ đọng nước tiểu do sỏi, thai nghén... tạo điều kiện thuận lợi cho bệnh nhiễm khuẩn đường tiết niệu dễ xảy ra. Mặt khác, khi thông niệu đạo, người ta có thể gây ra nhiễm khuẩn ngược dòng.

E.coli có thể gây ra nhiễm khuẩn đường sinh dục, nhiễm khuẩn gan mật, viêm màng não ở trẻ còn bú, nhiễm khuẩn huyết...

3. Chẩn đoán vi sinh vật

Chủ yếu là chẩn đoán trực tiếp phân lập vi khuẩn từ bệnh phẩm.

Trong bệnh tiêu chảy do *E.coli* thì cấy phân để phân lập vi khuẩn. Giữa các nhóm *E.coli* không thể phân biệt được bằng các thử nghiệm sinh vật hóa học. Đối với EPEC thì xác định type huyết thanh bằng các kháng huyết thanh mẫu. Đối với ETEC thường được xác định bằng các thử nghiệm tìm khả năng sinh độc tố ruột thông thường nhất là tìm độc tố ruột bằng thử nghiệm ELISA. Đối với EIEC cần xác định tính xâm nhập, có thể dùng thử nghiệm Sereny để xác định. Đối với EHEC tìm khả năng sinh verocytotoxin.

Trong nhiễm khuẩn đường tiết niệu thì lấy nước tiểu giữa dòng của bệnh nhân để nuôi cấy. Chỉ nuôi cấy khi nhuộm soi kính hiển vi cận nước tiểu thấy nhiều bạch cầu đa nhân cùng với vi khuẩn. Cần phải định lượng vi khuẩn trong 1 ml nước tiểu để có thể khẳng định vai trò gây bệnh của vi khuẩn phân lập được ở nước tiểu.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

Hiện nay chưa có vaccine đặc hiệu. Chủ yếu là phòng bệnh chung mà chủ yếu là tôn trọng các nội quy về vệ sinh.

Qua nhiều công trình nghiên cứu cho thấy một số lớn các chủng *E.coli* gây bệnh đề kháng các kháng sinh và hiện tượng một chủng vi khuẩn *E.coli* đề kháng với nhiều loại kháng sinh cũng khá phổ biến. Do vậy nên dựa vào kết quả của kháng sinh đồ để lựa chọn kháng sinh thích hợp trong chữa bệnh.

VI. Shigella

Shigella là tác nhân gây ra bệnh lý trực khuẩn ở người.

1. Đặc điểm sinh vật học

Shigella là trực khuẩn Gram âm tính, không có lông, vì vậy không có khả năng di động, không có vỏ không sinh nhà bào.

Shigella lên men glucose không sinh hơi, lên men manitol (trừ *Shigella dysenteriae* không lên men manitol), hầu hết *Shigella* không lên men lactose, chỉ có *Shigella sonnei*

lên men lactose nhưng chậm. Không sinh H₂S, Urease âm tính, phản ứng Indol thay đổi, phản ứng đỏ metyl dương tính, phản ứng VP âm tính, phản ứng citrat âm tính
Shigella có kháng nguyên thân O, không có kháng nguyên H. Căn cứ vào kháng nguyên O và tính chất sinh hóa, người ta chia *Shigella* ra làm 4 nhóm:

1.1. Nhóm A (*Shigella dysenteriae*)

Không lên men manitol, có 10 type huyết thanh được ký hiệu bằng các chữ số Ả Rập từ 1 - 10. Các type huyết thanh trong nhóm không có quan hệ về kháng nguyên với nhau và cũng không có quan hệ kháng nguyên với các nhóm khác. Type 1 (*Sh. dysenteriae* 1) hay còn gọi là trực khuẩn Shiga là type có ngoại độc tố.

1.2. Nhóm B (*Shigella flexneri*)

Lên men manitol, có 6 type huyết thanh. Các type này có 1 kháng nguyên nhóm chung và mỗi một type huyết thanh lại có 1 kháng nguyên đặc hiệu type.

1.3. Nhóm C (*Shigella boydii*)

Lên men manitol, có 15 type huyết thanh, mỗi type có kháng nguyên đặc hiệu type.

1.4. Nhóm D (*Shigella sonnei*)

Lên men manitol, lên men lactose chậm, chỉ có 1 type huyết thanh.

2. Khả năng gây bệnh cho người

Shigella gây bệnh lý trực khuẩn ở người, đây là một bệnh truyền nhiễm có thể gây thành các vụ dịch địa phương. Thương tổn đặc hiệu khu trú ở ruột già, trên lâm sàng biểu hiện bằng hội chứng lý với các triệu chứng: đau bụng quặn, đi ngoài nhiều lần, phân có nhiều mũi nhầy và thường có máu.

Shigella gây bệnh bằng cơ chế xâm nhập vào tế bào biểu mô của niêm mạc ruột và nhân lên với số lượng lớn trong tổ chức ruột.

Các *Shigella* đều có nội độc tố. Riêng trực khuẩn Shiga còn có thêm ngoại độc tố bản chất là protein.

Nội độc tố *Shigella* cấu tạo như kháng nguyên thân, có độc tính mạnh nhưng tính kháng nguyên yếu. Tác dụng chính của nội độc tố là gây phản ứng tại ruột.

Ngoại độc tố của trực khuẩn Shiga không giống như độc tố ruột của *Vibrio cholerae* O1 và ETEC, hoạt tính sinh học chủ yếu của ngoại độc tố trực khuẩn Shiga là tác dụng độc đối với tế bào.

Ở Việt Nam, *Shigella* gây bệnh lý trực khuẩn thường gặp nhất là nhóm B (*Shigella flexneri*) và nhóm A (*Shigella dysenteriae*).

Dịch tễ học: Bệnh lây theo đường tiêu hóa, do ăn uống phải các thức ăn, nước uống bị nhiễm khuẩn. Ruồi là vật chủ trung gian truyền bệnh.

Người lành mang vi khuẩn và người bệnh đóng vai trò quan trọng gây dịch. Dịch thường xảy ra vào mùa hè.

Miễn dịch: Người ta cho rằng kháng thể dịch thể không có hiệu lực vì thương tổn của bệnh ở trên bề mặt của ống tiêu hóa. Ngược lại các miễn dịch tại chỗ ở ruột có thể có một vai trò quan trọng trước hết là các IgA tiết có trong đường ruột và các đại thực bào được hoạt hóa.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

Cấy phân là phương pháp chẩn đoán tốt nhất. Bệnh phẩm cần được lấy sớm trước khi sử dụng kháng sinh, lấy chỗ phân có biểu hiện bệnh lý (có máu có nhầy) và phải chuyển đến phòng xét nghiệm vi trùng nhanh chóng. Nuôi cấy phân lập vi khuẩn trên các môi trường thích hợp: môi trường không có chất ức chế (thạch lactose) và môi trường có chất ức chế (DCA, SS hoặc Istrati). Xác định vi khuẩn dựa vào các tính chất sinh vật hóa học và làm phản ứng ngưng kết với kháng huyết thanh mẫu của *Shigella*.

Trong bệnh lý trực khuẩn, cấy máu không tìm được vi khuẩn.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1. Phòng bệnh

Chủ yếu là cách ly bệnh nhân, khử trùng phân và nước thải, phát hiện và điều trị người lành mang vi khuẩn, áp dụng các biện pháp vệ sinh và kiểm tra dịch tể đối với nguồn nước, thức ăn... Hiện nay vẫn chưa có vaccine phòng bệnh có hiệu lực như mong muốn... Đang thử nghiệm dùng vaccine sống giảm độc lực đường uống nhằm tạo nên miễn dịch tại chỗ ở ruột. Vaccine sống này chỉ có khả năng bảo vệ đặc hiệu đối với type.

4.2. Chữa bệnh

Dùng kháng sinh để tiêu diệt vi khuẩn, việc chọn kháng sinh thích hợp dựa vào kết quả kháng sinh đồ. Việc sử dụng kháng sinh bừa bãi, thiếu thận trọng sẽ có nguy cơ làm tăng nhanh các chủng có sức đề kháng đối với kháng sinh và tăng nguy cơ bị loạn khuẩn với tất cả các hậu quả nghiêm trọng của nó.

VII. SALMONELLA

Hiện nay có tới 2000 type huyết thanh *Salmonella* khác nhau. Chúng gây bệnh cho người hoặc động vật hoặc cả hai. Các bệnh do *Salmonella* gây ra ở người có thể chia thành 2 nhóm: thương hàn và không phải thương hàn.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Salmonella là trực khuẩn gram âm. Hầu hết các *Salmonella* đều có lông xung quanh thân (trừ *Salmonella gallinarum* và *Salmonella pullorum*), vì vậy có khả năng di động, không sinh nha bào.

1.2. Tính chất sinh vật hóa học

Salmonella lên men glucose có sinh hơi (trừ *Salmonella typhi* lên men glucose không sinh hơi) không lên men lactose, indol âm tính, đỏ methyl dương tính, VP âm tính, citrat thay đổi, urease âm tính, H₂S dương tính (trừ *Salmonella paratyphi* A: H₂S âm tính)...

1.3. Cấu trúc kháng nguyên

1.3.1. Kháng nguyên O

Mỗi *Salmonella* có thể có một hoặc nhiều yếu tố kháng nguyên. Hiện nay người ta biết có 67 yếu tố kháng nguyên O. Việc xác định các yếu tố kháng nguyên O là hết sức quan trọng để định nhóm và định type.

1.3.2. Kháng nguyên H

Chỉ có ở những *Salmonella* có lông. Kháng nguyên H của *Salmonella* có thể tồn tại dưới 2 pha: pha 1 được ghi bằng chữ viết thường a, b, c, d... và pha 2 được ghi bằng các chữ số Ả rập 1, 2,...

1.3.3. Kháng nguyên Vi

Là kháng nguyên bề mặt bao bên ngoài vách tế bào vi khuẩn, dưới dạng một màng mỏng không nhìn thấy được ở kính hiển vi thường. Kháng nguyên Vi chỉ có ở 2 type huyết thanh *Salmonella typhi* và *S. paratyphi* C.

Người ta dựa vào sự khác nhau về cấu trúc kháng nguyên để xếp loại *Salmonella*. Một số type huyết thanh *Salmonella* chủ yếu gây bệnh cho người bao gồm :

Salmonella typhi : Chỉ gây bệnh cho người. Ở nước ta bệnh thương hàn chủ yếu do *S. typhi* gây ra.

Salmonella paratyphi A : Chỉ gây bệnh thương hàn cho người và cũng hay gặp ở nước ta sau *S. typhi*.

Salmonella paratyphi B : Gây bệnh thương hàn chủ yếu cho người, đôi khi ở cả súc vật. Bệnh thường gặp ở các nước châu Âu.

Salmonella paratyphi C : Gây bệnh thương hàn, viêm dạ dày ruột và nhiễm khuẩn huyết. Bệnh thường gặp ở các nước Đông Nam Á.

Salmonella typhimurium và *Salmonella enteritidis* : Gây bệnh cho người và gia súc, gặp trên toàn thế giới. Chúng là nguyên nhân gây nhiễm trùng, nhiễm độc thức ăn do ăn phải thức ăn nhiễm *Salmonella*.

Salmonella cholerae suis : Loại này hay gây nhiễm khuẩn huyết.

2. Khả năng gây bệnh cho người

2.1. Bệnh thương hàn

Ở nước ta, bệnh thương hàn chủ yếu do *S. typhi*, sau đó đến *S. paratyphi* A, còn *S. paratyphi* B và *S. paratyphi* C thì ít gặp. Bệnh lây từ người này sang người khác, qua thức ăn, nước uống bị nhiễm khuẩn. Sau khi khỏi bệnh về mặt lâm sàng, khoảng 5% bệnh nhân trở thành người lành mang vi khuẩn kéo dài hàng tháng hoặc hàng năm. Ở họ, ổ chứa *Salmonella* là đường mật và vi khuẩn vẫn được tiếp tục đào thải theo phân ra ngoài cảnh. Người lành mang vi khuẩn là nguồn lan truyền bệnh quan trọng.

Sinh bệnh học: Trục khuẩn thương hàn vào cơ thể qua đường tiêu hóa đến ruột non thì chui qua niêm mạc ruột rồi vào các hạch mạc treo ruột. Ở đó chúng nhân lên và một phần vi khuẩn bị dung giải, giải phóng ra nội độc tố. Nội độc tố kích thích thần kinh giao cảm ở bụng, gây thương tổn mảng Peyer, xuất huyết tiêu hóa, có thể gây thủng ruột. Ngoài ra, nội độc tố theo máu lên kích thích trung tâm thần kinh thực vật ở não thất ba, gây ra trạng thái sốt kéo dài, li bì, và gây ra biến chứng trụy tim mạch... Từ các hạch mạc treo ruột vi khuẩn lan tràn vào máu gây nên nhiễm khuẩn huyết và lan đi khắp cơ thể, rồi vi khuẩn vào mật và từ đó quay trở lại ruột. Vi khuẩn theo phân ra ngoài cảnh.

2.2. Các bệnh khác

Các bệnh không phải thương hàn do *Salmonella* gây ra thường là một nhiễm trùng giới hạn ở ống tiêu hóa trong các trường hợp nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn mà *Salmonella typhimurium*... là tác nhân hay gặp nhất, sau đó là *Salmonella enteritidis*... Nhiễm trùng nhiễm độc do *Salmonella* có thời gian nung bệnh từ 10 đến 48 giờ. Bệnh biểu hiện có sốt, nôn, tiêu chảy. Bệnh khỏi sau 2 - 5 ngày, không có biến chứng.

Ngoài ra, *Salmonella* có thể gây nên các tổn thương ở ngoài đường tiêu hóa như viêm màng não, thể nhiễm trùng huyết đơn thuần, nhiễm trùng phổi...

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

Phân lập vi khuẩn từ các bệnh phẩm như máu (cấy máu), phân (cấy phân) và các bệnh phẩm khác.

3.1.1. Cấy máu

Lấy 5ml đến 10ml máu tĩnh mạch bệnh nhân lúc sốt cao cấy vào bình canh thang có mật bò, ủ ấm 37⁰C, sau 24 đến 48 giờ nếu vi khuẩn mọc, cần phải kiểm tra hình thể, tính chất bất màu khi nhuộm Gram, kiểm tra tính chất sinh vật hóa học, xác định công thức kháng nguyên với các kháng huyết thanh *Salmonella* mẫu.

Đối với bệnh thương hàn, nếu bệnh nhân chưa sử dụng kháng sinh thì giá trị của phương pháp cấy máu cao. Nếu cấy máu vào :

Tuần lễ đầu của bệnh thì tỷ lệ dương tính đạt 90%

Tuần lễ thứ hai của bệnh, dương tính đạt 70% - 80%

Tuần lễ thứ ba, tỷ lệ dương tính đạt 40 - 60%

Nếu bệnh tái phát, cấy máu sẽ tìm thấy vi khuẩn thường xuyên trong nhiều ngày.

3.1.2. Cấy phân

Thường dương tính từ tuần thứ 2 trở đi. Nuôi cấy phân lập vi khuẩn ở môi trường tăng sinh và môi trường có chất ức chế (môi trường SS, DCA, Istrati, Endo...). Xác định vi khuẩn dựa vào tính chất sinh vật hóa học và làm phản ứng ngưng kết với kháng huyết thanh mẫu.

Khi nghi ngờ một trường hợp mắc bệnh thương hàn phải đồng thời xét nghiệm cấy máu, cấy phân và làm huyết thanh chẩn đoán.

Cấy phân là biện pháp duy nhất để chẩn đoán vi sinh vật trong trường hợp ngộ độc thức ăn nghi do *Salmonella* và trong việc xác định người lành mang mầm bệnh.

3.1.3. Cấy các bệnh phẩm khác

Vi khuẩn thương hàn còn có thể phân lập bằng cách cấy tủy xương, nước tiểu, dịch đào ban, dịch mật của bệnh nhân.

3.2. Chẩn đoán huyết thanh

Sau khi nhiễm *Salmonella* từ 7 đến 10 ngày, trong máu bệnh nhân xuất hiện kháng thể O của *Salmonella*, sau ngày thứ 12 đến ngày thứ 14 xuất hiện kháng thể H. Kháng thể O, tồn tại trong máu trung bình 3 tháng, kháng thể H tồn tại 1 đến 2 năm.

Lấy huyết thanh các bệnh nhân tìm kháng thể ngưng kết của *Salmonella* bằng phản ứng ngưng kết Widal.

Trong bệnh thương hàn, chẩn đoán huyết thanh (Widal) từ tuần lễ thứ hai, làm 2 lần cách nhau một tuần lễ để tìm động lực kháng thể.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1. Phòng bệnh

Thực hiện các biện pháp vệ sinh về phân, nước, rác, tích cực diệt ruồi. Phải ăn chín, uống sôi, rửa tay trước khi ăn... Quản lý chặt chẽ bệnh nhân. Phát hiện người lành mang mầm bệnh để điều trị triệt để.

Tiêm vaccine T.A.B là loại vaccine chết. Một số nước dùng vaccine thương hàn sống giảm độc lực và vaccine chiết từ kháng nguyên Vi của *Salmonella*.

4.2. Chữa bệnh

Diệt vi khuẩn *Salmonella* bằng kháng sinh. Những thuốc kháng sinh thường dùng là chloramphenicol, ampicillin với liều lượng thích hợp để tránh biến chứng truy tim mạch vì thuốc diệt vi khuẩn làm giải phóng ra quá nhiều nội độc tố. Tuy nhiên ngày nay cũng đã xuất hiện những chủng *Salmonella* đề kháng với các kháng sinh trên, vì vậy cần làm kháng sinh đồ để chọn kháng sinh thích hợp.

VIII. TRỤC KHUẨN MŨ XANH (*Pseudomonas aeruginosa*)

Pseudomonas aeruginosa thường tìm thấy trong đất, trong nước hoặc trên cơ thể người và động vật. Trục khuẩn mũ xanh là tác nhân chính của nhiễm trùng bệnh viện và các nhiễm trùng cơ hội.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Trục khuẩn Gram âm, kích thước thay đổi thông thường nhỏ và mảnh, 1,5 - 3 μm , thường họp thành đôi và chuỗi ngắn, rất di động, có lông ở một đầu, hiếm khi tạo vỏ và không tạo nha bào.

1.2. Nuôi cấy

Vi khuẩn hiếu khí, mọc dễ dàng trên các môi trường nuôi cấy thông thường như thạch dinh dưỡng, thạch máu, canh thang. Nhiệt độ thích hợp 30 - 37 $^{\circ}\text{C}$, nhưng có thể phát triển được ở 41 $^{\circ}\text{C}$. pH thích hợp là 7,2-7,5. Khuẩn lạc thường lớn, trong, bờ đều hoặc không đều, có thể có ánh kim loại, màu xám nhạt trên nền môi trường màu hơi xanh, mùi thơm. Cũng có thể gặp loại khuẩn lạc xù xì hoặc nhầy.

Tính chất đặc trưng của trục khuẩn mũ xanh là sinh sắc tố và chất thơm. Trên môi trường nuôi cấy có pepton, vi khuẩn có thể tiết ra các loại sắc tố sau :

-Pyocyanin: là loại sắc tố phenazin có màu xanh lơ, tan trong nước và chlorofoc, khuếch tán ra môi trường nuôi cấy làm cho môi trường và khuẩn lạc có màu xanh. Sắc tố này

sinh ra thuận lợi trong môi trường tiếp xúc nhiều với không khí. Chỉ có trực khuẩn mũ xanh sinh sắc tố pyocyanin.

-Pyoverdin: là loại sắc tố huỳnh quang, phát màu xanh khi chiếu tia cực tím có bước sóng 400 nm, tan trong nước nhưng không tan trong chlorofoc. Ngoài trực khuẩn mũ xanh còn có một số loài *Pseudomonas* khác tạo thành sắc tố này.

-Pyorubrin: sắc tố màu hồng nhạt, chỉ 1% số chủng trực khuẩn mũ xanh sinh ra sắc tố này.

-Pyomelanin: sắc tố màu nâu đen, chỉ 1-2% số chủng trực khuẩn mũ xanh sinh sắc tố này. Có khoảng 5-10% số chủng trực khuẩn mũ xanh không sinh sắc tố.

1.3. Tính chất sinh hoá

Trực khuẩn mũ xanh có oxydase dương tính(+), làm lỏng gelatin, khử NO_3 thành N_2 . Sử dụng carbohydrat theo lối oxy hoá có sinh axit như glucose, mannitol, glycerol, arabinose...Lactose âm tính (-), Citrat simmon dương tính(+), ADH dương tính(+); Urease âm tính(-), indol âm tính(-), H_2S âm tính(-).

1.4. Kháng nguyên

Vi khuẩn có kháng nguyên lông H không bền với nhiệt và kháng nguyên O chịu nhiệt. Dựa vào kháng nguyên O, tới nay người ta chia trực khuẩn mũ xanh làm 16 typ huyết thanh. Cũng có thể định typ phage nhưng thường định typ bacterioxin (pyocin) trong các vụ dịch.

Cũng như các trực khuẩn đường ruột, kháng nguyên O của trực khuẩn mũ xanh mang nội độc tố bản chất glucit-lipit- protein. Nhưng trong cơ chế sinh bệnh quan trọng hơn là ngoại độc tố. Trong 3 loại ngoại độc tố do vi khuẩn tạo thành ngoại độc tố A được xem như là nhân tố chủ yếu về độc lực, nó không bền với nhiệt, giết chết chuột nhắt, chuột lớn và cản trở sự tổng hợp protein tương tự như độc tố bạch hầu.

2. Khả năng gây bệnh

Trực khuẩn mũ xanh là loại vi khuẩn gây bệnh có điều kiện. Vì vậy hiếm gặp nhiễm trùng *Pseudomonas aeruginosa* ở người bình thường trừ nhiễm trùng thứ phát như viêm tai ngoài mạn. Nhiễm trùng thường xảy ra ở những người mà cơ chế bảo vệ bị tổn thương như sử dụng corticoid hoặc kháng sinh dài ngày, bỏng nặng hoặc tiêm tĩnh mạch ma túy... Vị trí nhiễm trùng thông thường là đường tiểu và vết thương hở (nhất là vết bỏng). Tại chỗ xâm nhập chúng gây viêm có mũ (mũ có màu xanh), ở cơ thể suy giảm sức đề kháng chúng có thể xâm nhập vào sâu hơn trong cơ thể và gây viêm các phủ tạng như các nhiễm trùng nang mũ và những áp xe ở những phần khác nhau ở cơ thể người. Những trường hợp viêm màng trong tim, viêm phổi, viêm màng não tuy hiếm nhưng cũng xảy ra hoặc gây bệnh toàn thân (như nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn ở trẻ mới đẻ hoặc đẻ non thường bệnh rất trầm trọng). Nhiễm khuẩn máu thường gây chết xảy ra ở người suy nhược.

Những năm gần đây nhiễm trùng trực khuẩn mũ xanh trở nên quan trọng do :điều trị và phòng ngừa những nhiễm trùng khác bằng những kháng sinh mà nó đề kháng, sử dụng các thuốc corticoid, thuốc chống chuyển hoá và thuốc giảm miễn dịch đã làm cho giảm sút sức đề kháng của cơ thể, sử dụng các dụng cụ thăm khám như ống thông và các dụng cụ khác để thăm dò chưa được khử khuẩn tốt, sử dụng ngày càng rộng rãi máu và các sản phẩm của máu mà ta không thể khử khuẩn được trong khi các chất này có thể bị nhiễm *Pseudomonas*. Trực khuẩn mũ xanh là một tác nhân nhiễm trùng bệnh viện đáng lưu ý: nhiễm trùng sau mổ và bỏng nặng. Nhiễm trùng trực khuẩn mũ xanh trong những trường hợp đó có thể gây chết. Tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng máu có thể vượt quá 80%.

3. Sinh lý bệnh học

Một số tác giả đã chứng minh rằng trực khuẩn mũ xanh gây bệnh được là do:

- Một độc tố tạo thành từ một hỗn hợp chất độc gồm: dung huyết tố, protease, lexitinase.

- Kháng nguyên nhầy ở xung quanh vi khuẩn gồm một ADN gắn với glucit- lipit - prôtein của kháng nguyên O (nội độc tố) của vi khuẩn. Kháng nguyên đóng vai trò quan trọng trong độc lực của vi khuẩn (có thể so sánh với vai trò của nội độc tố).

4. Chẩn đoán

Bệnh phẩm là mũ của các vết thương bị bội nhiễm, chất dịch phế quản, nước tiểu, dịch màng phổi... Trong chẩn đoán dịch tễ học: dịch chuyển, dịch rửa vết thương, dụng cụ ngoại khoa... là mẫu nghiệm.

Mẫu nghiệm được cấy lên môi trường thông thường như thạch dinh dưỡng hoặc môi trường có chất ức chế như môi trường Cetrimide. Ủ ở 37 °C trong khí trường thường.

Chọn khuẩn lạc dẹt, lớn, bờ không đều, bề mặt có ánh kim loại, tạo sắc tố hòa tan nhuộm xanh khuẩn lạc và nhuộm xanh môi trường xung quanh khuẩn lạc. Xác định vi khuẩn dựa vào trực khuẩn Gram (-), không sinh nha bào, oxidase (+), chuyển hoá đường theo kiểu oxy hoá, đặc biệt khuẩn lạc có mùi thơm và sinh sắc tố nhuộm màu môi trường xung quanh khuẩn lạc. Đối với các chủng không sinh sắc tố cần cấy vào các môi trường tăng sinh sắc tố như: King A (tăng sinh pyocyanin) và King B (tăng sinh pyoverdins). Người ta có thể sử dụng những kỹ thuật khác nhau để xác định được nguồn gốc của các chủng trực khuẩn mũ xanh trong các nhiễm trùng bệnh viện.

5. Phòng ngừa và điều trị

Nhiễm trùng do *Pseudomonas aeruginosa* khó điều trị vì đề kháng với nhiều kháng sinh. Những chủng thường gặp cho thấy vi khuẩn thường kháng với 3 kháng sinh hoặc hơn. Trong điều trị phải làm kháng sinh đồ. Hiện nay thường sử dụng tobramycin, amikacin, carbenicillin, cefaperazon, ceftazidim. Gần đây miễn dịch liệu pháp hoạt động và thụ động được sử dụng ở bệnh nhân bỏng với kết quả khá tốt. Nhiễm trùng tại chỗ có thể rửa với 1% axit axetic hoặc bôi thuốc mỡ Colistin hoặc Polymycin B.

IX. HELICOBACTER PYLORI

Từ năm 1900 đến năm 1980, thỉnh thoảng người ta ghi nhận có sự hiện diện của một vi khuẩn hình xoắn ở niêm mạc dạ dày. Nhưng những phát hiện đó không được quan tâm đúng mức, bởi vì cho đến cuối thế kỷ 20 này, hầu như người ta vẫn quan niệm rằng dạ dày là môi trường không có vi khuẩn do độ pH acid của nó. Mãi đến năm 1979, Warren đưa ra giả thuyết chính vi khuẩn đó là căn nguyên gây ra viêm, loét dạ dày - tá tràng. Năm 1981, Marshall bắt đầu tìm ra phương pháp phân lập vi khuẩn này, đến năm 1982 ông đã nuôi cấy thành công và thấy vi khuẩn này giống như *Campylobacter jejuni*, năm 1983 ông chính thức công bố vi khuẩn này trên tạp chí Lancet (Paris) với tên là *Campylobacter pyloridis*, về sau được gọi là *Campylobacter pylori*. Năm 1989, Goodwin nghiên cứu về cấu trúc tế bào vi khuẩn này và thấy chúng khác hẳn các *Campylobacter* khác nên đã đề nghị xếp các *Campylobacter* này thành một giống mới, giống *Helicobacter* và từ đó *Campylobacter pylori* được gọi là *Helicobacter pylori*.

1. Đặc điểm sinh vật học

Là những vi khuẩn nhỏ, lúc mới phân lập từ mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày thì có hình cong, hoặc hình chữ S, đứng thành đám. Nếu cấy chuyển nhiều lần thì có hình que. Vi khuẩn Gram âm, rất di động nhờ có 2-6 lông ở một đầu. Vi khuẩn không sinh nha bào.

Vi khuẩn đòi hỏi điều kiện vi hiếu khí. Yêu cầu dinh dưỡng cao, môi trường nuôi cấy cần có máu động vật hoặc huyết thanh. Vi khuẩn mọc chậm, trên môi trường thạch máu Colombia hoặc thạch máu tryptose sau 3 ngày ủ ở 37°C, có thể thấy khuẩn lạc nhỏ, không màu, có đỉnh nhọn.

Vi khuẩn không lên men các loại đường, có oxydase và catalase, urease dương tính mạnh. Urease dương tính mạnh là tính chất dùng để phân biệt *H. pylori* với các vi khuẩn có hình cong khác như *Campylobacter*...

2. Miễn dịch

2.1. Đáp ứng miễn dịch tại chỗ

Tại nơi *H. pylori* xâm nhập, xuất hiện hiện tượng tập trung một số lượng lớn các bạch cầu trung tính và các tế bào lympho. Các tế bào lympho và bạch cầu giải phóng ra các interleukin và các gốc tự do oxy hoá, nhưng phản ứng viêm tại chỗ này không có khả năng loại bỏ *H. pylori*.

2.2. Đáp ứng miễn dịch dịch thể

Khi nghiên cứu tìm kháng thể trong máu những bệnh nhân loét dạ dày - tá tràng có mặt *H. pylori*, người ta đã phát hiện thấy có sự gia tăng kháng thể IgG, IgA và đặc biệt là IgM. Các kháng thể này giảm một cách có ý nghĩa sau khi tiệt trừ hết *H. pylori*. Vấn đề này đã được ứng dụng trong chẩn đoán huyết thanh học và giám sát kết quả điều trị.

3. Khả năng gây bệnh ở người

3.1. Khả năng gây bệnh

Từ khi Marshall phân lập thành công vi khuẩn này, nhiều công trình nghiên cứu về vai trò gây bệnh của *H. pylori* đã được thực hiện. Người ta cũng đã tiến hành nghiên cứu trên người tình nguyện, đây là những người không có hội chứng viêm, loét dạ dày; họ được uống *H. pylori*. Sau một thời gian, họ bị viêm dạ dày; sau đó người ta lại dùng các biện pháp tiêu diệt *H. pylori* thì những người này lại hết viêm dạ dày. Gần đây, nhiều tác giả nhận xét rằng, hầu như các trường hợp viêm loét dạ dày - tá tràng đều liên quan đến nhiễm trùng *H. pylori*; đặc biệt trong thể viêm teo, một thể rất dễ dẫn đến ung thư dạ dày mà lại thấy luôn luôn có mặt vi khuẩn này.

3.2. Cơ chế gây bệnh

H. pylori rất di động, xâm nhập qua lớp chất nhầy và xâm lấn biểu mô dạ dày, đặc biệt là khoảng gian bào. Vi khuẩn sản sinh urease rất mạnh, enzyme này có hoạt tính phân giải urê thành amoniac. Urê là sản phẩm chuyển hoá của các mô tế bào, chúng vào máu một phần và được đào thải ra ngoài qua thận. Một lượng urê từ máu qua lớp niêm mạc dạ dày vào dịch dạ dày. Amoniac có phản ứng kiềm làm tăng tạm thời pH tại chỗ đến khoảng 6,5 và giúp cho vi khuẩn sống sót được trong môi trường rất axit của dạ dày. Ngoài ra amoniac còn gây độc trực tiếp đối với tế bào niêm mạc dạ dày. *H. pylori* còn làm giảm chất nhầy bảo vệ thành dạ dày cho nên axit dịch vị tác động trực tiếp lên thành dạ dày. Sự phối hợp nhiều yếu tố trên gây viêm, loét dạ dày. Trên những bệnh nhân bị viêm loét dạ dày - tá tràng có thể phân lập được *H. pylori* từ 80%-90% trường hợp.

3.3. Dịch tễ học

Tình trạng kinh tế của xã hội có ảnh hưởng lớn đến hiện tượng nhiễm *H. pylori*. Ngay ở Mỹ, tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở người da đen cũng cao hơn người da trắng, bởi vì liên quan đến đời sống tinh thần, vật chất và vệ sinh môi trường.

Nguồn truyền nhiễm là người, có thể gặp ở khí nhưng không đáng kể. Đường lây chủ yếu là người truyền sang người. Phương thức lây truyền là đường phân - miệng và đường miệng - miệng, trong đó đường phân - miệng đóng vai trò chủ yếu.

4. Chẩn đoán vi sinh vật

4.1. Chẩn đoán trực tiếp

Phân lập vi khuẩn từ bệnh phẩm, bệnh phẩm thông thường nhất là mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày khi nội soi, hoặc có thể là dịch dạ dày. Nuôi cấy lên các môi trường thích hợp như thạch máu Colombia, ở 37°C ở điều kiện vi hiếu khí, sau 3 ngày thấy khuẩn lạc nghi ngờ thì trích biệt rồi nhuộm Gram (cần thay thế đỏ Safranin bằng đỏ Fuchsin để màu đỏ

được rõ hơn do vi khuẩn nhỏ), thử nghiệm các tính chất sinh vật hóa học để xác định vi khuẩn.

4.2. Chẩn đoán nhanh bằng test ureaza

Cho mẫu sinh thiết vào môi trường Ure-christensen, nếu trong mẫu nghiệm có *H.pylori* thì chúng sẽ phân hủy ure thành amonium và carbon dioxide làm cho pH môi trường trở nên kiềm và đổi màu của chỉ thị màu đỏ phenol từ màu hồng sang đỏ cánh sen.

4.3. Thử nghiệm đo hàm lượng carbon đồng vị phóng xạ C¹³ trong hơi thở

Theo nguyên lý là CO₂ được tạo thành sau phản ứng phân hủy ure sẽ theo máu rồi tới phổi và thải ra ngoài theo hơi thở. Đưa vào cơ thể bệnh nhân ure gắn C¹³, đo hàm lượng C¹³ thải ra theo hơi thở để xác định có hay không nhiễm *H.pylori*.

4.4. Tìm kháng thể kháng *H.pylori*

Tìm kháng thể kháng *H.pylori* trong huyết thanh, trong nước bọt hoặc trong dịch dạ dày bằng thử nghiệm ELISA. Thường dùng trong điều tra dịch tễ học nhiễm *H.pylori*.

4.5. Kỹ thuật khuếch đại gen (PCR)

Kỹ thuật PCR có thể phát hiện được đoạn gen đặc hiệu của *H.pylori* ở cả mảnh sinh thiết dạ dày, dịch dạ dày, nước bọt và phân của bệnh nhân.

5. Phòng bệnh và điều trị

5.1. Phòng bệnh

- Phòng bệnh chung: bệnh dạ dày-tá tràng phụ thuộc rất nhiều vào các điều kiện kinh tế - xã hội. Việc nâng cao đời sống cho nhân dân là rất cần thiết, trong đó vệ sinh môi trường cũng đóng vai trò quan trọng, vì bệnh lây chủ yếu qua đường phân miệng.

- Phòng bệnh đặc hiệu: phòng bệnh có hiệu quả và lý tưởng nhất là dùng vaccine. Hiện nay, một loại vaccine phòng bệnh viêm loét dạ dày-tá tràng đang được các nhà nghiên cứu trên thế giới quan tâm và thực nghiệm, hy vọng trong tương lai gần sẽ có vaccine để phòng bệnh này.

5.2. Điều trị

Hiện nay, trong điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng, ngoài sử dụng thuốc kháng tiết, người ta còn dùng kháng sinh để tiêu diệt căn nguyên vi khuẩn *H. pylori*, thường dùng hai loại kháng sinh phối hợp như Metronidazol hoặc Tinidazol với Amoxicilline hoặc Clarithromycin thì hiệu quả tác dụng tốt hơn là dùng một loại.

X. XOẮN KHUẨN GIANG MAI (*TREPONEMA PALLIDUM*)

Các xoắn khuẩn có dạng hình xoắn, có khả năng di động, các xoắn khuẩn có nhiều nơi trong tự nhiên, nhiều loại ký sinh trên cơ thể người và động vật. Một số xoắn khuẩn gây bệnh cho người, chúng ta sẽ lần lượt khảo sát 3 loại xoắn khuẩn

- Các Treponema
- Các Leptospira
- Các Borrelia

Họ vi khuẩn *Treponema* bao gồm nhiều loài, có thể chia làm 2 loại.

- Loại không gây bệnh: Loại này chiếm số đông, chúng sống nhiều nơi khác nhau trong cơ thể như ở đường sinh dục có *T.genitale*; ở hốc miệng có *T.macrodentium*.

- Loại gây bệnh: gồm loài *T. carateum* gây bệnh pinta, loài *T.pallidum* với dưới loài *T. pallidum subspecies pallidum* gây bệnh giang mai hoa liễu thường gặp ở người, và thường được gọi tắt là *T. pallidum*.

1. Đặc tính sinh vật học

1.1. Đặc tính hình thái:

Vi khuẩn giang mai có dạng hình xoắn mảnh dài 8-20 μm, rộng 0,1-0,2 μm vi khuẩn có từ 8 đến 14 vòng xoắn đều, mỗi vòng xoắn cách nhau khoảng 1 μm. Vi khuẩn không có vỏ, không tạo nha bào, chúng có lông ở 2 đầu nhưng không di động bằng lông mà bằng sự uốn khúc các vòng lượn và quay quanh trục của nó.

Vi khuẩn giang mai có thể bắt màu thuốc nhuộm Giemsa, nhưng vi khuẩn bắt màu tốt nhất là phương pháp nhuộm thẩm bạc, nên đây là phương pháp thông dụng dùng để nhuộm xoắn khuẩn, xoắn khuẩn giang mai bắt màu nâu đen trên nền màu nâu nhạt.

Treponema pallidum cho đến hiện nay vẫn chưa nuôi cấy được trên môi trường nhân tạo, cách giữ chủng duy nhất hiện nay là tiêm truyền nhiều lần qua tinh hoàn thỏ.

1.2. Tính chất đề kháng

Xoắn khuẩn giang mai đề kháng rất kém, ra khỏi cơ thể động vật vi khuẩn chết nhanh chóng. Các chất sát khuẩn thông thường như iốt, thủy ngân, xà phòng dễ dàng giết chết vi khuẩn, ở nhiệt độ 42°C vi khuẩn bị giết chết trong khoảng 30 phút, trong huyết thanh cất giữ ở nhiệt độ 4°C vi khuẩn sống được 1 ngày, ở âm 70°C vi khuẩn tồn tại được nhiều năm. Vi khuẩn nhạy cảm với các thuốc kháng sinh như penicillin, tetracyclin.

1.3. Tính chất kháng nguyên

Cấu trúc kháng nguyên của vi khuẩn giang mai ít được biết, thân vi khuẩn chứa phức hợp protien, lipid và polysaccharide. Ở những bệnh nhân mắc bệnh giang mai trong huyết thanh có chứa một loại kháng thể có thể cho phản ứng với hợp chất lipit chiết xuất từ tim bê gọi là cardiolipin, đây là cơ sở cho phản ứng huyết thanh học cổ điển xác định bệnh giang mai.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Vi khuẩn được lây truyền chủ yếu qua tiếp xúc sinh dục giữa người lành và người bệnh bị giang mai, khả năng lây truyền cao nhất lúc bệnh nhân bị giang mai ở giai đoạn I. Các đường lây truyền khác gồm niêm mạc mắt, niêm mạc miệng hoặc qua da bị xây sát. Ở phụ nữ có thai bị bệnh giang mai vi khuẩn có thể qua rau thai và gây giang mai bẩm sinh, mặt khác đứa trẻ của các bà mẹ này cũng có thể bị nhiễm trùng khi sinh, lúc trẻ đi qua đường sinh dục bà mẹ. Vi khuẩn giang mai cũng có thể được truyền qua đường truyền máu.

2.2. Đặc điểm sinh bệnh và bệnh lý

2.2.1. Giang mai mắc phải

Vi khuẩn giang mai xâm nhập nhanh qua niêm mạc toàn vẹn hoặc đã bị xây sát. Sau vài giờ vi khuẩn có ở hệ thống bạch huyết và vào máu. Thời gian thế hệ của vi khuẩn giang mai là 30-32 giờ. Thời gian ủ bệnh tỷ lệ với số lượng vi khuẩn đưa vào. Nói chung nồng độ vi khuẩn phải đạt 10^7 vi khuẩn/ 1 gam tổ chức trước khi xuất hiện tổn thương lâm sàng. Thực nghiệm cho thấy chích trong da số lượng vi khuẩn 10^6 có thể gây nên tổn thương bệnh lý sau 72 giờ, khi chích liều thấp thời gian dài hơn.

Trong nhiễm trùng tự nhiên ở người thời gian ủ bệnh trung bình 21 ngày. Bệnh diễn biến qua 3 thời kỳ.

- Giang mai giai đoạn I: giai đoạn này kéo dài 2 đến 6 tuần lễ, biểu hiện bởi tổn thương tiên phát thường ở bộ phận sinh dục là săng giang mai. Vi khuẩn giang mai có nhiều ở tổn thương nên khả năng lây nhiễm cao.

- Giang mai giai đoạn II: từ 2 tháng đến 1 năm biểu hiện chính trong giai đoạn này là ban đỏ trên da và các tổn thương cơ quan nội tạng phát triển.

- Giang mai giai đoạn III: tổn thương đã hình thành ở các cơ quan nội tạng như tim, mạch máu, xương, tổ chức thần kinh dưới dạng gôm giang mai. Tổn thương ở hệ thống thần kinh trung ương gây liệt và tàn phế.

2.2.2. Giang mai bẩm sinh

Ở phụ nữ có thai bị bệnh giang mai vi khuẩn có thể qua rau thai và gây bệnh cho thai nhi, đứa bé có thể chết khi còn trong bụng mẹ hoặc có thể sống đến khi sinh. Ở những đứa trẻ này trong cơ thể đã có các tổn thương giang mai ở cơ quan làm cho đứa trẻ có thể bị tàn phế.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Có nhiều phương pháp chẩn đoán phòng thí nghiệm tùy theo giai đoạn của bệnh. Hai phương pháp chẩn đoán phòng thí nghiệm chính thường dùng.

3.1. Phương pháp chẩn đoán trực tiếp

Phương pháp này chỉ áp dụng với giang mai giai đoạn I khi có nhiều vi khuẩn ở tổn thương sảng giang mai. Bệnh phẩm là chất tiết dịch từ tổn thương và phát hiện được sự hiện diện của vi khuẩn bằng các kỹ thuật sau.

- Khảo sát vi khuẩn trên kính hiển vi nền đen.
- Nhuộm nhuộm thẩm bạc
- Nhuộm kháng thể huỳnh quang trực tiếp.
- Xác định DNA của xoắn khuẩn giang mai bằng kỹ thuật PCR

3.2. Phương pháp chẩn đoán gián tiếp

Bằng dùng các thử nghiệm huyết thanh học có hai loại phản ứng huyết thanh học được dùng. Loại phản ứng huyết thanh với kháng nguyên không đặc hiệu và loại phản ứng huyết thanh với kháng nguyên giang mai đặc hiệu.

3.2.1. Phản ứng huyết thanh với kháng nguyên giang mai không đặc hiệu

Trong loại phản ứng này kháng nguyên dùng là hợp chất lipid từ tim bê (cardiolipin). Có các loại phản ứng.

- Phản ứng lên bông như phản ứng VDRL, RPR. Đây là các phản ứng dễ thực hiện, cho kết quả nhanh và thường dùng hiện nay ở các phòng thí nghiệm
- Phản ứng ELISA (VISUWELL) kháng nguyên dùng là kháng nguyên trong phản ứng lên bông. Đây là kỹ thuật chẩn đoán mới cho kết quả tin cậy.
- Phản ứng cố định bổ thể được dùng trước đây, hiện nay không còn dùng.

Phản ứng lên bông và phản ứng cố định bổ thể có khi cho những kết quả dương tính giả trong một số trường hợp như bệnh sốt rét, bệnh thận hư nhiễm mỡ, bệnh lupus ban đỏ, phụ nữ có thai.

3.2.2. Phản ứng huyết thanh với kháng nguyên giang mai đặc hiệu

Các phản ứng được dùng gồm.

- Phản ứng hấp thụ kháng thể huỳnh quang giang mai (Fluorescent treponema antibody-Absorption: FTA-Abs) phản ứng này dương tính rất sớm trong bệnh giang mai và vẫn còn dương tính kéo dài ngay sau khi bệnh đã được điều trị hiệu quả.
- Phản ứng kháng thể ngưng kết hồng cầu giang mai (TPHA).
- Phản ứng ELISA xác định IgM: kháng thể kháng IgM (anti-IgM) được gắn lên các giếng, kháng thể này sẽ bắt IgM có trong huyết thanh của bệnh nhân, tiếp theo kháng nguyên giang mai thuần khiết sẽ xác định IgM đặc hiệu, phức hợp này sẽ được xác định khi cho kháng thể đơn dòng gắn enzyme. Phản ứng rất hữu ích để chẩn đoán giang mai bẩm sinh ở trẻ em.
- Phản ứng bất động xoắn khuẩn giang mai (*Treponema pallidum* Immobilization: TPI). Huyết thanh bệnh nhân chứa kháng thể có thể làm bất động kháng thể giang mai. Phản ứng này cần dùng vi khuẩn giang mai sống nên không dùng trong chẩn đoán ở phòng thí nghiệm.

Các phản ứng huyết thanh với kháng nguyên đặc hiệu chính xác, nhưng đòi hỏi trang thiết bị đắt tiền nên khó áp dụng rộng rãi. Các phản ứng đặc hiệu dương tính sớm ngay trong thời gian cuối giang mai giai đoạn I nên đây là loại phản ứng có thể dùng để chẩn đoán sớm bệnh giang mai. Tuy nhiên do độ nhạy cao các phản ứng này ít được dùng để theo dõi đáp ứng với điều trị. Sau khi điều trị có hiệu quả chuẩn độ kháng thể trong phản ứng VDRL giảm nhanh: giảm 4 lần sau 3 tháng và giảm 8 lần sau sáu tháng nên phản ứng này thường được dùng để theo dõi đáp ứng với điều trị.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Chủ yếu dùng các biện pháp chung như bài trừ mại dâm, giáo dục phòng bệnh STD, vệ sinh trong hoạt động sinh lý tình dục..

4.2. Điều trị

Kháng sinh penicillin hiện nay vẫn còn là thuốc chọn lọc để điều trị bệnh giang mai, các thuốc kháng sinh như tetracyclin, erythromycin có thể dùng cho các trường hợp dị ứng với penicillin hoặc cho trẻ em.

II. XOẮN KHUẨN GÂY SỐT VÀNG DA XUẤT HUYẾT (LEPTOSPIRA)

Leptospira gồm nhiều chủng khác nhau có thể chia làm 2 loại

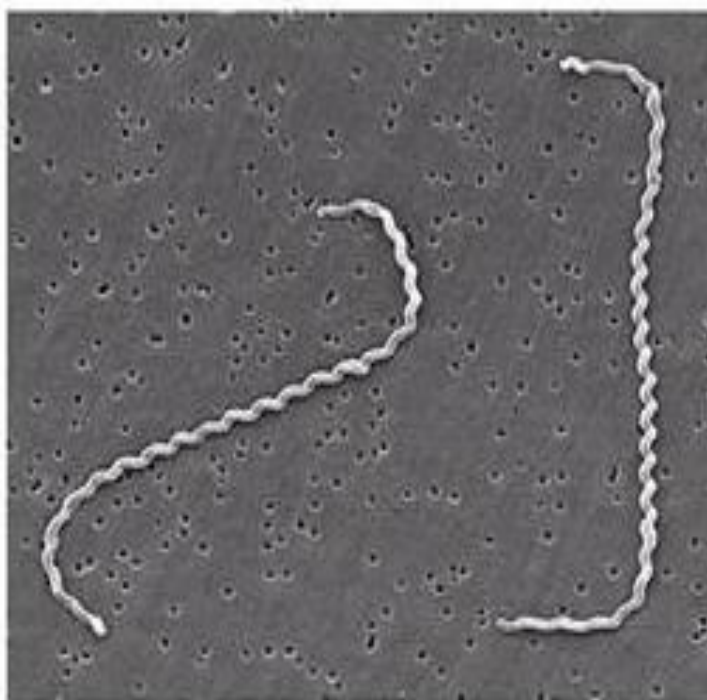
- Loại không gây bệnh chiếm đa số, chúng sống khắp nơi trong tự nhiên.
- Loại gây bệnh sống ký sinh ở động vật và gây bệnh cho động vật đó.

Ở Việt Nam bệnh do *Leptospira* thường xảy ra ở nhiều nơi, nhiều địa phương có ổ dịch lưu hành.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Đặc điểm về hình thái

Leptospira là một loại xoắn khuẩn nhỏ dài 4-20 μm , rộng 0,1-0,2 μm đầu uốn cong như hình chiếc móc câu, dưới kính hiển vi nền đen các vòng xoắn đều và sát nhau. Vi khuẩn bắt màu tốt với phương pháp nhuộm thẩm bạc vi khuẩn bắt màu nâu đen.



Hình 1. hình thể vi khuẩn *L. ictero hemorrhagie*

1.2. Tính chất nuôi cấy

Leptospira có thể phát triển trên môi trường nuôi cấy nhân tạo. Vi khuẩn phát triển ở nhiệt độ thích hợp 28-30°C. pH hơi kiềm 7.2 - 7.5. Môi trường nuôi cấy xoắn khuẩn *Leptospira* cần phải có huyết thanh thỏ tươi như môi trường Terskich, môi trường Korthof. Trong các môi trường này xoắn khuẩn *Leptospira* mọc chậm khoảng 1 tuần, làm môi trường đục nhẹ. Ngoài ra vi khuẩn có thể phát triển trong phân gà.

1.3. Tính chất đề kháng

Leptospira đề kháng kém, vi khuẩn có thể sống lâu trong nước có pH kiềm nhẹ ở nhiệt độ > 22°C. *Leptospira* bị giết chết khi đun ở 50°C trong 10 phút nhưng chịu được lạnh, trong

bệnh phẩm tạng phủ của chuột giữ ở tủ lạnh vi khuẩn này có thể sống đến 25 ngày. Ở pH axit vi khuẩn bị giết chết nhanh chóng, các hóa chất có tác dụng bề mặt như xà phòng và hóa chất phenol giết chết vi khuẩn dễ dàng.

Leptospira nhạy cảm với nhiều kháng sinh như penicillin, tetracyclin, chloramphenicol.

1.4. Tính chất kháng nguyên:

Cấu trúc kháng nguyên của *Leptospira* rất khác nhau tùy theo môi chủng. Vi khuẩn này có kháng nguyên thân, bản chất hóa học là polysaccharide, gồm 2 yếu tố đặc hiệu cho loài có tính chất cố định bộ thể, và yếu tố đặc hiệu nhóm có tính chất ngưng kết.

Hiện nay ở Việt Nam chọn 12 chủng *Leptospira* dùng trong chẩn đoán huyết thanh học gồm *L. australis*; *L. autumnalis*; *L. bataviae*; *L. canicola*; *L. soi*; *L. grippotyphosa*; *L. hebdomadis*; *L. ictero-hemorrhagiae*; *L. mitis*; *L. pomona*; *L. saxkoebing*; *L. sejroe*.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Vi khuẩn *Leptospira* gây bệnh thường ký sinh ở cơ thể động vật, thường nhất là chuột, vi khuẩn này gây nên nhiễm trùng thể ẩn ở chuột và chúng được đào thải ra môi trường bên ngoài qua nước tiểu của chuột gây nhiễm bẩn nguồn nước, vùng đất ẩm, các hồ nước tù đọng, vũng nước ở các hầm mỏ. Trong điều kiện thuận lợi pH kiềm và nhiệt độ trên 22°C vi khuẩn sống khá lâu ở những nơi này.

Vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể qua những chỗ da bị xây xát, qua niêm mạc, hoặc da lành nhưng ngâm lâu trong nước. Do vậy bệnh thường gặp ở những người làm ruộng, thợ hầm mỏ, thợ rừng hoặc những người tắm hoặc lội ở các hầm nước bị nhiễm bẩn vi khuẩn *Leptospira*.

Bệnh hiếm khi được truyền qua vết cắn của chuột. Bệnh xảy ra ở cả 2 giới, gặp ở mọi lứa tuổi, không có mùa rõ rệt..

2.2. Bệnh lý ở người

Thời gian ủ bệnh 2 - 26 ngày, bệnh đặc trưng bởi hội chứng nhiễm khuẩn nặng đồng thời các biểu hiện của tổn thương nhiều hệ thống cơ quan.

- Hội chứng màng não
- Hội chứng tổn thương gan và thận
- Hội chứng xuất huyết

Bệnh thường kéo dài 9 - 12 ngày. Các trường hợp nặng tử vong do tổn thương nặng ở nhiều cơ quan và suy thận. Tuy nhiên sự hồi phục thường hoàn toàn, không để lại di chứng ở các cơ quan, thời gian hồi phục kéo dài 1 - 2 tháng.

2.3. Bệnh ở động vật

Động vật nhạy cảm là chuột, sau khi tiêm vào màng bụng chuột xoắn khuẩn gây bệnh, bệnh khởi phát với sốt vàng da và xuất huyết ở nhiều tạng phủ. Chuột chết mổ tử thi chuột tìm được nhiều xoắn khuẩn ở gan chuột.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

Lấy bệnh phẩm là máu hoặc nước tiểu bệnh nhân trong tuần lễ đầu. Soi tươi vi khuẩn dưới kính hiển vi nền đen, hoặc nhuộm xoắn khuẩn bằng nhuộm Fontana -Tribondeau. Bệnh phẩm được nuôi cấy vào môi trường Terskich hoặc Korthoff. Khảo sát vi khuẩn phát triển trong các môi trường này.

Tiêm truyền vào chuột lang là kỹ thuật phân lập tin cậy, khảo sát bệnh ở chuột, tìm xoắn khuẩn *Leptospira* ở các tạng phủ chuột.

Tìm acid nucleic của các *Leptospira* có thể thực hiện bằng thử nghiệm lai DNA hoặc PCR.

3.2. Chẩn đoán huyết thanh học

Có nhiều phản ứng huyết thanh học khác nhau, thông dụng và đặc hiệu cao là phản ứng ngưng kết Martin- Pettit, còn gọi là phản ứng ngưng kết tan. Trộn huyết thanh bệnh nhân với hỗn dịch có vi khuẩn *Leptospira*, nếu huyết thanh bệnh nhân có kháng thể tương ứng, các vi khuẩn sẽ ngưng kết sau đó vi khuẩn bị ly giải.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

4.1.1. Biện pháp chung

Trang bị phương tiện bảo hộ lao động cho người tiếp xúc với nguồn lây, diệt chuột.

4.1.2. Biện pháp đặc hiệu: dùng vaccine phòng bệnh được dùng ở một số nước.

4.2. Điều trị

- Nhiều kháng sinh có hiệu quả tốt với *Leptospira* như penicillin, tetracyclin, chloramphenicol

- Biện pháp điều trị hỗ trợ

XI. TRỰC KHUẨN BẠCH HẦU (*Corynebacterium diphtheriae*)

Năm 1826, Klebs đã quan sát và mô tả trực khuẩn bạch hầu, một năm sau 1884 Loeffler phân lập được vi khuẩn này, sau đó Roux và Yersin tìm ra ngoại độc tố (1888). Roux chế huyết thanh kháng độc tố để chữa bệnh (1894) và Ramon chế giải độc tố bạch hầu để phòng bệnh (1924). Vi khuẩn bạch hầu thuộc họ *Corynebacteriaceae*. Họ này gồm các giống *Conrynebacterium*, *Listeria*, *Erysipelothrix*, phần lớn không gây bệnh, ký sinh ở đất, súc vật và người, một số ít gây bệnh cho người.

I. ĐẶC ĐIỂM SINH VẬT HỌC

1. Hình thể

Vi khuẩn bạch hầu có kích thước 0,5 - 1 x 2 - 8 μ m, dạng hình que thẳng hoặc hơi cong, hai đầu tròn và thường phình ra to hơn thân làm cho vi khuẩn có dạng hình chùy. Vi khuẩn có thể xếp thành hàng rào hay thành chữ cái H, V, X, Y... Vi khuẩn không di động, không có vỏ, không sinh nha bào. Trực khuẩn bạch hầu bắt màu Gram dương nhưng khi tẩy màu kéo dài dễ mất màu tím. Khi nhuộm vi khuẩn bằng các phương pháp như Albert hoặc Neisser thì sẽ thấy có các hạt di nhiễm sắc (hạt volutin) những hạt này bắt màu đen khác với màu của thân vi khuẩn.

2. Tính chất nuôi cấy

Vi khuẩn bạch hầu là vi khuẩn hiếu khí. Mọc được ở môi trường nuôi cấy thông thường, nhưng mọc tốt và nhanh ở môi trường có máu và huyết thanh. Nhiệt độ thích hợp là 37°C, pH thích hợp 7,6 - 8.

- Ở môi trường huyết thanh đông Loeffler, môi trường trứng, vi khuẩn mọc nhanh, 10-18 giờ sau đã tạo thành những khuẩn lạc nhỏ, tròn lồi, bờ đều, màu xám nhạt.

- Ở môi trường có Tellurit kali 0,3% như môi trường Mac-Leod, môi trường Schroer, vi khuẩn bạch hầu mọc thành những khuẩn lạc đen hoặc xám đen tùy theo typ.

- Ở môi trường thạch máu: vi khuẩn mọc tạo thành khuẩn lạc bờ đều, tâm cao, màu trắng đục và có vòng tan máu xung quanh khuẩn lạc tùy theo typ. Dựa vào khả năng tan máu, người ta phân biệt 3 typ: gravis, mitis và intermedius

- Ở canh thang vi khuẩn làm đục nhẹ, tạo nên những hạt dính vào thành ống và xuất hiện màng trên mặt môi trường.

3. Tính chất sinh hóa

Lên men và không sinh hơi các loại đường: glucose, galactose, không lên men đường saccharose và lactose.

Để phân biệt các typ vi khuẩn bạch hầu thật và các trực khuẩn giả bạch hầu (*Corynebacterium hoffmani*, *Corynebacterium xerosis*), người ta dựa vào bảng các tính chất sinh vật hoá học dưới đây:

Bảng các tính chất sinh vật hoá học cơ bản

Vi khuẩn	Glucose	Saccarose	Lên men tinh bột	Tan máu
<i>Corynebacterium diphtheriae gravis</i>	+	-	+	-
<i>Corynebacterium diphtheriae mitis</i>	+	-	-	+
<i>Corynebacterium diphtheriae intermedius</i>	+	-	-	-
<i>Corynebacterium hoffmani</i>	-	-	-	-
<i>Corynebacterium xerosis</i>	+	+	+	-

4. Sức đề kháng

Vi khuẩn nhạy cảm với nhiệt, ở nhiệt độ 56°C chết trong vòng 5 phút. Ở trong giả mạc và khi dính vào đồ chơi, áo quần, vi khuẩn tồn tại khá lâu ở nhiệt độ bình thường. Trong điều kiện khô và lạnh vi khuẩn bạch hầu có sức đề kháng cao hơn các vi khuẩn không nha bào khác. Các chất sát khuẩn thông thường giết chết nhanh vi khuẩn sau 1 phút.

5. Khả năng sinh độc tố

Trực khuẩn bạch hầu tạo ngoại độc tố lúc ở trạng thái sinh dung giải với phage β . Sự hiện diện của prophage đã mang lại cho vi khuẩn gen có khả năng tổng hợp nên độc tố. Sự tạo thành độc tố của chúng còn phụ thuộc vào một số yếu tố khác như nồng độ Fe^{++} trong môi trường, áp suất thẩm thấu, nồng độ axit amin, nguồn N_2 và C thích hợp.

Bản chất ngoại độc tố bạch hầu là protein không bền với nhiệt, là 1 độc tố mạnh, 1mg độc tố có thể giết chết 1.000 con chuột lang nặng 250g sau 96 giờ. Nếu cho tác dụng với formol 0,3-0,4 % ở nhiệt độ 40°C sau 1 tháng thì độc tố bạch hầu biến thành giải độc tố được sử dụng để làm vaccine phòng bệnh bạch hầu.

6. Cấu trúc kháng nguyên

- Kháng nguyên độc tố: Độc tố phân lập từ tất cả các chủng vi khuẩn bạch hầu cho thấy sự tương đồng về miễn dịch nghĩa là tạo thành 1 typ độc tố sinh kháng duy nhất, điều này đảm bảo sự thành công của vaccine trong phòng bệnh.

- Kháng nguyên của vi khuẩn: Những khảo sát cho thấy kháng nguyên polysaccharide ở bề mặt vi khuẩn ở cả 3 typ *gravis*, *mitis*, *intermedius* không khác nhau trong khi ở các trực khuẩn giả bạch hầu không có kháng nguyên này.

II. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH CHO NGƯỜI

Trực khuẩn bạch hầu là nguyên nhân gây bệnh bạch hầu ở người, thường gặp nhất là ở trẻ em, ở lứa tuổi từ 2 - 7 tuổi. Bệnh có ở khắp nơi trên thế giới, xảy ra quanh năm nhưng gặp nhiều về mùa lạnh, bệnh chủ yếu lây trực tiếp qua đường hô hấp khi bệnh nhi nói, ho hoặc hắt hơi. Ngoài ra có thể lây gián tiếp qua đồ chơi, áo quần của bệnh nhi.

Bệnh bạch hầu là bệnh nhiễm trùng, nhiễm độc cấp tính, có thể gây thành dịch và tỷ lệ tử vong còn tương đối cao. Bệnh có 2 biểu hiện chính là: gây màng giả ở họng cùng với nổi hạch ở cổ và nhiễm độc toàn thân.

III. CƠ CHẾ GÂY BỆNH

Vi khuẩn bạch hầu vào đường hô hấp, cư trú ở niêm mạc hầu, họng, phát triển ở đường hô hấp trên và tiết ra ngoại độc tố. Một mặt vi khuẩn và độc tố kích thích gây loét tại chỗ tạo thành màng giả màu trắng xám, dính chặt vào niêm mạc, bóc ra làm chảy máu và cho vào nước không tan. Màng giả thường xuất hiện trước tiên ở họng rồi lan tràn lên đường mũi hoặc xuống khí quản. Bạch hầu thanh quản đặc biệt nghiêm trọng vì gây khó thở. Mặt khác ngoại độc tố theo đường máu đến tác động vào hệ thống thần kinh gây nên các

hiện tượng như liệt vòm miệng, cơ mắt, tứ chi và thương tổn tại tuyến thượng thận, độc tố bạch hầu còn tác động lên tim gây rối loạn nhịp, suy tim...

Ngoài ra cũng có bạch hầu ở da hoặc ở các vết thương, ở đây màng giả cũng được tạo thành, tuy nhiên sự phân tán độc tố thường nhẹ, không gây những triệu chứng đáng kể.

IV. MIỄN DỊCH

Độc lực của vi khuẩn bạch hầu phụ thuộc vào 1 typ độc tố duy nhất nên miễn dịch thu hoạch sau chứng bệnh cơ bản là kháng độc tố. Trẻ sơ sinh thu hoạch miễn dịch tạm thời nhờ kháng độc tố của mẹ đi qua nhau thai, tính miễn dịch thụ động này chỉ kéo dài trong ít tháng. Phần lớn trẻ em, đặc biệt từ 1 đến 7 tuổi rất nhạy cảm với vi khuẩn bạch hầu. Trong quá trình lớn lên cơ thể sẽ tự gây được miễn dịch chủ động, do trẻ bị bệnh hoặc bị nhiễm trùng nhẹ, do sống gần người lành mang vi khuẩn. Hiện nay ở nước ta, trẻ càng lớn thì khả năng mắc bệnh giảm dần và người lớn hầu như không mắc bệnh bạch hầu.

Để đánh giá tình trạng miễn dịch với độc tố của vi khuẩn bạch hầu người ta dùng phản ứng Shick: tiêm nội bì ở mặt trước cánh tay 0,1ml độc tố bạch hầu. Phản ứng dương tính thì sau 24 - 48 giờ chỗ tiêm nổi lên 1 quần đờ, cộm cứng với đường kính 1 - 2cm, đáp ứng viêm tại chỗ đạt cực đại trong vòng 5 ngày sau đó nhạt dần. Điều này chứng tỏ độc tố không bị kháng độc tố trung hòa, cơ thể có khả năng thụ cảm với vi khuẩn bạch hầu. Phản ứng âm tính thì chỗ tiêm không có phản ứng nghĩa là độc tố đã bị trung hòa bởi kháng độc tố. Tuy nhiên cần phải tiêm đồng thời vào tay đối chứng 1 lượng độc tố tương tự nhưng đã chưng ở 60°C trong 15 phút để phá hủy tác dụng của độc tố, bên đối chứng sẽ không có phản ứng hoặc nếu có thì mất rất nhanh trong khi phản ứng Shick dương tính thực sự thì đáp ứng viêm kéo dài trong nhiều ngày.

V. CHẨN ĐOÁN

Phương pháp duy nhất là phân lập vi khuẩn. Bệnh phẩm là màng giả hoặc chất ngoáy họng ở chỗ có tổn thương.

1. Khảo sát trực tiếp bệnh phẩm:

Làm tiêu bản nhuộm Gram, nhuộm Albert để phát hiện vi khuẩn. Nếu thấy hình thể vi khuẩn điển hình thì cho kết quả sơ bộ để lâm sàng có hướng điều trị kịp thời.

2. Nuôi cấy, phân lập, định danh:

Cấy bệnh phẩm vào các môi trường thích hợp như môi trường trứng, môi trường có Tellurit để ở nhiệt độ 37°C trong 18 - 24 giờ, rồi chọn khuẩn lạc điển hình để khảo sát tính chất về hình thể, sinh hóa và xác định độc tố của vi khuẩn bạch hầu bằng 1 trong các phương pháp sau:

2.1. Phản ứng trung hòa trong da thỏ

Cạo lông ở sườn thỏ dùng bút chì chia các ô vuông nhỏ. Tiêm nội bì 0,2ml canh khuẩn bạch hầu thử nghiệm 48 giờ vào 1 ô (đồng thời tiêm nội bì 0,2ml canh khuẩn bạch hầu độc làm chứng vào ô bên cạnh), 5 - 7 giờ sau tiêm vào tĩnh mạch 1.000 đơn vị kháng độc tố bạch hầu. Ngay sau đó tiêm nội bì vào 1 ô khác 0,2ml canh khuẩn thử nghiệm. Đọc kết quả sau 48 - 72 giờ. Nếu vi khuẩn thử nghiệm sinh ra độc tố thì ở ô tiêm lần đầu xuất hiện nốt hoại tử 5 - 10 mm, bao quanh là một vùng ban đỏ 10 - 15mm giống như ô làm chứng, còn ở ô tiêm lần 2 thì chỉ có một nốt hồng 10 - 15mm.

2.2. Phản ứng Elek

Đặt 1 giải giấy thấm có chứa kháng độc tố bạch hầu vào giữa đáy của đĩa thạch có chứa 20% huyết thanh ngựa hoặc bê. Vi khuẩn thử nghiệm được cấy thẳng góc với miếng giấy. Kháng độc tố khuếch tán ra môi trường gặp độc tố của vi khuẩn sẽ tạo thành đường kết tủa trắng ở trong thạch cũng giống như chủng bạch hầu độc lực làm chứng.

2.3. Phản ứng đồng ngưng kết

Nuôi cấy vi khuẩn bạch hầu thử nghiệm trên môi trường trứng ở 37°C qua đêm rồi cho vào môi trường 1ml dung dịch đệm phosphat (PBS) (pH: 7,2) vô trùng để trong 1 giờ,

sau đó lấy PBS ra ly tâm, tách nước nổi để xác định ngoại độc tố bạch hầu bằng cách dùng 1 lam kính chia ra làm 3 ô:

- Ô 1: Trộn nước nổi bạch hầu thử nghiệm với tụ cầu đã gắn SAD (Serum Anti Diphtherie).

- Ô 2: Gồm tụ cầu gắn huyết thanh thử với nước nổi bạch hầu.

- Ô 3: Gồm tụ cầu gắn SAD với dung dịch đệm PBS.

Ô 2, ô 3 là 2 ô chứng âm. Lắc nhẹ lam kính 1 phút và đọc kết quả sau 15 - 30 phút. Phản ứng dương tính khi ở ô thử nghiệm (ô 1) có các hạt ngưng kết có thể quan sát được bằng mắt thường hoặc bằng kính lúp, còn ở 2 ô chứng không có hạt ngưng kết.

VI. PHÒNG BỆNH VÀ ĐIỀU TRỊ.

1. Phòng bệnh

Bệnh bạch hầu lây chủ yếu qua đường hô hấp do vậy cần cách ly triệt để và điều trị cho người bệnh và người lành mang mầm bệnh. Biện pháp phòng bệnh tốt nhất hiện nay là tiêm vắc xin giải độc tố bạch hầu có hệ thống cho trẻ em dưới 1 tuổi để gây miễn dịch cơ bản. Tiêm nhắc lại sau 1 năm và 5 năm để củng cố miễn dịch. Hiện nay ở nước ta đang dùng vắc xin hỗn hợp DTC (Diphtherie-Tetanie-Cough).

2. Điều trị

Trên nguyên tắc chung là:

- Trung hòa độc tố bạch hầu bằng cách tiêm kháng độc tố bạch hầu (SAD) kịp thời.

- Diệt vi khuẩn bạch hầu bằng các kháng sinh như penicillin, erythromycin...

- Giải quyết tình trạng ngạt thở ở bệnh nhân bằng cách cho thở oxy hoặc mở khí quản.

XII. CÁC CLOSTRIDIA GÂY BỆNH

Vi khuẩn giống *Clostridium* là các trực khuẩn gram (+), kỵ khí, sinh nha bào. Vi khuẩn này có trong đất, trong đường tiêu hóa của người và động vật, phần lớn trong chúng là các vi khuẩn sống hoại sinh, phân hủy các chất hữu cơ trong đất một số *Clostridia* gây bệnh gồm

Clostridium tetani gây bệnh uốn ván

Các Clostridia gây bệnh hoại thư

Clostridium botulinum gây bệnh ngộ độc thịt

Clostridium difficile gây viêm ruột giả mạc.

Chúng ta sẽ khảo sát lần lượt các vi khuẩn này.

A. VI KHUẨN GÂY BỆNH UỐN VÁN (CLOSTRIDIUM TETANI)

Vi khuẩn này gây bệnh uốn ván nên còn có tên là trực khuẩn uốn ván.

1. Các tính chất vi khuẩn học

1.1. Tính chất hình thái và bắt màu

Trực khuẩn uốn ván mảnh, hơi cong, dài 4-8 μ m, rộng 0,3- 0,8 μ m, khi mới nuôi cấy trên môi trường đặc thì vi khuẩn dài như sợi chỉ bắt màu gram, nếu nuôi cấy lâu vi khuẩn dễ dàng mất màu gram. Vi khuẩn có lông và di động mạnh trong môi trường kỵ khí. Khi gặp điều kiện sống không thuận lợi vi khuẩn này sinh nha bào ở trong thân và nằm ở một đầu làm cho vi khuẩn có dạng hình đinh ghim thấy dễ trên tiêu bản nhuộm gram, nhiệt độ thích hợp để tạo nha bào 37⁰C, ở nhiệt độ 24⁰C hình thành nha bào 4-10 ngày, trên 42⁰C thì không tạo nha bào.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Trực khuẩn uốn ván không cần nguồn dinh dưỡng lớn, điều kiện nuôi cấy cần thiết kỵ khí, các môi trường kỵ khí dùng cấy vi khuẩn uốn ván như môi trường Brewer có chứa các hóa chất khử oxy hòa tan như natri thioglycolate, glutathion, hoặc môi trường canh

thang thịt băm hay gan cục. Trong các môi trường này vi khuẩn phát triển làm đục đều môi trường và có cặn lắng.

Môi trường đặc như thạch Veillon và thạch VF, vi khuẩn uốn ván phát triển tạo khuẩn lạc vẫn như bông màu trắng đục, vi khuẩn sinh nhiều hơi làm nứt thạch.

1.3. Tính chất đề kháng

Vi khuẩn ở trạng thái dinh dưỡng dễ bị giết chết bởi đun 56⁰C trong 30 phút, nhưng ở trạng thái nha bào vi khuẩn trở nên rất đề kháng, để giết chết nha bào phải hấp trong nồi áp suất ở 120⁰C trong 30 phút hoặc ngâm trong dung dịch phenol 5% trong 8-10 giờ đặc điểm này cần lưu ý khi tiệt trùng dụng cụ y tế.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

Dựa vào kháng nguyên lông vi khuẩn uốn ván có khoảng 10typ, tất cả 10 typ này đều tạo ra ngoại độc tố mạnh. Khi xử lý độc tố uốn ván bằng formadehyde hoặc nhiệt độ thì làm mất độc tính nhưng còn duy trì tính chất kháng nguyên, chế phẩm này gọi là giải độc tố dùng làm vaccine. Ngoài ra vi khuẩn uốn ván còn có kháng nguyên thân của vi khuẩn.

1.5. Độc tố của vi khuẩn uốn ván

Vi khuẩn uốn ván sản xuất ngoại độc tố, tính chất gây bệnh chủ yếu của vi khuẩn uốn ván liên hệ đến độc tố của chúng, có 2 thành phần của độc tố uốn ván.

- Tetanospasmin bản chất của nó là protein, độc tố này có ái lực đối với tổ chức thần kinh, phân tử độc tố gắn vào receptor ở đầu tận cùng của tế bào thần kinh, tác động của nó do sự ngăn cản phóng thích các chất dẫn truyền thần kinh (gamma-aminobutyric axit, glycine) cho các xynap ức chế, không có tác dụng ức chế, gây nên sự kích thích quá mức của các cơ vân.

- Tetanolysin làm tan máu người máu thỏ, Thực nghiệm ở thỏ và khi cho thấy rằng độc tố này gây những thay đổi trên điện tim và gây gián nhịp tim,vai trò của độc tố này ít rõ trên lâm sàng.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Vi khuẩn uốn ván tìm thấy nhiều trong lớp đất bề mặt, vi khuẩn sống hoại sinh ở đường tiêu hóa người và động vật do vậy ở vùng đông dân cư, nhiệt độ nóng ẩm đất có nhiều phân súc vật và giàu chất hữu cơ càng có nhiều vi khuẩn uốn ván.

Vi khuẩn hoặc bào tử xâm nhập vào cơ thể qua các vết thương do hỏa khí, do tai nạn lao động có đầy nhiều chất bẩn và dị vật tạo điều kiện dễ dàng cho vi khuẩn uốn ván phát triển và gây bệnh.

Uốn ván xảy ra trong môi trường bệnh viện liên quan đến phẫu thuật bởi các dụng cụ hoặc thao tác không đảm bảo vô trùng, uốn ván có thể gặp khi tiêm bắp thịt không đảm bảo vô trùng các loại thuốc như quinin, hoặc heroin.

Uốn ván rốn ở trẻ sơ sinh do cắt rốn bằng dụng cụ không vô trùng.

Bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi và cả hai giới

2. 2.Bệnh sinh và đặc điểm lâm sàng

Vi khuẩn hoặc bào tử khi vào cơ thể gặp điều kiện thuận lợi như tổ chức bị hoại tử, dị vật, vết thương sâu môi trường tại chỗ kỵ khí vi khuẩn phát triển và tạo độc tố. Vi khuẩn không xâm nhập quá vị trí vết thương nhưng độc tố của chúng hấp thụ vào máu qua đường bạch huyết hoặc theo dây thần kinh và khuếch tán qua tổ chức cơ gần kề. Phân tử độc tố gắn vào receptor ở đầu tận cùng của tế bào thần kinh ngăn cản các xynap ức chế của tế bào thần kinh. Tác dụng này đưa đến sự co giật và co cứng cơ đặc thù của bệnh uốn ván.

Thời gian ủ bệnh trung bình 15 ngày, các triệu chứng như cứng hàm, khó nuốt, rồi dần dần cứng cơ cổ, cơ lưng, cơ bụng rồi co cứng cơ toàn thân đưa đến tư thế ưỡn cong người. Bệnh nặng xuất hiện những cơn co giật cơ, co cứng cơ và co giật tăng cường khi

có kích thích như cầu véo, ánh sáng, âm thanh... Uốn ván rốn ở trẻ sơ sinh xảy ra khoảng 10 ngày sau khi sinh, bệnh thường nặng và tử vong nhanh.

Triệu chứng bệnh uốn ván tăng dần đến ngày thứ 9-10 sau đó giảm dần, hồi phục hoàn toàn maát 3-4 tuần.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Ít có giá trị, chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa vào lâm sàng.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

4.1.1. Biện pháp chung

- Vết thương phải xử lý thích hợp
- Vết thương nghi ngờ nhiễm vi khuẩn uốn ván nên để hở, tiêm huyết thanh phòng uốn ván.

- Tiệt trùng kỹ các dụng cụ y tế như kim tiêm, bơm tiêm, dụng cụ phẫu thuật, cắt rốn phải đảm bảo vô trùng để tránh uốn ván rốn.

4.1.2. Phòng bệnh đặc hiệu

Dùng vaccine giải độc tố uốn ván. Bệnh uốn ván hiện là một trong các bệnh nhiễm trùng nằm trong chương trình tiêm chủng, trẻ em cần tiêm vaccine có hệ thống để đạt hiệu quả phòng bệnh.

4.2. Điều trị

Theo các nguyên tắc sau đây.

4.2.1. Trung hòa độc tố bằng kháng độc tố uốn ván

4.2.2. Dùng kháng sinh để tiêu diệt vi khuẩn

4.2.3. Xử lý vết thương

4.2.4. Điều trị triệu chứng và hỗ trợ

B. CÁC VI KHUẨN GÂY BỆNH HOẠI THƯ

Đây là nhóm vi khuẩn gram dương, kỵ khí, giống nhau về mặt hình thể, về tính chất gây ra nhiễm trùng nhiễm độc vết thương và gây hoại thư, các vi khuẩn này cũng có vai trò trong viêm ruột thừa, viêm màng bụng, sảy thai nhiễm khuẩn... Các vi khuẩn như *Clostridium perfringens*, *Clostridium novyi*, *Clostridium septicum* được xem là các vi khuẩn chính gây bệnh thường gặp.

1. Các vi khuẩn gây bệnh

1.1. *Clostridium perfringens*

1.1.1. Đặc điểm vi khuẩn

Vi khuẩn có hình dạng trực khuẩn, không di động có vỏ khi phát triển ở trong cơ thể động vật và người, vi khuẩn sinh nha bào khi phát triển trong môi trường tự nhiên, chúng bắt màu gram nhưng trong môi trường nuôi cấy già vi khuẩn có thể mất màu gram.

Clostridium perfringens phát triển trên các môi trường nuôi cấy kỵ khí ở nhiệt độ 37°C làm đục đều môi trường, trên môi trường thạch kỵ khí vi khuẩn sinh hơi làm nứt thạch.

Dựa vào khả năng sinh độc tố, người ta chia loại này làm 6 typ A, B, C, D, E, F, trong đó typ A gây nhiễm trùng hoại thư ở vết thương, typ C gây viêm ruột hoại tử, các typ khác tìm thấy gây bệnh cho động vật.

1.1.2. Độc tố và men của vi khuẩn

Clostridium perfringens sản xuất nhiều độc tố, phần lớn đây là các enzyme khác nhau, các typ khác nhau sản xuất nhiều độc tố khác nhau, ví dụ như typ A sản xuất các độc tố đáng chú ý sau:

- Độc tố alpha (α toxin) là một phospholipase C chúng thủy phân tổ chức có lecithine, phá hủy hồng cầu, gây hoại tử tổ chức phần mềm, thực nghiệm cho thấy độc tố này có tác

dụng trên chức năng cơ tim làm hạ huyết áp, chậm nhịp tim, làm tăng tính thấm mạch máu và gây choáng, thường là tác dụng gây chết trong bệnh hoại thư.

- Độc tố theta (θ toxin) có tác dụng tiêu hồng cầu khi ở điều kiện kỵ khí và tiêu tế bào.
- Độc tố Mu (μ toxin) độc tố này là enzyme hyaluronidase phân hủy axit hyaluronic của tổ chức liên kết.
- Độc tố kappa (κ toxin) có hoạt tính của enzyme collagenase phân hủy collagen của tổ chức liên kết.
- Enterotoxin bản chất là protein có tác dụng gây tiêu chảy trong nhiễm độc thức ăn.

1.2. Clostridium novyi

Vi khuẩn này có 4 typ độc tố A, B, C, D. trong đó typ A gây bệnh cho người, còn các typ khác gây bệnh cho động vật. *Clostridium novyi* sản xuất nhiều độc tố, như typ A sản xuất các độc tố alpha (α), gamma (γ), delta (δ), epsilon (ϵ) tác dụng của các độc tố này giống với độc tố của *Clostridium perfringens*.

1.3. Clostridium septicum

Vi khuẩn này có một typ độc tố, vi khuẩn này sản xuất 4 độc tố mạnh: α toxin, β toxin, δ toxin, ϑ toxin, các độc tố này gây hoại tử tổ chức và tan máu.

2. Bệnh hoại thư sinh hơi

Vi khuẩn xâm nhập vào tổ chức tổn thương bị giập nát có nhiều dị vật, sâu và góc ngách. Thường gặp là các vết thương do chiến tranh, do hỏa khí gặp điều kiện thích hợp vi khuẩn phát triển và gây hoại tử tổ chức.

Thời gian ủ bệnh thường ngắn 1-3 ngày triệu chứng đau xuất hiện sớm và gia tăng nhanh, ở vùng vết thương tổ chức bị tổn thương bị phù nề và sưng tấy, có thể có chất dịch rỉ máu, da vùng bị tổn thương căng trở thành màu tái xám hoặc xanh như màu da chết, sờ có cảm giác lạo xạo hơi ở dưới tổ chức, dịch rỉ máu mùi chua thối, tình trạng toàn thân bệnh nhân biểu hiện nhiễm độc nặng không điều trị bệnh nhân chết do trụy tim mạch, suy thận.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Chẩn đoán phòng thí nghiệm thường cho kết quả chậm, ít hữu ích, chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa vào lâm sàng.

Trong phòng thí nghiệm nhuộm gram trực tiếp dịch rỉ lấy từ vết thương, đồng thời cấy tìm vi khuẩn trên môi trường kỵ khí.

4. Phòng bệnh và điều trị

- Dùng kháng độc tố để phòng bệnh cho những bệnh nhân có vết thương giập nát.
- Xử lý vết thương sớm thích hợp bằng cắt lọc sạch tổ chức giập nát, lấy chất bẩn, dị vật.
- Điều trị bằng truyền huyết thanh kháng độc tố chống bệnh hoại thư và dùng kháng sinh diệt khuẩn.

C. VI KHUẨN GÂY BỆNH NGỘ ĐỘC THỊT (*CLOSTRIDIUM BOTULINUM*)

Vi khuẩn này có trong đất, nhưng không tìm thấy trong phân người. Bệnh ngộ độc thịt xảy ra khi dùng thức ăn dự trữ, chủ yếu các loại thực phẩm đóng hộp bị nhiễm vi khuẩn *Clostridium botulinum* hoặc bào tử của chúng.

1. Tính chất sinh vật học của vi khuẩn

1.1. Hình thể

Vi khuẩn hình trực dài 4- 6 μ m, rộng 0,9-1,2 μ m, có lông, sinh nha bào, nhuộm gram bắt màu gram.

1.2. Nuôi cấy

Vi khuẩn kỵ khí tuyệt đối, phát triển thích hợp 26-28 $^{\circ}$ C. Trong môi trường lỏng kỵ khí vi khuẩn mọc mạnh, đầu tiên làm đục môi trường, để lâu lắng cặn và môi trường trở nên trong suốt. Trong môi trường đặc khuẩn lạc nhỏ, vi khuẩn sinh hơi làm nứt thạch.

1.3. Độc tố

Vi khuẩn sản xuất ngoại độc tố khi phát triển trong môi trường nuôi cấy kỵ khí hoặc trong thực phẩm có điều kiện kỵ khí. Khả năng sinh độc tố tương đối cố định ở typ A, B, ở các typ khác khả năng sinh độc tố thay đổi.

Độc tố của *Clostridium botulinum* bản chất là protein, có ái lực với tổ chức thần kinh, chúng tác động lên các tiếp giáp thần kinh cơ làm ngăn cản sự giải phóng acetyl choline từ các đầu tận cùng của các dây thần kinh vận động hệ Cholinergic.

1.4. Kháng nguyên

Vi khuẩn *Clostridium botulinum*, được phân chia thành 6 typ A, B, C, D, E và F tùy theo tính đặc hiệu miễn dịch về độc tố mà chúng tạo ra.

Vi khuẩn này có kháng nguyên thân và kháng nguyên lông.

2. Khả năng gây bệnh

Bệnh xảy ra do ăn các thực phẩm dự trữ đóng hộp bị nhiễm vi khuẩn *Clostridium botulinum* hoặc bào tử của chúng. Vi khuẩn gặp điều kiện thuận lợi và sản xuất độc tố. Khi ăn thực phẩm này vào dạ dày ruột, độc tố không bị phá hủy được hấp thụ nhanh vào máu và đến tổ chức của cơ thể.

Các triệu chứng thần kinh do tác động của độc tố lên tổ chức này, chúng tác động lên các tiếp nối thần kinh cơ làm ngăn cản sự giải phóng acetyl choline ở các đầu tận cùng hệ thần kinh vận động cholinergic.

Bệnh xuất hiện nhanh 6- 48 giờ sau khi ăn thực phẩm nhiễm độc. Đau bụng, nôn mửa, như đầu choáng váng, nhìn đôi, nói khàn đến mất tiếng, liệt cơ, rối loạn nhịp thở, trường hợp nặng có thể tử vong.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa vào lâm sàng, chẩn đoán phòng thí nghiệm ít có giá trị. Ở phòng thí nghiệm có thể tiến hành phản ứng trung hòa trên chuột.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Chủ yếu là loại bỏ các thực phẩm nghi ngờ bị nhiễm độc, nấu kỹ thức ăn.

4.2. Điều trị

Dùng kháng độc tố hỗn hợp từ nhiều typ.

D. CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Clostridium difficile được phát hiện từ năm 1935 và được xem là một thành phần khuẩn chi của trẻ em bình thường, cho đến gần đây vi khuẩn này được xem là nguyên nhân của bệnh viêm ruột giả mạc ở những bệnh nhân dùng kháng sinh.

Vi khuẩn này di động, tạo nha bào, bắt màu gram, vi khuẩn có thể phân lập từ bệnh phẩm phân trên các môi trường như thạch manitol cycloserin, hoặc thạch mạch máu manitol glycerin.

Vi khuẩn gây bệnh do sản xuất độc tố mạnh, độc tố này vừa có tính chất của độc tố ruột (enterotoxin) vừa có hoạt tính gây độc tế bào (cytotoxin). Khi tách riêng các hoạt tính khác nhau của độc tố chúng có hai thành phần riêng biệt gọi là độc tố A và độc tố B. Độc tố A của vi khuẩn này là thành phần chịu trách nhiệm cho hoạt tính của độc tố ruột. Trong lúc đó thành phần độc tố B có hoạt tính độc tế bào mạnh hơn độc tố A. Tác dụng độc tố A trên đường tiêu hóa gây phản ứng viêm, tằm nhuận tế bào đa nhân, phóng thích các chất trung gian của phản ứng viêm, gây nên tiết dịch, thay đổi tính thấm màng tế bào và gây hoại tử xuất huyết.

Tác dụng phần B gây độc tế bào làm cho tế bào hóa tròn. Ngoài hai độc tố trên một số chủng *Clostridium difficile* còn có độc tố CDT (ADP-Ribosyl transferase) có tác dụng độc tế bào.

Bệnh xuất hiện ở bệnh nhân đang dùng kháng sinh như clindamycin, ampicillin, các cephalosporin và các aminoglycoside. Bệnh nhân sốt, đau bụng, tiêu chảy phân lỏng nước, bạch cầu máu tăng cao, phân có nhiều bạch cầu. Bệnh diễn biến thay đổi, có khi khỏi khi ngừng thuốc, nhiều bệnh tiêu chảy kéo dài đưa đến mất nước và suy kiệt.

Chẩn đoán phòng thí nghiệm gồm cấy phân tìm vi khuẩn *Clostridium difficile*; thử nghiệm tìm độc tố của vi khuẩn này ở trong phân bệnh nhân.

Điều trị viêm ruột giả mạc do *Clostridium difficile* gồm

- Ngừng thuốc kháng sinh đang sử dụng.
- Dùng vancomycin hoặc metronidazol.

XIII. HỌ MYCOBACTERIACEAE

Họ *Mycobacteriaceae* bao gồm các trực khuẩn có tính chất bắt màu thuốc nhuộm một cách đặc biệt: Vi khuẩn khó bắt màu thuốc nhuộm ba đơ nhưng khi đã bắt màu thuốc nhuộm rồi thì không bị dung dịch cồn axit tẩy màu. Người ta gọi chúng là vi khuẩn kháng axit. Phương pháp nhuộm Ziehl Neelsen ứng dụng đặc tính trên của vi khuẩn kháng axit.

Họ *Mycobacteriaceae* gồm nhiều loài; một số sống hoại sinh ở đất, nước, thực vật; một số gây bệnh ở người và động vật.

Nhóm gây bệnh lao:

+ *Mycobacterium tuberculosis*: vi khuẩn lao người (90% lao ở người).

+ *Mycobacterium bovis*: vi khuẩn lao bò có thể gây bệnh ở người.

+ *Mycobacterium avium*: vi khuẩn lao chim, ít gây bệnh ở người, thường gặp trong lao hạch ở người.

Mycobacterium không xếp hạng:

Là nhóm vi khuẩn kháng axit có thể gây bệnh cho người nhưng không gây bệnh cho chuột lang hoặc thỏ (phân biệt với nhóm gây bệnh lao). Dịch tế học cho thấy *Mycobacterium* không xếp hạng có thể gây nên sự nhiễm trùng rộng lớn ở nhiều vùng nhưng chứng bệnh tương đối nhẹ.

Mycobacterium leprae: gây bệnh phong.

A. TRỰC KHUẨN LAO (*Mycobacterium tuberculosis*)

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Trực khuẩn lao thường gọi là BK (Bacille de Koch) là trực khuẩn mảnh hơi cong $2 - 4\mu\text{m} \times 0,2 - 0,5\mu\text{m}$. Ở môi trường nuôi cấy nó có thể biến đổi thành hình sợi. những chủng khác nhau có thể phát triển thành những tế bào nằm riêng rẽ hoặc tập hợp thành những dây ngoằn ngoèo. Nhuộm Ziehl Neelsen vi khuẩn bắt màu đỏ có khi cho thấy những hạt màu đỏ bên trong tế bào vi khuẩn.

1.2. Cấu tạo hóa học

Điểm nổi bật là tỷ lệ lipid cao chiếm 20 - 40% trọng lượng khô của tế bào. Vì sẵn lipid ở vách tế bào (60%) vi khuẩn có tính chất kỵ thủy nên có xu hướng dính liền với nhau lúc phát triển ở môi trường lỏng. Tính chất kỵ thủy cũng cắt nghĩa tính chất kháng axit và khả năng chậm phát triển của vi khuẩn (thời gian thế hệ 24 giờ). Trong thành phần lipid đáng lưu ý là sáp và một glycolipit gọi là mycosit.

1.3. Tính chất nuôi cấy và khả năng đề kháng

Vi khuẩn lao hiếu khí bắt buộc, nhiệt độ thích nghi 37°C , pH thích nghi 6,7 - 7. Vi khuẩn được nuôi cấy ở môi trường giàu chất dinh dưỡng như môi trường đặc Lowenstein, Ogawa Mark, môi trường lỏng Sauton. Ở môi trường Lowenstein khuẩn lạc xuất hiện khoảng sau một tháng, khô nhăn nheo giống như hoa su lơ. Ở môi trường lỏng Sauton vi

khuẩn mọc nhiều ở bề mặt chất lỏng thành những mảng nhẵn nheo, khô và dính vào thành ống.

Vi khuẩn lao phát triển chậm, thời gian gia tăng đôi là 12-24 giờ trong khi của *E.coli* là 20 phút. Những chủng độc lực tạo thành những khuẩn lạc R. Những chủng độc lực kém tạo thành những khuẩn lạc ít nhẵn nheo hơn và phát triển ít có trật tự hơn.

So với các vi khuẩn không sinh nha bào khác vi khuẩn lao không đề kháng hơn với nhiệt, tia cực tím và phenol. Khử trùng theo phương pháp Pasteur (đun 62°C trong 30 phút) đủ để giết chết vi khuẩn lao. Trái lại vi khuẩn lao đề kháng nhiều hơn với độ khô và một số chất sát trùng; khó giết chết vi khuẩn lao với những chất tẩy uế thông thường như dung dịch cresyl 5%, nước Javel; còn iốt chỉ giết chết vi khuẩn lao trong khoảng từ 2 đến 5 giờ.

2. Khả năng gây bệnh

Khả năng gây bệnh của vi khuẩn lao phụ thuộc vào độc lực của vi khuẩn và sức đề kháng của cơ thể. Sự nhiễm trùng lần đầu ở một cá nhân thường tạo thành một thương tổn tự giới hạn nhưng đôi khi chứng bệnh có thể tiến triển, hình như do sức đề kháng kém hoặc do lượng vi khuẩn xâm nhiễm quá nhiều. Do sự thăng bằng của sức đề kháng và độc lực của vi khuẩn thương tổn lành và tiến triển có thể tồn tại ở một cơ thể và chứng bệnh cho thấy một quá trình mạn tính lúc không được điều trị bằng kháng sinh.

Bệnh lao thường trải qua 2 giai đoạn:

- Lao sơ nhiễm: Lần đầu tiên xâm nhập cơ thể vi khuẩn lao thường gây nên thương tổn ở vùng ngoại vi rất thông khí của phổi. Lúc cơ thể trở nên quá mẫn trong 2 - 4 tuần lễ sau thì thương tổn dạng hạt xuất hiện và hạt lao điển hình được hình thành. Lúc này vi khuẩn lao có thể đến những hạch bạch huyết kế cận và sau đó qua đường bạch huyết và đường máu có thể đi khắp cơ thể.

- Lao tái phát: Phần lớn bệnh lao ở người là do sự hoạt động trở lại của ổ bệnh trầm lặng của lao sơ nhiễm. Những ổ bệnh thường cư trú ở phần dưới hoặc phần đỉnh hoặc gần đỉnh của phổi, ở đó sự nhiễm trùng dai dẳng nhờ nồng độ O₂ cao. Lúc chứng bệnh được khám phá thì thương tổn bã đậu thường hóa lỏng và hang lao hình thành tạo điều kiện thuận lợi cho vi khuẩn lao phân tán nhanh chóng. Vi khuẩn lao có thể lây truyền sang người khác qua đờm giải và theo phế quản đến những phần khác nhau của phổi.

Ngoài phổi phần lớn những cơ quan khác của cơ thể cũng có thể là vị trí của bệnh lao, thông thường là đường tiêu, xương, khớp, hạch, màng phổi, màng bụng.

3. Miễn dịch và mẫn cảm trong bệnh lao

3.1. Hiện tượng Koch

Vi khuẩn lao được tiêm dưới da vào đùi phải của chuột lang. 10 đến 14 ngày sau một sần tạo thành ở chỗ tiêm. Sần phát triển thành loét dai dẳng. Ngoài ra vi khuẩn còn xâm chiếm những hạch bạch huyết kế cận. Cuối cùng trong vòng 6 - 8 tuần lễ chuột chết vì lao toàn thân.

Nếu trong tuần lễ thứ 2 hoặc thứ 3 tiêm vi khuẩn lao lần 2 vào đùi trái chuột lang thì sự đáp ứng lần này nhanh hơn, mạnh mẽ hơn nhưng cũng giới hạn hơn. Thương tổn xuất hiện trong vòng 2 - 3 ngày, lập tức lở loét nhưng lại lành nhanh chóng. Những hạch bạch huyết kế cận không bị xâm nhiễm. Như thế cơ thể chuột lang đã hình thành một sự đáp ứng biến thể với sự nhiễm trùng lần hai. Những vi khuẩn đưa vào lần sau cư trú hơn lần đầu và phát triển chậm hơn. Con vật có thể loại bỏ những vi khuẩn xâm nhập lần sau, như thế nó đã được miễn dịch một phần nào.

3.2. Vaccine BCG

Được điều chế từ một chủng lao bò giảm độc bằng cách cấy truyền nhiều lần (230 lần trong 13 năm) ở môi trường chứa mật bò và glycerin. Vaccine này tăng sức đề kháng của cơ thể đối với bệnh lao nhưng tính miễn dịch không hoàn toàn, ở người nó giảm số người

mắc bệnh lao và tỷ lệ tử vong. Tiêm trong da 0,1 ml vắc xin, mỗi ml chứa 0,5 đến 1 mg BCG.

3.3. Mẫn cảm đối với bệnh lao

Là mẫn cảm kiểu chậm phát sinh sau khi nhiễm vi khuẩn lao. Khám phá tính mẫn cảm đó bằng phản ứng tuberculin.

Phản ứng tuberculin là một loại test nội bì để đánh giá miễn dịch lao. Bản chất của nó là một phản ứng quá mẫn muộn. Tuberculin là một sản phẩm chuyển hóa của vi khuẩn lao. Tuberculin dùng trong y tế hiện nay là dẫn chất protein tinh khiết (tuberculin purified protein derivative: tuberculin PPD) được điều chế từ sản phẩm chịu nhiệt của môi trường lỏng nuôi vi khuẩn lao.

Tiêm 0,1ml tuberculin PPD chứa 5 đơn vị tuberculin (5 TU) vào trong da ở mặt trước cẳng tay. Đọc kết quả sau 72 giờ. Nếu tại nơi tiêm xuất hiện nốt cứng đỏ với đường kính từ 10mm trở lên là phản ứng dương tính, tức là cơ thể đã có miễn dịch với vi khuẩn lao.

Phản ứng tuberculin dương tính trong các trường hợp: Bị bệnh lao, nhiễm vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* nhưng không mắc bệnh lao, nhiễm *Mycobacterium* khác và sau tiêm vaccine BCG. Phản ứng dương tính mạnh có thể gây hoại tử hoặc loét. Phản ứng tuberculin xuất hiện khoảng một tháng sau khi nhiễm trùng và tồn tại trong cơ thể nhiều năm và có khi suốt đời. Phản ứng âm tính lúc chưa nhiễm lao, lúc nhiễm lao chưa quá một tháng, lúc bị lao nặng ở tình trạng suy nhược không còn phản ứng, lúc mắc bệnh cấp tính như sởi, bệnh Hodgkin.

4. Chẩn đoán vi sinh vật

Bệnh phẩm thông thường là đờm.

- Nhuộm theo phương pháp Ziehl-Neelsen trực tiếp hoặc sau khi thuần nhất.

- Phân lập vi khuẩn: dù kết quả nhuộm thể nào cũng cần nuôi cấy vi khuẩn vì nuôi cấy nhạy hơn nhuộm. Hơn nữa đặc tính khuẩn lạc còn cho phép phân biệt vi khuẩn lao với những vi khuẩn kháng axit không gây bệnh và *Mycobacterium* không xếp hạng. Ngoài ra vi khuẩn phân lập được sử dụng để làm kháng sinh đồ.

- Tiêm truyền súc vật: một phần bệnh phẩm có thể tiêm dưới da vào chuột lang. Thử nghiệm tuberculin sau 3 - 4 tuần và mổ xác sau 6 tuần để tìm thương tổn điển hình và vi khuẩn lao. Vi khuẩn kháng INH không gây bệnh ở chuột lang nhưng phát triển tốt ở môi trường nuôi cấy.

5. Phòng bệnh và điều trị

5.1. Phòng bệnh

Bệnh lao là một bệnh xã hội. Biện pháp phòng bệnh không đặc hiệu: nâng cao đời sống vật chất và tinh thần. Biện pháp phòng bệnh đặc hiệu: dùng vaccine BCG.

5.2. Điều trị

Nên điều trị toàn diện: nghỉ ngơi, bồi dưỡng và thuốc. Đối với những trường hợp dùng thuốc không hiệu quả thì phải cắt bỏ một phần của phổi hoặc thùy phổi. Sử dụng phổi hợp các loại kháng sinh để giảm tính độc của thuốc và sự đề kháng của vi khuẩn như streptomycin, PAS và INH hoặc ethambutol, INH và rifamycin.

B. TRỰC KHUẨN PHONG (*Mycobacterium leprae*)

1. Đặc điểm sinh vật học

Tuy được Hansen khám phá đến nay trên 100 năm nhưng vi khuẩn phong chưa nuôi cấy được ở môi trường nhân tạo. Đó là vi khuẩn kháng axit không lông không vỏ, không sinh nha bào, có thể nằm riêng rẽ nhưng thường hợp thành bó song song hoặc cụm. Vi khuẩn thường tìm thấy đều đặn ở nước mũi hoặc thương tổn ngoài da của người phong ác tính. Nhuộm Ziehl Neelsen vi khuẩn hiện ra dưới dạng những que đỏ 1 - 8 μm \times 0,3 - 0,5 μm . Vi khuẩn thường tìm thấy trong những tế bào nội mạch của mạch máu hoặc tế bào đơn

nhân. Vi khuẩn lấy ở người phong cấy vào chân chuột có thể gây nên những thương tổn mụn tròn tại chỗ, ở đó vi khuẩn phát triển giới hạn.

2. Khả năng gây bệnh

Vi khuẩn phong gây nên những thương tổn ở những mô lạnh: da, dây thần kinh ngoại vi, mũi, yết hầu, thanh quản, mắt và dịch hoàn. Thương tổn ở da có thể xuất hiện như vết sần nhạt màu đường kính 1 - 5 cm, hoặc tấm nhuộm tỏa lan ở da. Thương tổn ở thần kinh biểu hiện dưới dạng tấm nhuộm thần kinh gây nên viêm dây thần kinh, dị giác, mòn xương, cụt ngón chân ngón tay. Nét mặt có thể bị biến dạng do tấm nhuộm da và thương tổn dây thần kinh.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

- Làm tiêu bản với nước mũi hoặc lấy dao cạo da ở thương tổn hoặc ở trái tai để làm tiêu bản, nhuộm Ziehl Neelsen tìm vi khuẩn.

- Sinh thiết da hoặc dây thần kinh bị thương tổn: Nhuộm Ziehl Neelsen thì tìm thấy vi khuẩn phong và hình ảnh tổ chức điển hình. Trong phong ác tính tìm thấy tế bào Virchow có nhiều lỗ hồng ở đó vi khuẩn phong hợp thành cụm trong phong cũ tìm thấy nhiều tế bào khổng lồ trong đó rải rác có vi khuẩn phong.

- Chưa có chẩn đoán huyết thanh học. Điều đáng lưu ý là người phong thường có dương tính giả với thử nghiệm huyết thanh về bệnh giang mai.

- Thử nghiệm Lepromin: nấu tổ chức chứa vi khuẩn phong, đem lọc thì thu được một phẩm vật gọi là lepromin. Hiện nay lepromin đã được tiêu chuẩn hóa, nó chứa 160×10^6 vi khuẩn kháng axit / ml. Tiêm trong da 0,1 ml lepromin, có thể xảy ra:

Phản ứng sớm, xảy ra sau 48 giờ gọi là phản ứng Fernandez, xuất hiện dưới hình thức sần đỏ. Phản ứng này không đặc hiệu.

Phản ứng chậm, xảy ra sau 2-3 tuần lễ gọi là phản ứng Mitsuda, xuất hiện dưới hình thức sần đỏ đường kính 3 - 5 mm : (+), 5 - 10 mm : (++) , >10 mm : (+++). Phản ứng Mitsuda trong thực tế chỉ để tiên lượng bệnh.

4. Dịch tễ học

Bệnh phong không lây nhiễm mạnh và không cần cách ly bệnh nhân. Hình như trẻ em nhạy cảm với sự nhiễm trùng hơn người lớn. Thời gian ủ bệnh kéo dài nhiều năm (thường từ 1 đến 10 năm). Thông thường bệnh được phát hiện ở người trưởng thành. Hình như phần lớn bệnh nhân nhiễm bệnh lúc còn nhỏ tuổi với người trong gia đình.

5. Phòng ngừa và điều trị

5.1. Phòng ngừa

- Khám phá và điều trị những trường hợp bệnh hoạt động.

- Phòng ngừa bằng Sulfon cho những người thường xuyên tiếp xúc với bệnh nhân.

- Tiêm BCG. Có những khảo sát cho thấy tiêm BCG tăng sự đề kháng với vi khuẩn phong và sự tiến triển của chứng bệnh.

5.2. Điều trị

Sulfon, clofazimine và rifamycin loại bỏ sự phát triển của vi khuẩn và sự tiến triển của chứng bệnh. Uống trong nhiều tháng.

BÀI 5: CÁC VIRUS GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được cấu trúc và các tính chất sinh học của virus gây bệnh
- 1.2. Nêu được các đường lây truyền của các nhóm virus gây bệnh.
- 1.3. Liệt kê các thể bệnh do virus gây ra
- 1.4. Nêu được các phương pháp vi sinh học chẩn đoán Virus gây bệnh.

2. Kỹ năng

Vận dụng các kiến thức trên để phòng và điều trị các bệnh do virus gây ra

3. Thái độ

Nhận thức được tầm quan trọng, tính ứng dụng của bài học trong chẩn đoán và phòng bệnh ban đầu.

I. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ PHÁT HIỆN VIRUS

Năm 1796 E.Jenner đã cho chủng đậu để phòng bệnh đậu mùa. L.Pasteur đã tìm ra vaccine chống bệnh dại vào năm 1885, nhưng chưa chứng minh được tác nhân gây bệnh vì chúng không trông thấy được ở kính hiển vi quang học và không mọc ở môi trường nuôi cấy nhân tạo.

Năm 1892 D.I. Ivanovski chứng minh được rằng mầm bệnh gây bệnh khảm thuốc lá có thể chui qua các lọc vi khuẩn bằng sứ. Ivanovski cho rằng đó là một chất độc tương tự như độc tố do cây bị bệnh tiết ra.

Năm 1898 M.W.Beijerinck đã chứng minh rằng chính tác nhân gây bệnh khảm thuốc lá chứ không phải chất độc của nó đã đi qua được lọc vi khuẩn và ông dùng tiếng Latin là virus (mầm độc) để gọi mầm bệnh này.

Năm 1898 F.Loeffler và P.Frosch chứng minh được tính qua lọc sứ của tác nhân gây bệnh lở mồm long móng ở bò.

Năm 1915 - 1917 F.W.Twort và F.H. d'Hérelle phát hiện ra virus của vi khuẩn và đặt tên là Bacteriophage, sau này thường gọi tắt là phage.

Năm 1935, W.M. Stanley lần đầu tiên tách biệt và kết tinh được virus khảm thuốc lá.

Từ năm 1940 trở đi kính hiển vi điện tử được hoàn thiện dần cho phép quan sát được hình dạng và các thành phần cấu trúc của virus.

II. NHỮNG ĐẶC ĐIỂM CỦA VIRUS

Virus là tác nhân nhiễm trùng nhỏ nhất (đường kính từ 20 - 300 nm) có thể lọt qua các lọc vi khuẩn, có cấu tạo rất đơn giản. Virus là một đại phân tử nucleoprotein có đặc tính cơ bản của một sinh vật, nhưng không có khả năng tự sinh sản, không có cấu tạo tế bào, không có quá trình trao đổi chất và có thể coi chúng là trung gian giữa các chất sống và chất vô sinh.

Virus khác biệt với các vi sinh vật khác ở các đặc điểm sau đây:

- Virus chỉ chứa một loại axit nucleic duy nhất: hoặc là ADN hoặc là ARN, không bao giờ chứa đồng thời cả 2 loại axit nhân.
- Virus sinh sản bằng cách sao chép từ vật liệu di truyền duy nhất của chúng, không phân chia bằng cách phân đôi như các vi khuẩn.
- Virus ký sinh bắt buộc trong tế bào sống, chúng dựa vào nguồn năng lượng và bộ máy của tế bào (ví dụ các ribosome, ARN vận chuyển...) để tổng hợp protein.
- Virus tổng hợp các thành phần của chúng một cách riêng rẽ và sau đó tự lắp ráp với nhau để tạo thành những hạt virus mới.

- Virus không nhạy cảm với các kháng sinh thông thường.

III. KÍCH THƯỚC, HÌNH THỂ VÀ CẤU TRÚC CỦA VIRUS

1. Kích thước

Virus có kích thước rất nhỏ bé, có thể qua được các lọc vi khuẩn. Chính vì thế mà chỉ có thể quan sát thấy virus qua kính hiển vi điện tử.

Đơn vị đo kích thước của virus là nanomet (nm)

$$1 \text{ nm} = 1/1000 \text{ micromet}$$

Mỗi loại virus có một kích thước nhất định (từ 20-300 nm) và không thay đổi trong suốt quá trình phát triển.

2. Hình thể

Phần lớn các virus có một hình thể nhất định, đặc trưng cho từng loài virus.

Một số loại hình thể virus thường gặp:

- Hình cầu : virus cúm, sởi, bại liệt.
- Hình khối đa diện : Adenovirus, Papovavirus.
- Hình que : virus khảm thuốc lá.
- Hình viên gạch : virus đậu mùa
- Hình đuôi trống (đinh ghim): phage T₂ của E.coli

3. Cấu trúc

Virus có cấu trúc rất đơn giản, không có cấu tạo tế bào. Tất cả các hạt virus đều có 2 thành phần cơ bản : axit nucleic là thành phần mang mật mã di truyền của virus và capsid là vỏ protein bao quanh axit nucleic. Lõi axit nucleic và capsid hợp lại tạo thành nucleocapsid. Đối với một số virus, nucleocapsid còn được bao quanh bởi một vỏ lipid hay lipoprotein gọi là bao ngoài (envelope hoặc peplos)

3.1. Axit nucleic của virus

Mỗi một hạt virus đều có một trong hai loại axit nucleic hoặc là ADN hoặc là ARN. Axit nucleic nằm ở giữa hạt virus tạo thành lõi hay hệ gen của virus.

Phân tử ADN của virus phần lớn ở dạng ADN 2 sợi và có một số ít ở dạng ADN 1 sợi như Parvoviridae. Phân tử ARN của virus đa số ở dạng ARN 1 sợi, trừ một số ít ở dạng ARN 2 sợi như Reoviridae.

Các axit nucleic chỉ chiếm 1-2% trọng lượng phân tử của hạt virus nhưng có chức năng đặc biệt quan trọng :

- Axit nucleic mang toàn bộ mã thông tin di truyền đặc trưng cho từng virus.
- Axit nucleic quyết định khả năng gây nhiễm trùng của virus trong tế bào cảm thụ.
- Axit nucleic quyết định chu kỳ nhân lên của virus trong tế bào cảm thụ
- Axit nucleic mang tính kháng nguyên đặc hiệu của virus.

3.2. Capsid

Capsid là cấu trúc bao quanh lõi axit nucleic. Bản chất hóa học của capsid là protein. Capsid được cấu tạo bởi các đơn vị hình thái gọi là capsomer bao gồm các phân tử protein có sắp xếp đặc trưng cho từng loại virus. Các capsomer được sắp xếp theo một trật tự không gian xác định tạo nên các kiểu đối xứng của capsid : hoặc đối xứng xoắn hoặc đối xứng khối hoặc đối xứng phức hợp.

Capsid của virus có các chức năng sau đây:

- Vỏ protein có tác dụng bảo vệ axit nucleic của virus.
- Protein capsid mang tính kháng nguyên đặc hiệu của virus.
- Capsid đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn bám và xâm nhập tế bào của virus.
- Capsid giữ cho hình thể và kích thước của virus luôn luôn được ổn định.

3.3. Vỏ ngoài (envelope)

Các virus như Herpesviridae, Flaviviridae, Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae,... còn có thêm một lớp vỏ bao bọc ngoài capsid gọi là envelope hoặc peplos. Bản chất hóa học

của vỏ ngoài là một phức hợp lipid, protein và glucit. Vỏ ngoài có nguồn gốc từ màng bào tương hoặc màng nhân của tế bào chủ nhưng đã bị virus cải tạo và mang tính kháng nguyên đặc hiệu cho virus. Vỏ ngoài có thể bị các dung môi hòa tan lipid (như ether, muối mật,...) phá hủy.

Vỏ ngoài của virus có chức năng :

- Tham gia vào sự bám của virus vào tế bào cảm thụ
- Tham gia vào giai đoạn lắp ráp và giải phóng virus ra khỏi tế bào sau chu kỳ nhân lên.

Những virus không có vỏ ngoài gọi là virus trần.

3.4. Gai protein

Trên vỏ ngoài của một số virus có những mấu gai protein lồi lên có thể có những chức năng riêng biệt như ngưng kết hồng cầu tổ hoặc enzyme neuraminidase hoạt động.

3.5. Một số enzyme

Virus không có một hệ enzyme chuyển hóa hoàn chỉnh như vi khuẩn, nhưng trong thành phần cấu trúc của một số virus có một vài loại protein có hoạt tính enzyme. Phổ biến nhất là các polymerase như ARN polymerase, ADN polymerase, ADN polymerase phụ thuộc ARN (enzyme sao chép ngược)...

4. Virion

Hạt virus hoàn chỉnh có khả năng gây nhiễm trùng cho tế bào cảm thụ được gọi là virion. Tùy theo từng loài virus, virion có thể có capsid trần hoặc capsid có vỏ ngoài.

5. Pseudovirion

Hạt virus đã nhận vật liệu di truyền của tế bào chủ trong quá trình sao chép thay cho axit nucleic của virus được gọi là pseudovirion. Những hạt pseudovirion này khi quan sát dưới kính hiển vi điện tử chúng giống hệt các virion bình thường, nhưng chúng không có hoạt tính nhiễm trùng và không thể nhân lên được. Các hạt này có khả năng chuyển các gen của tế bào từ một tế bào chủ này đến một tế bào chủ khác.

6. Viroid

Viroid là một tác nhân nhiễm trùng nhỏ bé gây bệnh ở thực vật và có thể ở một vài nhiễm trùng virus chậm của động vật. Tác nhân này chỉ có axit nucleic (phân tử ARN dạng vòng kín, trọng lượng phân tử 70.000-120.000) không có lớp protein cấu trúc.

IV. PHÂN LOẠI VIRUS

Có nhiều cách để phân loại virus. Hiện nay việc phân loại virus dựa theo những tiêu chuẩn cơ bản sau đây:

- Loại axit nucleic (ADN hoặc ARN) và cấu trúc của chúng (số sợi).
- Đối xứng của capsid.
- Có hoặc không có vỏ ngoài (envelope).
- Cấu trúc gen virus
- Đường kính và số lượng capsomer của virus
- Các enzyme
- Nhạy cảm với ether
- Tính kháng nguyên
- Triệu chứng học

Căn cứ vào các tiêu chuẩn trên để chia virus ra thành các họ (...viridae), giống (...virus), loài và type virus.

Theo sự phân loại hiện nay, các virus của người và động vật có xương sống được chia thành 22 họ khác nhau: 8 họ virus chứa ADN và 14 họ virus chứa ARN.

Các họ virus chứa ADN gồm có:

- Parvoviridae
- Polyomaviridae
- Papillomaviridae
- Iridoviridae
- Poxviridae
- Hepadnaviridae

- Adenoviridae
- Herpesviridae
- Các họ virus chứa ARN gồm có:
- Reoviridae
- Paramyxoviridae
- Picornaviridae
- Rhabdoviridae
- Astroviridae
- Filoviridae
- Caliciviridae
- Arenaviridae
- Togaviridae
- Coronaviridae
- Flaviviridae
- Bunyaviridae
- Orthomyxoviridae
- Retroviridae

V. SỰ NHÂN LÊN CỦA VIRUS

Virus không có quá trình trao đổi chất, không có khả năng tự nhân lên ngoài tế bào sống. Vì vậy sự nhân lên của virus chỉ có thể được thực hiện ở trong tế bào sống nhờ vào sự trao đổi chất của tế bào chủ. Điều này cho thấy tính ký sinh của virus trong tế bào sống là bắt buộc.

Sự nhân lên của virus là một quá trình phức tạp, trong đó axit nucleic của virus giữ vai trò chủ đạo truyền đạt các thông tin di truyền của chúng cho tế bào chủ. Virus hướng các quá trình trao đổi chất của tế bào chủ sang việc tổng hợp các hạt virus mới.

Nói chung quá trình nhân lên của virus trong tế bào được chia thành 5 giai đoạn :

Hấp phụ → Xâm nhập → Tổng hợp các thành phần cấu trúc → Lắp ráp → Giải phóng.

1. Sự hấp phụ của virus vào bề mặt tế bào

Sự hấp phụ xảy ra khi các cấu trúc đặc hiệu trên bề mặt hạt virus gắn được vào các thụ thể (receptor) đặc hiệu với virus nằm ở trên bề mặt của tế bào. Do tính đặc hiệu trên mà mỗi loài virus chỉ có thể hấp phụ và gây nhiễm cho một loại tế bào nhất định gọi là các tế bào cảm thụ với chúng. Ví dụ virus cúm chỉ gây nhiễm tế bào biểu mô của đường hô hấp trên, virus HIV chỉ xâm nhập tế bào bạch huyết gọi là tế bào lympho CD4.

2. Sự xâm nhập của virus vào trong tế bào

Các virus động vật sau khi đã gắn vào các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào cảm thụ sẽ xâm nhập vào tế bào theo cơ chế ẩm bào. Khi đã lọt vào tế bào, capsid của virus sẽ được enzyme cởi vỏ (decapsidase) của tế bào phân hủy, giải phóng ra axit nucleic của virus. Đó là giai đoạn “cởi áo”.

Đối với phage, sau khi hấp phụ lên bề mặt tế bào thì bao đuôi co rút, lõi bên trong chọc thủng màng tế bào và bơm axit nucleic vào tế bào còn capsid nằm lại bên ngoài.

3. Sự tổng hợp các thành phần cấu trúc của virus

Ngay sau khi axit nucleic của virus được giải phóng, virus bị mất khả năng lây nhiễm và đi vào giai đoạn tiềm ẩn, trong giai đoạn này không thấy virus trong tế bào nữa. Đây chính là giai đoạn các virus truyền đạt những thông tin di truyền của mình cho tế bào chủ và bắt tế bào chủ chuyển hướng hoạt động của mình sang việc tổng hợp các thành phần của virus. Trước hết, các axit nucleic của virus được nhân lên, sau đó protein của virus được tổng hợp. Các axit nucleic của virus xác định tính đặc hiệu của protein. Như vậy cấu trúc kháng nguyên của virus không bị phụ thuộc vào tế bào chủ mà do các axit nucleic của virus quyết định. Cơ chế nhân lên của các ADN và ARN của virus có khác nhau. Dưới đây là ví dụ về ba loại virus có ba loại axit nucleic khác nhau:

- Ở các virus chứa ADN hai sợi: đầu tiên các thông tin di truyền của virus được sao chép từ ADN sang ARN thông tin nhờ ARN polymerase phụ thuộc ADN. Các ARN thông tin của virus sẽ đóng vai trò truyền tin để tạo ra các ADN và các protein của virus.

- Ở các virus chứa ARN một sợi dương: các thông tin di truyền của virus được mã hóa trong phân tử ARN sẽ sao chép sang một ARN bổ sung nhờ có ARN polymerase phụ thuộc ARN và từ đó chúng được làm khuôn mẫu để tạo ra các ARN của virus. Đồng thời

các ARN của virus cũng đóng vai trò của ARN thông tin để tổng hợp nên các protein của virus.

- Ở các virus chứa ARN có enzyme sao chép ngược: các thông tin di truyền được mã hóa trong ARN của virus được sao chép ngược để tạo ra một ADN trung gian nhờ có enzyme sao chép ngược (reverse transcriptase; ADN polymerase phụ thuộc ARN). Từ ADN trung gian các mã thông tin di truyền của virus sẽ được sao chép sang ARN thông tin, từ đó chúng tiếp tục được sao chép để tổng hợp ra các ARN virus và các protein virus.

4. Sự lắp ráp các thành phần của virus

Sau khi các thành phần cơ bản của virus đã được tổng hợp và đã được tích lũy phong phú trong tế bào chủ thì sẽ bắt đầu quá trình lắp ráp. Hình như cơ chế lắp ráp các thành phần của virion xảy ra tự phát do kết quả của sự tương tác phân tử đặc biệt của các cao phân tử capsid với axit nucleic virus để tạo thành các virion.

Việc lắp ráp đúng sẽ tạo ra các virus hoàn chỉnh (các virion) và nếu lắp ráp sai sẽ tạo ra các virus không hoàn chỉnh (hạt DIP) hoặc tạo ra các virus giả (Pseudovirion).

5. Sự giải phóng các hạt virus ra khỏi tế bào

Virus thoát ra khỏi tế bào chủ theo nhiều kiểu khác nhau tùy theo loài virus.

Nhiều virus được giải phóng theo kiểu phá vỡ màng tế bào làm hủy hoại tế bào và các virus đồng loạt được phóng thích. Hoặc được giải phóng nhờ sự xuất bào (exocytosis) hoặc qua các rãnh đặc biệt mà không làm hủy hoại tế bào chủ.

Các virus có vỏ ngoài được giải phóng theo kiểu nảy chồi qua các chỗ đặc biệt của màng tế bào chủ và virus sẽ nhận được một phần của màng tế bào chủ.

Thời gian nhân lên của virus thường ngắn hơn rất nhiều so với vi khuẩn. Ví dụ từ virus ban đầu, một tế bào bị nhiễm virus cúm có thể tạo ra hàng nghìn virus mới sau khoảng 5 - 6 giờ.

VI. HẬU QUẢ CỦA SỰ NHÂN LÊN CỦA VIRUS TRONG TẾ BÀO

Khivirus xâm nhập và nhân lên trong các tế bào để tạo ra các thể hệ virus mới thì có thể gây nhiều hậu quả khác nhau tùy thuộc vào bản chất sinh học của tế bào và của virus.

1. Tế bào bị hủy hoại

Sau khi virus xâm nhập và nhân lên trong tế bào thì hầu hết các tế bào bị phá hủy. Do các hoạt động bình thường của tế bào bị ức chế, các chất cần thiết cho tế bào không được tổng hợp mà chỉ tổng hợp ra các hạt virus mới vì vậy tế bào bị chết. Đây là trường hợp hay gặp nhất.

Ở nuôi cấy tế bào *in vitro* có thể thấy các tế bào bị nhiễm virus biến dạng, dính lại với nhau, ly giải.

2. Tế bào bị tổn thương nhiễm sắc thể

Virus có thể làm cho nhiễm sắc thể của tế bào chủ bị gãy, bị phân mảnh, bị đảo lộn về trật tự sắp xếp và gây ra các hậu quả như:

2.1. Dị tật bẩm sinh, thai chết lưu

Ở phụ nữ có thai, đặc biệt trong ba tháng đầu của thời kỳ mang thai, mà bị nhiễm virus thì sự làm sai lệch nhiễm sắc thể có thể dẫn tới một số thiếu hụt bẩm sinh trong quá trình hình thành bào thai và gây ra trạng thái nhiễm virus cho bào thai.

2.2. Tế bào tăng sinh vô hạn tạo khối u

Các tế bào bị nhiễm một số loại virus (chủ yếu là các virus gây ra khối u) có hiện tượng mất ức chế tiếp xúc khi tế bào sinh sản nên tạo ra những đám tế bào chồng chất lên nhau.

3. Tạo ra các tiểu thể đặc trưng cho các virus khác nhau

Trong các tế bào nhiễm virus có thể xuất hiện các thể vùi ở trong nhân (Adenovirus), hoặc trong bào tương (tiểu thể Negri của virus dại), hoặc ở cả hai nơi (virus sởi).

chất các tiểu thể có thể do tích tụ những virion hoặc những thành phần của virion hoặc có thể là các hạt phản ứng của tế bào khi nhiễm virus.

Các tiểu thể này có thể nhuộm soi thấy dưới kính hiển vi quang học và dựa vào đó có thể chẩn đoán gián tiếp sự nhiễm virus trong tế bào.

4. Tạo hạt virus không hoàn chỉnh (DIP: Defective interfering particles)

Hạt virus không hoàn chỉnh là virus chỉ có capsid, không có hoặc có không hoàn chỉnh axit nucleic. Do vậy các hạt DIP không có khả năng nhân lên độc lập khi vào trong các tế bào, có nghĩa là hạt DIP không có khả năng gây nhiễm trùng cho tế bào. Những hạt DIP có thể giao thoa đặc hiệu với những virus đồng chủng.

5. Các hậu quả của sự tích hợp genom virus vào ADN tế bào chủ

Axit nucleic của virus tích hợp vào ADN của tế bào chủ có thể dẫn tới các hậu quả khác nhau:

- Chuyển thể tế bào (transformation) và gây nên các khối u hoặc ung thư.
- Làm thay đổi kháng nguyên bề mặt của tế bào.
- Làm thay đổi một số tính chất của tế bào.
- Tế bào trở thành tế bào sinh tan.

6. Kích thích tế bào tổng hợp Interferon

Interferon là những glycoprotein có trọng lượng phân tử khoảng 17.000 - 25.000 Daltons do các tế bào tổng hợp ra sau khi bị kích thích bởi các chất cảm ứng sinh interferon như các virus hoặc các chất cảm ứng khác.

Có 3 loại Interferon: Interferon-alpha, interferon-beta và interferon-gama. Các loại này được phân biệt bởi các kháng thể đặc hiệu. Interferon-alpha thường do các tế bào bạch cầu sinh ra. Interferon-beta được sản xuất bởi các nguyên bào sợi. Interferon-gama là một lymphokin do các tế bào lympho T sinh ra.

Một số tính chất của interferon:

- Tính kháng nguyên yếu.
- Xuất hiện sớm (vài giờ) sau kích thích của chất cảm ứng.
- Tính chất chống virus của interferon mang tính đặc hiệu loài nhưng không đặc hiệu với virus: Interferon do các tế bào loài nào sinh ra thì chỉ có tác dụng ức chế sự nhân lên của virus ở tế bào của loài đó (ví dụ chỉ có interferon sản xuất từ các tế bào có nguồn gốc từ người mới có tác dụng bảo vệ cho người). Trái lại, interferon có phổ tác dụng rộng ức chế sự nhân lên của nhiều loại virus khác nhau chứ không phải chỉ với virus đã cảm ứng sinh interferon.
- Interferon không tác động trực tiếp lên virus như kháng thể mà phản ứng ức chế sự nhân lên của virus xảy ra bên trong tế bào.

Cơ chế sinh interferon của tế bào:

Ở tế bào người có 15 gen khác nhau mã hóa cho interferon-alpha, chỉ có 1 gen mã hóa cho interferon-beta và 1 gen mã hóa cho interferon-gama. Bình thường các gen này ở trạng thái ức chế và không hoạt động. Các chất cảm ứng sinh interferon có tác dụng giải ức chế cho các gen này làm cho chúng trở lại dạng hoạt động và do đó tế bào sẽ tổng hợp ra các Interferon. Chất cảm ứng quan trọng nhất đối với các gen alpha và beta là các virus, nhưng đối với gen gama là các chất hoạt hóa lympho bào T. Hai loại interferon-alpha và interferon-beta có tác dụng chống virus mạnh hơn so với interferon-gama. Các interferon-gama có tác dụng điều hòa miễn dịch và ức chế các tế bào ung thư mạnh hơn các interferon-alpha và interferon-beta.

Cơ chế tác dụng chống virus của interferon:

Interferon gắn vào các thụ thể đặc hiệu dành cho interferon ở trên bề mặt màng tế bào, gây ra giải ức chế một số gen mã hóa các protein ức chế virus. Dưới tác dụng kích thích của interferon có ít nhất 2 gen của tế bào được hoạt hóa để tổng hợp ra 2 enzyme đó

là: eIF2 kinase và 2', 5'-oligoadenylate synthetase. eIF2 là yếu tố khởi động cần thiết cho việc gắn ARN thông tin vào ribosome; eIF2 kinase phosphoryl hóa yếu tố eIF2 và làm bất hoạt eIF2 do đó ngăn cản sự tổng hợp protein của virus. Oligoadenylate có tác dụng hoạt hóa ribonuclease của tế bào để phân hủy ARN thông tin của virus, do đó ức chế sự tổng hợp protein virus.

Như vậy, interferon chỉ thể hiện tác dụng chống virus ở trong tế bào sống và thực chất là kích thích tế bào dùng cơ chế enzyme để phân hủy ARN thông tin của virus và ức chế tổng hợp protein của virus.

VII. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH

Virus có khả năng gây bệnh cho người. Một virus có thể gây ra nhiều hội chứng khác nhau và ngược lại một hội chứng có thể do nhiều virus khác nhau gây ra.

Nhiễm trùng virus có thể chia làm hai loại chính tùy theo thời gian cư trú của virus trong cơ thể:

1. Tác động của virus lên cơ thể xảy ra trong thời gian ngắn

Loại này bao gồm hai hình thái nhiễm virus sau đây:

- Nhiễm virus cấp tính: có đặc điểm là thời gian ủ bệnh ngắn (từ một vài ngày đến một vài tuần lễ) và tiếp theo sau đó các triệu chứng đặc trưng cho tác nhân gây bệnh phát triển. Nhiễm virus cấp có thể kết thúc khỏi hoàn toàn, hoặc một phần, hoặc tử vong. Trong quá trình hồi phục virus bị thải trừ.

- Nhiễm virus không biểu lộ: nhiễm virus không có triệu chứng, virus ở trong cơ thể một thời gian ngắn và thải trừ nhanh. Xác minh có virus trong cơ thể nhờ phát hiện hiệu giá kháng thể trong huyết thanh.

2. Tác động kéo dài của virus trong cơ thể

Cả bốn hình thái nhiễm trùng của loại này đều có đặc điểm là trạng thái mang virus kéo dài:

- Nhiễm virus tồn tại dai dẳng: virus tồn tại dai dẳng không có triệu chứng nhưng có kèm theo thải virus ra môi trường chung quanh. Hình thái này có thể được hình thành sau khi bình phục sức khỏe. Nó đóng vai trò quan trọng trong dịch tễ vì là nguy cơ trực tiếp gây ô nhiễm môi trường. Ví dụ bệnh viêm gan B.

- Nhiễm virus tiềm tàng: virus tồn tại dai dẳng, không có triệu chứng nhưng không thải virus ra môi trường xung quanh. Trong nhiễm virus tiềm tàng virus có thể ở dưới dạng tiền virus, axit nucleic của virus có thể tích hợp vào bộ gen của tế bào chủ. Trong một vài trường hợp do ảnh hưởng của một hay nhiều tác nhân như chấn thương, stress, giảm miễn dịch, v.v..., tiền virus có thể được hoạt hóa và chuyển sang trạng thái nhân lên, gây bệnh cấp tính cho cơ thể. Ví dụ bệnh herpes.

- Nhiễm virus mạn tính: virus tồn tại dai dẳng có kèm theo một hoặc vài triệu chứng lúc ban đầu, sau đó tổn thương bệnh lý tiếp tục phát triển trong một khoảng thời gian dài. Đặc điểm trong tiến triển của nhiễm virus mạn tính là có những thời kỳ sức khỏe bệnh nhân khá lên, bệnh thuyên giảm, xen kẽ với những giai đoạn bệnh bùng phát, kéo dài một vài tháng có khi hằng năm.

- Nhiễm virus chậm: đây là một hình thái tác động đặc biệt giữa virus với cơ thể và có những đặc điểm là thời gian nung bệnh không có triệu chứng kéo dài nhiều tháng hoặc năm, tiếp theo là sự phát triển chậm nhưng không ngừng tăng lên của các triệu chứng và kết thúc bằng những tổn thương rất nặng hoặc tử vong.

VIII. NUÔI CẤY VIRUS

Virus động vật có thể nuôi cấy được trên một hệ thống tế bào sống bao gồm động vật cảm thụ, phôi gà và các tế bào nuôi trong ống nghiệm (*in vitro*)

1. Động vật thí nghiệm cảm thụ

Trước khi kỹ thuật phôi gà và nuôi cấy tế bào được phát minh thì tiêm nhiễm động vật là phương pháp duy nhất để nuôi cấy virus. Mỗi loài virus có một vài động vật cảm thụ riêng. Ví dụ đối với Arbovirus, động vật thí nghiệm cảm thụ thường được sử dụng là chuột nhắt trắng mới đẻ.

Tùy theo loài virus có thể sử dụng những động vật cảm thụ khác nhau như chuột nhắt còn bú, chuột nhắt, chuột lang, thỏ, khỉ... và những đường gây nhiễm khác nhau: tiêm, uống, nhỏ mũi, mắt.

Hiện nay động vật được sử dụng để sản xuất vaccine và phân lập một số ít virus mà động vật thí nghiệm là vật chủ nhạy cảm duy nhất hoặc vật chủ được chọn lựa.

2. Phôi gà

Thường dùng trứng gà đã ấp 9-12 ngày, lúc đó phôi đã tạo thành, khoang ối và khoang niệu phát triển đầy đủ.

Tùy theo mục đích : phân lập, thử nghiệm, sản xuất vaccine và tùy theo loài virus, có thể tiêm nhiễm vào màng niệu đệm (virus đậu mùa, đậu vaccine, Herpesvirus), vào khoang ối (virus cúm, quai bị), vào khoang niệu (virus cúm, quai bị, virus Newcastle).

3. Nuôi cấy tế bào

Xử lý mô bằng trypsin để tách rời tế bào rồi nuôi tế bào trong ống nghiệm có chứa các môi trường nuôi đặc biệt. Tế bào phát triển thành một lớp tế bào đều đặn bám vào mặt trong của ống nghiệm được gọi là nuôi cấy tế bào một lớp.

Các loại tế bào thường dùng trong nuôi cấy virus:

- Tế bào nguyên phát: là những tế bào có nguồn gốc từ mô động vật, thực vật hay côn trùng được nuôi cấy thành một lớp tế bào trong ống nghiệm thường dùng để nuôi cấy phân lập virus. Các tế bào nguyên phát có đặc điểm chỉ sử dụng một lần, không thể cấy truyền nhiều lần được. Những mô thường dùng để sản xuất tế bào nguyên phát là thận khỉ, thận bào thai người, thận chuột đồng, mô của phôi gà v.v...

- Tế bào thường trực: có nguồn gốc từ mô động vật, thực vật hay côn trùng đã được cấy truyền nhiều lần mà không bị thoái hoá. Các tế bào thường trực hiện nay thường dùng như tế bào Hela, Hep-2, Vero, C6 / 36,...

- Tế bào lưỡng bội của người: là dòng tế bào bào thai người. Dòng tế bào này có hình thái bình thường, nhiễm sắc thể lưỡng bội có hình thái bình thường, có thể cấy truyền được nhiều lần (từ 40-100 lần), chúng không chứa các virus tiềm tàng như các loại tế bào nguyên phát nuôi một lần, do đó thường được sử dụng trong sản xuất vaccine sống.

CÁC VIRUS HỌ HERPESVIRIDAE

I. ĐẠI CƯƠNG

Herpes bao gồm nhiều virus gây bệnh cho người, chúng gây nên các nhiễm trùng cấp sau đó nhiều virus có thể tồn tại trong tổ chức của cơ thể và gây nên nhiều đợt tái phát. Các nhiễm trùng do virus herpes thường xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm miễn dịch. Nhiều thuốc chống virus hiện nay rất có hiệu quả để điều trị những nhiễm trùng do một số virus trong họ này.

Virus họ *Herpesviridae* có một số tính chất sau :

- Lõi nucleocapsid có cấu trúc hình khối đa diện.
- Bên trong nucleocapsid có chứa ADN chuỗi đôi.
- Vỏ ngoài cùng là lipid nên hạt virus trưởng thành có kích thước khoảng 150 - 200 nm.

Các thành viên của virus herpes gồm

Tên khoa học	Tên thường gọi	tên viết tắt
- Dưới họ alphaherpesvirinae(subfamily)		
Human Herpesvirus 1	Herpes simplex virus typ 1	HSV-1
Human Herpesvirus 2	Herpes simplex virus typ 2	HSV-2
Human Herpesvirus 3	Varicella zoster virus	VZV

Các virus này có một số tính chất sinh học chung như chu kỳ phát triển ngắn, chúng gây ly giải tế bào nhiễm trùng và gây nhiễm trùng tiềm ẩn ở các tế bào thần kinh

- Dưới họ *Betaherpesvirinae*

Human Herpesvirus 5

Cytomegalovirus

CMV

Virus này có chu kỳ phát triển dài, chúng gây tế bào khổng lồ ở tổ chức nhiễm trùng, và gây nhiễm trùng tiềm ẩn ở tế bào tuyến nước bọt, tế bào thần kinh.

- Dưới họ *gammaherpesvirinae*

Human herpesvirus 4

Epstein Barr virus

EBV

Chu kỳ phát triển của virus này thay đổi, chúng gây tăng sinh tế bào ở tổ chức nhiễm trùng, và gây nhiễm trùng tiềm ẩn ở tổ chức lympho

Gần đây các virus mới thuộc họ này được mô tả là Human Herpesvirus 6 gây bệnh sốt, hạch cổ lớn và phát ban ở trẻ em, Human herpesvirus 7 vai trò gây bệnh của virus này đang được khảo sát.

II. CÁC VIRUS HERPES SIMPLEX

1. Tính chất của virus

1.1. Cấu tạo

Hạt virus có kích thước 130 - 200 nm, nucleocapsid là một khối đa diện đường kính 78 nm được cấu tạo bởi 162 capsome. Các capsome sắp xếp theo trục đối xứng 5:3:2, mỗi capsome là một khối lăng trụ kích thước 9 x 12 nm có lỗ thủng ở giữa đường kính 4 nm tạo thành ống trụ rỗng. Trong là genome chứa chuỗi đôi ADN có trọng lượng phân tử 100×10^6 dalton, chứa các gen mã hóa cho 70 hoặc nhiều hơn các sản phẩm của virus.

Vỏ bên ngoài là 2 lớp lipid có chứa 5- 6 glycoprotein. Các glycoprotein này làm trung gian cho virus gắn và xâm nhập vào bên trong tế bào vật chủ.

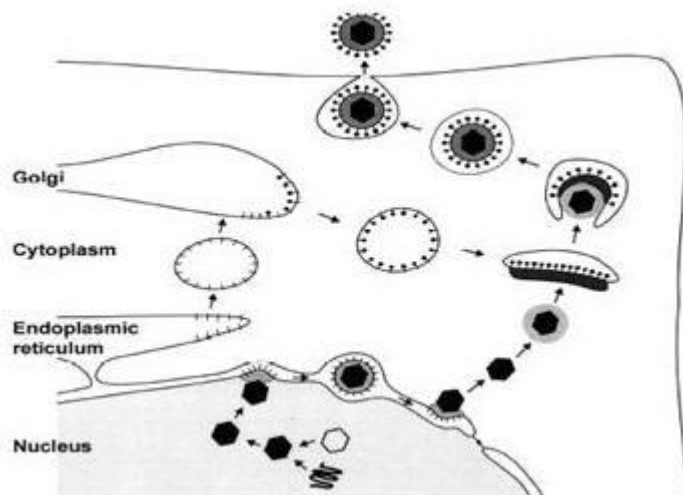
1.2. Sự nhân lên của virus

Virus herpes simplex có thể xâm nhiễm hầu hết dòng tế bào nuôi cấy có nguồn gốc từ các động vật xương sống như tế bào thận người, tế bào thận thỏ, tế bào ổi, tế bào lưỡng bội.

Virus gắn vào các receptor trên bề mặt tế bào vật chủ, vỏ virus kết hợp với màng tế bào để giải phóng nucleocapsid vào trong bào tương của tế bào, nucleocapsid được tháo rời để giải phóng ADN của virus. Khi ADN của virus đã được sao chép, các protein cấu trúc được tổng hợp, nucleocapsid sẽ được lắp ráp lại ở trong nhân tế bào vật chủ. Virus nhận vỏ ngoài của nó khi nucleocapsid tạo chồi qua màng trong nhân ra khoảng quanh nhân. Ở một số tế bào bị xâm nhiễm sự sao chép của virus ở trong nhân tạo nên 2 loại hạt vùi:

- Hạt vùi typ A ưa kiềm, nhuộm Feulgen (+) chứa ADN của virus

- Hạt vùi ưa axit không có axit nhân của virus hoặc protein của nó, hạt vùi này là dấu hiệu của sự nhiễm trùng virus



Hình 2. Chu kỳ phát triển HSV bên trong tế bào

Hạt virus giải phóng ra ngoài tế bào qua lưới nội tương và bộ máy golgi, các glycoprotein được tìm thấy trên bề mặt hạt virus cũng như trên bề mặt của tế bào bị xâm nhiễm

1. 3. Khả năng đề kháng

Virus bị phá hủy bởi ether, cồn, chúng bị bất hoạt ở 52⁰C trong 30 phút. Virus mất khả năng xâm nhiễm khi chiếu tia cực tím ở nhiệt độ phòng. Virus được bảo quản trong dịch treo tổ chức nhiễm virus ở trạng thái lạnh.

1. 4. Miễn dịch

Đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch tế bào đóng vai trò quan trọng trong nhiễm trùng do virus herpes. Các glycoprotein bề mặt virus là những kháng nguyên được nhận biết bởi các kháng thể qua phản ứng trung hòa và qua sự tiêu tế bào miễn dịch.

Nhiều quần thể tế bào gồm tế bào giết tự nhiên NK cell, đại thực bào, quần thể lympho T và các lymphokin do các tế bào này sản xuất ra có vai trò bảo vệ chống lại sự nhiễm trùng của virus herpes.

2. Khả năng gây bệnh

Virus herpes simplex gây nhiều bệnh cảnh lâm sàng khác nhau. Nhiễm trùng có thể nguyên phát hoặc tái hoạt, nhiễm trùng nguyên phát xảy ra ở những người không có kháng thể chống lại virus herpes simplex. Trái lại trong nhiễm trùng tái hoạt tổn thương xảy ra ở những bệnh nhân đã có kháng thể chống lại virus này.

Cả 2 typ virus (virus herpes typ 1 và virus herpes typ 2) gây nhiễm trùng các tế bào biểu mô và tạo các nhiễm trùng tiềm tàng ở tế bào thần kinh.

Virus typ 1 thường gây các nhiễm trùng ở miệng và mũi hầu như viêm miệng, viêm lợi, eczema do virus herpes, viêm kết mạc mắt sừng hóa, viêm não.

Virus typ 2 gây các tổn thương ở đường sinh dục nam cũng như nữ, gây nhiễm trùng herpes ở trẻ sơ sinh khi đứa bé sinh qua đường sinh dục bà mẹ đang bị nhiễm trùng herpes đường sinh dục.

Cả hai typ gây nhiễm trùng cơ quan như viêm thực quản, viêm phổi, viêm gan xảy ra trên cơ địa bệnh nhân suy miễn dịch.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Chẩn đoán phòng thí nghiệm nhiễm trùng do virus herpes đã trở nên cần thiết khi mà nhiều thuốc điều trị đang có sẵn. Trong nhiều năm gần đây có nhiều phương pháp giúp chẩn đoán nhanh nhiễm trùng do virus herpes

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

- Nhuộm trực tiếp tổ chức tổn thương bằng nhuộm Giemsa, Wright tìm tế bào khổng lồ điển hình, tìm tiêu thể nội bào trong nhân, tìm virus bằng kính hiển vi điện tử.

- Xác định kháng nguyên virus trong tổ chức bằng thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang; thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) với kháng thể đơn dòng.

- Phân lập virus từ các tổn thương mụn nước, chất ngoáy, tổ chức bị bệnh... cấy lên các tổ chức nuôi cấy tế bào. Sau 48 - 96 giờ virus herpes simplex gây hiệu ứng tế bào bệnh lý điển hình.

- Hiện nay nhiều kỹ thuật mới để xác định virus herpes từ các loại bệnh phẩm như xác định chuỗi nucleotid đặc hiệu của virus bằng kỹ thuật lai ADN hoặc bằng phản ứng khuếch đại chuỗi gen PCR (polymerase chain reaction). Các kỹ thuật này vẫn còn ít dùng ở các phòng thí nghiệm để chẩn đoán thường quy nhiễm trùng herpes.

3. 2. Chẩn đoán huyết thanh học

- Hiện nay phản ứng western blot và nhiều loại phản ứng ELISA xác định kháng thể IgM và IgG trong huyết thanh có sẵn để chẩn đoán nhiễm trùng HSV-1 và HSV-2.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng ngừa

Nhiều vaccine đã được thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, hiện nay chưa có loại vaccine nào được đưa vào sử dụng. Nên tránh tiếp xúc với bệnh nhân bị nhiễm trùng virus herpes đường sinh dục.

4.2. Điều trị

Hiện nay có nhiều thuốc chống virus herpes hữu hiệu và có sẵn để điều trị nhiễm trùng virus herpes tại chỗ hoặc toàn thân. Những thuốc này gồm vidarabin, acyclovir và các dẫn chất của thuốc này như famciclovir, valacyclovir là các thuốc thường dùng. Các thuốc khác như Trifluothymidin, Iodouridine được dùng để điều trị các tổn thương herpes tại chỗ.

III. VIRUS THỦY ĐẬU - ZONA (VARICELLA - ZOSTER VIRUS)

1. Tính chất của virus

Virus thủy đậu-zona (viết tắt là VZV) là một thành viên của họ herpes virus nên có đặc tính cấu trúc như virus herpes simplex

- Virus có vỏ ngoài bằng lipid, kích thước của hạt virus 150 - 200 nm
- Lõi nucleocapsid có đối xứng hình khối đa diện, trong chứa phân tử ADN chuỗi đôi, trọng lượng phân tử khoảng 80×10^6 dalton.

Virus phát triển trong các nuôi cấy tế bào như tế bào ôi, tế bào xơ non, tế bào lưỡng bội. Sự nhân lên của virus tạo ra các đám tổn thương riêng rẽ lan rộng, tế bào bị bệnh có nhân to chiết quang, nguyên tương co tròn lại, có tiểu thể nội bào ưa axit ở trong nhân.

Virus rất dễ chết, muốn bảo quản phải giữ tổ chức nuôi cấy trong điều kiện lạnh.

2. Gây bệnh cho người

Virus thủy đậu- zona gây 2 bệnh cảnh lâm sàng ở người là bệnh thủy đậu và bệnh zona.

2.1. Bệnh thủy đậu

Người là ổ chứa virus duy nhất, bệnh thủy đậu là hậu quả của nhiễm trùng nguyên phát virus VZV, bệnh rất thường gặp ở trẻ em, ít khi gặp ở người lớn. Virus xâm nhập vào đường hô hấp trên phát triển tại chỗ gây nhiễm virus máu để phân tán đến các cơ quan, da, thần kinh...

Tổn thương ở da, tế bào biểu bì sưng phồng tạo phỏng nước, kèm dấu hiệu toàn thân với sốt, mệt mỏi toàn thân, bệnh khởi sau 10 ngày đến 2 tuần, tổn thương ở da không để lại sẹo. Các biến chứng gồm nhiễm trùng da, bội nhiễm phổi do vi khuẩn, viêm não.

2.2. Bệnh zona

Đây là một hình thức tái hoạt của một nhiễm trùng tiềm tàng virus VZV mà người bệnh bị mắc phải trước đây. Bệnh xảy ra lẻ tẻ ở người lớn. Bệnh biểu hiện ở da bởi tổn thương phỏng nước dính thành chùm và phân bố theo vùng các dây thần kinh bị ảnh hưởng, tổn thương viêm được tìm thấy ở các rễ hạch thần kinh bị nhiễm trùng, thường gặp là rễ thần kinh cổ, lưng, dây thần kinh sọ não.

Biểu hiện tổn thương viêm não, viêm màng não tùy có tỷ lệ thấp.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Nhiều kỹ thuật phòng thí nghiệm dùng để chẩn đoán nhiễm trùng do virus thủy đậu- zona

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

- Khảo sát hiệu ứng tế bào bệnh lý tổ chức tổn thương, dùng kính hiển vi điện tử để phát hiện virus ở tổ chức nhưng không thể phân biệt được virus thủy đậu-zona và virus herpes simplex.

- Tìm kháng nguyên virus trên các mẫu nghiệm bệnh phẩm (dịch phỏng nước, chất ngoáy...) bằng các kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang, miễn dịch liên kết enzyme với kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies).

- Phân lập virus trên nuôi cấy tế bào
- Xác định ADN của virus bằng kỹ thuật PCR

3.2. Chẩn đoán huyết thanh học

Chẩn đoán huyết thanh là phương pháp chẩn đoán chính để chẩn đoán nhiễm trùng do virus này ở hệ thống thần kinh. Kỹ thuật thường dùng gồm phản ứng cố định bổ thể, thử nghiệm miễn dịch liên kết enzyme (ELISA), thử nghiệm miễn dịch kháng thể huỳnh quang với kháng nguyên màng (Fluorescent antibody to membrane antigens: FAMA).

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

- Dùng vaccine sống giảm độc chống bệnh thủy đậu-zona cho người bình thường và những người có nguy cơ cao. Vaccine này đã được thử nghiệm cho thấy có hiệu quả phòng bệnh.
- Có thể dùng globulin miễn dịch chống thủy đậu-zona (VZIG varicella-zoster immunoglobulin) cho trẻ em < 15 tuổi bị suy miễn dịch chưa mắc thủy đậu, có tiếp xúc cùng phòng, cùng nhà với bệnh nhân bị bệnh.

4.2. Điều trị

- Hạn chế bội nhiễm vi khuẩn ở tổn thương da, niêm mạc bằng vệ sinh, kháng sinh.
- Điều trị varicella - zona với các thuốc chống virus: acyclovir, Vidarabin.
- Dùng Interferon có nguồn gốc từ bạch cầu người.

IV. CYTOMEGALOVIRUS

1. Đặc tính chung

Cytomegalovirus là một thành viên của họ herpes virus. Virus có cấu trúc đối xứng hình khối, vỏ bên ngoài là lipoprotein. Nucleocapsid chứa ADN chuỗi đôi.

Virus phát triển thích hợp trong tổ chức nuôi cấy tế bào xơ non người, chu kỳ phát triển của virus này chậm hơn các virus herpes khác. Trong tế bào nhiễm virus chúng nhân lên bên trong nhân, quá trình sao chép của virus tạo nên các hạt vùi lớn ở trong nhân và nhiều hạt vùi nhỏ hơn ở trong nguyên tương. Trên cơ thể người cytomegalovirus nhân lên trong tế bào của nhiều cơ quan như tế bào tuyến nước bọt, tế bào gan, thận, phổi. Gần đây virus này được xác định trong tế bào lymphocyte ở máu của bệnh nhân khỏe mạnh có phản ứng huyết thanh dương tính. Sự tồn tại của cytomegalovirus trong tế bào lymphocyte có thể chịu trách nhiệm cho nhiễm trùng virus sau truyền máu.

2. Đặc điểm gây bệnh ở người

- Cytomegalovirus có thể gây nhiễm trùng thai nhi bẩm sinh do người mẹ bị nhiễm cytomegalovirus tiên phát trong thời kỳ mang thai. Các nhiễm trùng cytomegalovirus thai nhi bẩm sinh có thể tiềm tàng đến nặng và lan tỏa với gan lách to, xuất huyết, vàng da, não nhỏ, chậm phát triển - Các nhiễm trùng nặng thường chết trong bụng mẹ. Những trẻ em nhiễm trùng không có triệu chứng có thể xuất hiện các bất thường về nghe, về thị giác, về phát triển tâm thần vận động trong nhiều năm về sau.
- Nhiễm trùng cytomegalovirus mắc phải ở trẻ nhỏ khi sinh qua đường sinh dục bà mẹ bị bệnh do virus này.
- Virus này gây nhiễm trùng cơ quan ở các bệnh nhân bị tổn thương miễn dịch như ghép cơ quan, bệnh nhân già, bệnh nhân dùng các thuốc ức chế miễn dịch.
- Ở những bệnh nhân bị AIDS, cytomegalovirus gây các nhiễm trùng lan tỏa và gây tử vong cho những bệnh nhân này.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

Cytomegalovirus được đào thải qua nước bọt, nước tiểu, chất dịch phế quản nhiều tháng sau khi bị bệnh. Phân lập virus bằng cấy bệnh phẩm vào tổ chức tế bào xơ non người, xác

định hiệu ứng tế bào bệnh lý điển hình. Nhiều phương pháp xác định trực tiếp nhanh chóng virus này trong bệnh phẩm gồm :

- Xác định kháng nguyên huỳnh quang sớm: bệnh phẩm cấy lên nuôi cấy tế bào sau một đêm ủ cho phản ứng với kháng thể đơn dòng chống lại cytomegalovirus rồi gắn với huỳnh quang.
- Xác định kháng nguyên bạch cầu: các tế bào đơn nhân từ máu ngoại vi được tách ly tâm rồi nhuộm với kháng thể đơn dòng gắn enzyme hoặc huỳnh quang.
- Xác định ADN của virus trong bệnh phẩm bằng phản ứng khuếch đại chuỗi gen PCR

3.2. Chẩn đoán huyết thanh học

Nhiều kỹ thuật huyết thanh học dùng để xác định kháng thể kháng cytomegalovirus trong huyết thanh bệnh nhân. Kháng thể lớp IgM được xác định bằng miễn dịch liên kết enzyme hoặc miễn dịch huỳnh quang; kháng thể IgG xác định bằng ELISA hoặc thử nghiệm ngưng kết hồng cầu thụ động.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Chưa có vaccine phòng bệnh đặc hiệu, chủ yếu kiểm tra người cho cơ quan trước khi ghép.

4.2. Điều trị

Hai thuốc kháng virus ganciclovir và foscarnet hiện nay có sẵn để điều trị nhiễm trùng cytomegalovirus nhưng cần liều cao và đợt thuốc chỉ nên dùng khi nhiễm trùng do cytomegalovirus đã được xác định. Dẫn chất nucleoside là 9-(1-3dihydroxyl-2 propoxymethyl) guanin (DHPG) thử nghiệm trong phòng thí nghiệm cho thấy có hiệu quả chống lại cytomegalovirus.

V. EPSTEIN BARR VIRUS

1. Các tính chất của virus

Hạt virus Epstein Barr làm thuần khiết từ các tế bào lympho B nuôi cấy có cấu trúc tương tự như cấu trúc của virus herpes khác. Hạt virus có nucleocapsid đối xứng hình khối được bao bọc bên ngoài bởi vỏ phức tạp, bên trong nucleocapsid chứa chuỗi đôi ADN có trọng lượng phân tử khoảng 101×10^6 dalton chứa gen mã hóa cho ít nhất 30 polypeptid.

Virus Epstein Barr nhân lên trong tế bào lympho B người nuôi cấy và Lympho B của vài loài linh trưởng khác, gần đây nhiều nghiên cứu cho thấy virus này có trong các tế bào biểu mô mũi hầu (nasopharynx). Virus này khó thu hoạch ở dạng vô bào để nuôi cấy hàng loạt. Trong phòng thí nghiệm các tế bào lympho B được đánh giá bằng sự chuyển dạng của tế bào lympho B.

Nhiều loại kháng nguyên khác nhau của virus Epstein Barr đã được xác định trong những tế bào nhiễm virus bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang.

- Kháng nguyên VCA: Đây là kháng nguyên capsid của virus Epstein Barr gồm ít nhất ba (3) protein. Những bệnh nhân bị nhiễm trùng do virus Epstein Barr trong huyết thanh có chứa anti-VCA lớp IgM và IgG

- Kháng nguyên màng MA: Đây là thành phần kháng nguyên màng cảm ứng bởi virus Epstein Barr, kháng nguyên này cũng có ở vỏ của virus. Kháng nguyên này kích thích tạo kháng thể trung hòa.

- Phức hợp kháng nguyên sớm EA: Gồm hai thành phần .

- * EA- D: Là thành phần kháng nguyên khuếch tán được xác định trong nguyên tương và trong nhân tế bào bị xâm nhiễm.

- * EA- R: Là thành phần kháng nguyên hạn chế chỉ thấy trong nguyên tương của tế bào.

- Kháng nguyên nhân của virus Epstein Barr (EBNA): Kháng nguyên này tìm thấy trong nhân tế bào bị xâm nhiễm. Kháng thể với EBNA xuất hiện 6- 8 tuần khi bị bệnh và kéo dài suốt đời.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Virus được thải ra từ đường mũi đến 18 tháng sau khi bị nhiễm trùng tiên phát. Bệnh nhân và người lành mang virus có khả năng gây lây nhiễm. Sự truyền bệnh chủ yếu qua nước bọt khi hôn, không truyền qua không khí thở, bệnh có thể truyền qua truyền máu.

2.2. Bệnh ở người

Virus Epstein Barr gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn thường gặp ở thiếu niên và người lớn trẻ. Biểu hiện mệt mỏi, chán ăn, sốt viêm họng và hạch Lympho lớn. Bệnh thường khỏi sau 3 đến 4 tuần và mất nhiều tháng mới lấy lại sức khỏe.

Biến chứng hiếm khi xảy ra, một khi có thì thường nặng và liên hệ đến nhiều cơ quan gồm máu, hệ thần kinh, gan, tim, phổi.

Virus Epstein Barr còn gây các bệnh ác tính gồm u lympho Burkitt, ung thư hầu họng và nhiều u lympho bào B.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn

- Thử nghiệm tìm kháng thể với hồng cầu cừu, kháng thể này có thể lấy đi bằng hấp phụ với hồng cầu bê, hồng cầu cừu, và ngựa nhưng không bị hấp phụ với thận chuột. Nó có tên là kháng thể heterophil. Kháng thể này thấy ở 50% trẻ em và 90 đến 95% thiếu niên và người lớn bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Kháng thể này giảm chuẩn độ, nhưng còn dương tính đến 9 tháng sau khi bị bệnh cấp.

- Xác định kháng thể IgM và IgG với VCA bằng thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch liên kết enzyme dùng kháng thể đơn clon. Có thể tìm kháng thể với kháng nguyên EBNA.

Một số phòng thí nghiệm có trang bị, có thể tìm các kháng thể tương ứng với các kháng nguyên sớm (EA) và với EBNA.

3.2. Trong các bệnh ác tính

Xác định kháng thể với kháng nguyên EBNA, kháng thể IgA của kháng nguyên VCA bằng miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch enzyme.

Trong cả hai trường hợp tìm ADN của virus bằng kỹ thuật lai DNA hoặc PCR được dùng ở các phòng thí nghiệm có trang bị.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Chưa có vaccine phòng bệnh hữu hiệu.

4.2. Điều trị

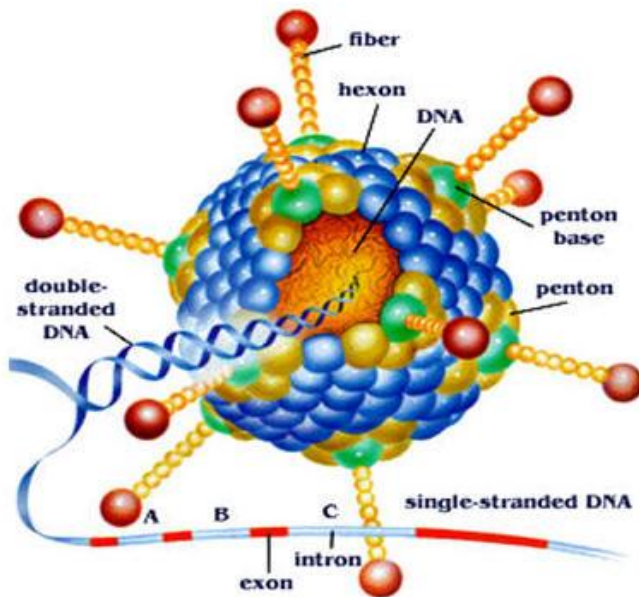
Acyclovir, interferon và β propiolacton là những chất ức chế sự sao chép virus Epstein Barr trong phòng thí nghiệm. Vai trò của các thuốc này trong điều trị nhiễm trùng virus Epstein Barr chưa được đánh giá.

ADENOVIRUS

Năm 1953, Rowe và cộng sự phân lập được các chủng *Adenovirus* đầu tiên từ mô sùi vòm họng và hạch hạnh nhân của người. Vì chúng gây thoái hóa tế bào nên được gọi là virus A.D (Adenoid degenerative). Sau đó những virus tương tự được phân lập từ người lành và người bệnh với các tên gọi khác nhau như : virus APC (Adeno Pharyngeal Conjunctival), virusARD (Acute Respiratory Diseases)...Năm 1956, tên *Adenovirus* được đặt cho nhóm này và tên này được dùng cho đến ngày nay. *Adenovirus* thuộc họ *Adenoviridae*. Có hai giống được công nhận là *Aviadenovirus* (chim) và *Mastadenovirus* (người và động vật có vú). Các *Adenovirus* người gồm có 41 typ huyết thanh khác nhau, trong đó có nhiều typ huyết thanh có thể gây bệnh cho người.

I. Các tính chất của virus

1. Cấu trúc hạt virus



Hình 1. Cấu trúc Adenovirus

Adenovirus là những virus chứa DNA hai sợi, kích thước virus từ 70 đến 80 nm đường kính, không có vỏ bọc, capsid có đối xứng hình khối và virus có hình đa giác đều tạo nên bởi 252 capsome. Có hai loại capsome chính là: 240 capsome gọi là Hexon nằm trên 20 mặt hình đa giác đều và 12 capsome gọi là penton nằm ở 12 đỉnh của hình đa giác đều. Mỗi penton mang một sợi nhô ra bên ngoài và tận cùng bởi một khối hình cầu nhỏ. Lõi ADN 2 sợi có trọng lượng phân tử 20×10^6 đến 25×10^6 Dalton.

2. Cấu trúc kháng nguyên

Adenovirus có cấu trúc kháng nguyên phức tạp. Có 3 loại kháng nguyên cấu trúc capsid đó là :

- Hexon mang tính đặc hiệu nhóm, thứ nhóm và typ.
- Penton mang tính đặc hiệu nhóm và thứ nhóm.
- Sợi mang tính đặc hiệu thứ nhóm và typ

Hoạt tính ngưng kết hồng cầu liên quan đến kháng nguyên penton và sợi. *Adenovirus* có khả năng ngưng kết hồng cầu khi và chuột cống.

3. Sức đề kháng của virus

Adenovirus đề kháng với ete, bền vững trong phạm vi pH rộng từ 2 - 10. *Adenovirus* có thể tồn tại và không giảm hoạt tính xâm nhiễm khi ở 4°C trong nhiều tuần hoặc ở -25°C trong nhiều tháng.

4. Sự nhân lên của virus

Adenovirus nhân lên tốt trong tế bào của người (tế bào ối, tuyến giáp, thận) và các dòng tế bào thường trực HeLa, KB, Hep . 2. Virus nhân lên và chín trong nhân tế bào túc chủ. Các tế bào nhiễm virus tròn lại, trong nhân xuất hiện những hạt vùi. Thời gian cho một chu kỳ nhân lên trung bình là 30 giờ.

II. Khả năng gây bệnh cho người

Adenovirus người lưu hành rộng rãi khắp nơi trên thế giới. Chúng có khả năng gây ra nhiều bệnh ở đường hô hấp, ở mắt và ở đường tiêu hóa trẻ em và người lớn. Bệnh lây truyền chủ yếu theo đường hô hấp, virus có ở họng trong những ngày đầu của bệnh, rồi theo phân ra ngoài trong nhiều tuần lễ và tồn tại nhiều năm ở hạch hạnh nhân. *Adenovirus* người có thể gây các hội chứng lâm sàng sau :

1. Nhiễm virus cấp tính ở đường hô hấp trên

Adenovirus có hướng tính đặc biệt với đường hô hấp trên, gây các vụ dịch đường hô hấp cấp tính trong một tập thể. Thời gian ủ bệnh 6-8 ngày triệu chứng nổi bật đầu tiên là sốt kèm theo nhức đầu, sốt kéo dài 2 đến 4 ngày, các triệu chứng đường hô hấp tồn tại khoảng 1 đến 2 tuần lễ, bệnh nhân khỏi hoàn toàn. Hội chứng này thường do các typ 3, 4, 7 gây ra. Người ta còn gặp thêm các *Adenovirus* typ 1, 2, 5 và 6 gây dịch ở địa phương ở trẻ em..

2. Viêm phổi

Thời kỳ nung bệnh từ 6 - 8 ngày. Bệnh đột ngột với sốt cao 39⁰C, ho, chảy nước mũi và các dấu hiệu tổn thương thực thể ở phổi, các tổn thương này lan rộng và kéo dài.

Bệnh viêm phổi cấp do *Adenovirus* typ 3,4,7 và 14 gây ra và thường xuyên xảy ra trong các tập thể thanh thiếu niên, đặc biệt typ7 thường xảy ra ở viêm phổi nặng, chủ yếu ở trẻ em, tỷ lệ tử vong cao, khi khỏi để lại di chứng ở phổi.

3. Sốt, viêm thanh quản và kết mạc

Thời kỳ nung bệnh từ 4 - 5 ngày. Bệnh có ba triệu chứng đặc biệt là sốt 38⁰C, viêm thanh quản cấp tính có ban đỏ khó nuốt và viêm kết mạc ở một hoặc hai bên. Hội chứng này thường do *Adenovirus* typ 3 gây ra.

4. Viêm giác mạc - kết mạc thành dịch

Viêm kết mạc do *Adenovirus* gây ra có thể là một biểu hiện lâm sàng riêng biệt hay là kết hợp với hội chứng đường hô hấp. Thời kỳ nung bệnh từ 5 - 7 ngày, bệnh khởi đầu đột ngột, kết mạc đỏ và các tổ chức tế bào quanh mắt bị phù thũng. Bắt đầu chỉ có một mắt bị viêm, khoảng 3 - 7 ngày sau lan sang mắt thứ hai. Ở xung quanh tai có hạch và giác mạc có những khoảng mờ tròn, nhỏ và nông. Các thương tổn này xuất hiện trong vòng 2 - 4 tuần lễ, hầu hết bệnh nhân khỏi hoàn toàn. Gây ra bởi *Adenovirus* typ 8, 19, 37.

5. Viêm dạ dày, ruột

Các *Adenovirus* là một tác nhân virus thường gặp trong bệnh viêm dạ dày - ruột cấp tính không do vi khuẩn. *Adenovirus* chiếm vị trí thứ 2 sau Rotavirus trong bệnh tiêu chảy do virus ở trẻ nhỏ. Thời kỳ ủ bệnh từ 3 - 10 ngày. Bệnh nhân tiêu chảy tóe nước kéo dài khoảng 7 ngày, có kèm theo sốt, nôn, hội chứng đường hô hấp và viêm kết mạc. Bệnh thường do *Adenovirus* typ 40, 41 và 31 gây ra.

6. Nhiễm virus thể ẩn

Một số lớn các nhiễm trùng *Adenovirus* là ở thể ẩn. Một người có thể nhiễm *Adenovirus* nhiều lần nhưng đều bị bỏ qua vì không có dấu hiệu lâm sàng, chỉ phát hiện được khi nuôi cấy phân lập virus. *Adenovirus* có thể sống âm i trong hạch hạnh nhân và trong ruột người lành trong nhiều tuần.

III. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

1. Chẩn đoán nhanh

Dùng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trực tiếp để chẩn đoán trong các thể phổi nặng bằng cách phát hiện kháng nguyên virus trong các tế bào biểu mô đường hô hấp trên

(bệnh phẩm) bằng kháng huyết thanh mẫu có gắn chất màu huỳnh quang. Trong trường hợp ỉa chảy do *Adenovirus*, có thể xét nghiệm phân bằng kính hiển vi điện tử và đơn giản hơn là dựa vào kỹ thuật ngưng kết hạt latex có gắn kháng thể để phát hiện *Adenovirus* trong phân.

2. Phân lập virus

Lấy bệnh phẩm tùy theo hội chứng lâm sàng, có thể là chất tiết của mũi hầu hay mắt, hay nước rửa cổ họng, hay phân... Nuôi cấy bệnh phẩm vào các nuôi cấy tế bào thích hợp như nuôi cấy tế bào HeLa, Hep-2..., phát hiện hiệu ứng tế bào bệnh lý, sự hủy hoại tế bào nuôi cấy xảy ra sau 2 - 4 ngày.

3. Chẩn đoán huyết thanh

Có thể dùng phản ứng ngưng kết hồng cầu, phản ứng kết hợp bổ thể, phản ứng trung hòa để phát hiện các kháng thể có trong huyết thanh bệnh nhân. Khi hiệu giá kháng thể tăng lên ở máu lấy lần thứ 2, thì có giá trị chẩn đoán.

IV. PHÒNG BỆNH VÀ ĐIỀU TRỊ

1. Phòng bệnh

Các biện pháp phòng bệnh chung giống như phòng bệnh các virus đường hô hấp khác. Đang nghiên cứu vaccine sống giảm độc.

2. Điều trị

Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Cần đề phòng bội nhiễm vi khuẩn đặc biệt ở trẻ suy dinh dưỡng. Tuy nhiên, các biến chứng do nhiễm khuẩn thứ phát rất hiếm.

ENTEROVIRUS

Enterovirus thuộc họ *Picornaviridae*, họ này gồm 2 giống: *Enterovirus* và *Rhinovirus*. Đặc điểm chung là nhỏ, chứa ARN 1 sợi, capsid đối xứng hình khối, không có vỏ bọc.

- Giống *Enterovirus* gồm 4 loài:

+ *Poliovirus*: gồm có 3 typ, gây bệnh bại liệt, viêm màng não.

+ *Coxsackievirus*: gồm có 29 typ, gây viêm màng não vô khuẩn, viêm cơ tim, viêm họng áp tơ, phát ban ngoài da...

+ *Echovirus*: gồm có 32 typ, gây viêm màng não vô khuẩn, viêm đường hô hấp, viêm não, viêm ruột, viêm cơ tim,...

+ *Enterovirus* typ 68-71 gây viêm kết mạc chảy máu, viêm tiểu phế quản; typ 72 của *Enterovirus* gây viêm gan cấp tính (Hepatitis A virus).

- Giống *Rhinovirus*: gây nhiễm trùng đường hô hấp trên.

I. VIRUS BẠI LIỆT (POLIOVIRUS)

Poliovirus xâm nhiễm họng và ruột nên có thể phân lập ở cả 2 nơi. Nó gồm 3 typ: 1, 2, 3.

Poliovirus gây nên bệnh bại liệt, một bệnh cấp tính tác động lên hệ thần kinh trung ương.

Những nơ ron vận động của tủy sống hoặc của vỏ não có thể bị phá hủy và do đó gây nên liệt mềm. Trong một vụ dịch 90 - 93 % các trường hợp là thể ẩn, 4 - 8% bệnh nhẹ với những triệu chứng đường hô hấp và đường ruột, chỉ có 1 - 2% có hội chứng bại liệt.

1. Đặc tính virus học

1.1. Hình thái

Virus bại liệt là một trong những virus nhỏ nhất được biết, đường kính 28 nm. Virus chứa ARN một sợi, capsid đối xứng hình khối gồm có 32 capsome. Phân tử ARN một sợi chiếm 30 % trọng lượng của hạt virus. Phân tử ARN có thể tách khỏi hạt virus và vẫn giữ khả năng xâm nhiễm các nuôi cấy tế bào. Capsid bảo vệ axit nucleic, giúp cho virus cố định lên bề mặt tế bào cảm thụ và mang kháng nguyên đặc hiệu hình thành tính miễn dịch đối với virus.

1.2. Sức đề kháng

Virus đề kháng với ete và thuốc tẩy, bền vững ở pH 4 - 10 nhưng bị mất hoạt tính ở 56 °C trong 30 phút hoặc xử lý bằng formalin, Cl₂, H₂O₂, KMnO₄. Ở nhiệt độ bình thường

virus có thể tồn tại trong phân người từ 1 ngày đến nhiều tuần lễ tùy theo số lượng virus, pH và độ ẩm của phân. Virus giữ khả năng xâm nhiễm trong một thời gian tương đối dài ở trong nước, sữa và các thức ăn khác.

1.3. Tính chất nuôi cấy

Người ta có thể nhiễm virus cho các loài khỉ Rhesus, khỉ Cynomolgus lúc tiêm vào tủy sống, vào não hoặc nhỏ vào mũi. *Poliovirus* có thể lây truyền bằng đường tiêu hóa lúc nhiễm virus cho khỉ qua đường miệng. Hiện nay động vật không còn được sử dụng để chẩn đoán virus nhưng được sử dụng để thử nghiệm vaccine.

Phần lớn những chủng *Poliovirus* có thể phát triển ở tế bào người hoặc tế bào thận khỉ, hoặc tế bào thường trực như tế bào HeLa. *Poliovirus* gây nên ở nuôi cấy tế bào hiệu ứng tế bào bệnh lý đặc trưng: tế bào trở nên tròn, chiết quang, nhân co rút trước khi thoái hóa.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

Poliovirus gồm 3 typ: 1, 2, 3 xác định nhờ phản ứng trung hòa, phản ứng kết hợp bổ thể và phản ứng kết tủa ở môi trường gel. Kháng nguyên trung hòa và kháng nguyên kết hợp bổ thể có thể chiết xuất từ nuôi cấy tế bào hoặc từ thần kinh trung ương bị nhiễm virus.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Đường lây truyền bệnh

Bệnh bại liệt là một bệnh truyền nhiễm mạnh, có thể lây truyền bằng đường tiêu hóa và đường hô hấp nhưng chủ yếu là đường tiêu hóa. Người nhiễm virus do ăn thức ăn nhiễm virus hay tiếp xúc với các vật dụng nhiễm virus hoặc hô hấp các hạt chất tiết nhỏ có chứa virus.

2.2. Sự phát triển của virus ở trong cơ thể

Sau khi xâm nhập vào cơ thể, virus xâm nhiễm vùng miệng họng và ruột, nhân lên ở đó và ở những hạch bạch huyết ở cổ và màng treo ruột. Sau 2, 3 ngày virus được phóng thích vào máu và sự nhiễm trùng thứ phát xảy ra ở những mô nhạy cảm khác mô thần kinh và hệ thần kinh trung ương. Sự nhân lên của những virus ở những vị trí ban đầu và sự nhiễm virus máu tiếp theo, trong nhiều trường hợp không có biểu hiện lâm sàng hoặc cho thấy một chứng bệnh không đặc hiệu, chứng bệnh quan trọng gọi là bệnh bại liệt xảy ra sau nhiễm virus máu và là hậu quả của sự nhân lên của virus và sự phá hủy tế bào ở những vị trí thứ phát. Thời gian nung bệnh từ 7 - 14 ngày, có khi ngắn hơn 3 ngày hoặc dài hơn 35 ngày.

3. Đặc điểm lâm sàng

3.1. Sự nhiễm trùng không biểu hiện

Khoảng 90 - 95% nhiễm *Poliovirus* không cho thấy triệu chứng. Trong những trường hợp này sự nhiễm trùng chỉ giới hạn ở đường tiêu hóa và chỉ có thể xác định bằng cách phân lập virus ở phân hoặc bằng phản ứng huyết thanh.

3.2. Chứng bệnh nhẹ

Bệnh nhân sốt vừa trong 24 - 48 giờ, chứng bệnh nhẹ xảy ra trước khi chứng bệnh nặng. Triệu chứng: đau đầu, biếng ăn, nôn mửa, xung huyết mũi và hầu, đau họng và đôi khi rối loạn tiêu hóa. Chứng bệnh nhẹ không phải là một nét thông thường của bệnh bại liệt và chỉ xảy ra ở 1/3 trẻ em và ít hơn ở người lớn trong số người được chẩn đoán bị bệnh bại liệt.

Chứng bệnh nhẹ được xem là biểu hiện lâm sàng của nhiễm virus máu sau đó bệnh nhân hồi phục. Hội chứng được gọi là bệnh bại liệt non và chiếm khoảng 4 - 8% của tất cả những nhiễm *Poliovirus*.

3.3. Chứng bệnh nặng

Xuất hiện 1 - 3 ngày sau chứng bệnh nhẹ hoặc xảy ra mà không có chứng bệnh nhẹ.

- *Giai đoạn trước bại liệt*: chứng bệnh phản ánh sự xâm nhiễm của *Poliovirus* vào hệ thần kinh trung ương, biểu thị những triệu chứng lâm sàng đầu tiên của sự nhiễm trùng

trong phần lớn những trường hợp. Đặc điểm: sốt, đau đầu, buồn nôn, mửa và dấu hiệu kích thích vừa ở màng não gây nên đau và cứng cổ và lưng, cũng có thể đau ở tứ chi. Ở một vài bệnh nhân chứng bệnh dừng ở đây mà không phát triển thành liệt và được gọi là bệnh bại liệt không liệt.

- *Giai đoạn liệt*: 1 - 5 ngày sau khi xuất hiện chứng bệnh nặng hoặc đôi lúc lâu hơn, người bệnh bị liệt mềm ở những nhóm cơ riêng biệt. Liệt cơ phát triển trong 3 ngày kế tiếp, quy mô phụ thuộc vào vị trí và tình trạng của những thương tổn ở hệ thần kinh trung ương. Sự phục hồi bắt đầu sau khi bệnh ngừng phát triển. Sự hoạt động của những cơ bị liệt có thể được cải thiện trong 4 - 6 tuần lễ tiếp theo, mọi cải thiện thường hoàn tất trong vòng 6 tháng. Vật lý trị liệu có thể hỗ trợ cho sự hồi phục. Hiếm hơn một giai đoạn liệt thứ 2 xảy ra 3 - 4 ngày sau giai đoạn liệt thứ nhất. Khoảng 1 - 2% người bị nhiễm *Poliovirus* phát triển thành chứng bệnh nặng.

4. Các hình thức bại liệt

Những thương tổn gây liệt cơ thông thường xảy ra ở những tế bào của sừng trước tủy sống (chứng bại liệt tủy sống). Những thương tổn tương tự có thể xảy ra ở những vùng tủy sống và não (chứng bại liệt hành não) và ở vỏ não (chứng bại liệt não). Bại liệt hành não đặc biệt nghiêm trọng vì thương tổn của những dây thần kinh sọ gây liệt cho những cơ của khí quản, thanh quản, vòm miệng, làm mất khả năng nuốt và nhanh chóng cản trở sự hô hấp nếu không được điều trị thích hợp. Thương tổn của những trung tâm hô hấp và vận mạch có thể dẫn đến suy hô hấp và trụy tim mạch nên chứng bại liệt hành não có tỷ lệ tử vong cao.

5. Tính miễn dịch

Tính miễn dịch thường xuyên đối với typ *Poliovirus* gây nên sự nhiễm trùng. Tuy nhiên có thể có một mức độ thấp về sự đề kháng khác typ đặc biệt giữa typ 1 và typ 2. Kháng thể bại liệt của mẹ truyền cho con tuần tự biến mất trong 6 tháng đầu của đời sống đứa bé. Kháng thể tiêm vào cơ thể chỉ tồn tại trong 3 - 5 tuần lễ.

Kháng thể trung hòa tạo thành khoảng 7 ngày sau khi cơ thể tiếp xúc với *Poliovirus* và tồn tại suốt đời. Vì virus ở trong não và tủy sống không bị ảnh hưởng bởi kháng thể ở trong máu nên tạo miễn dịch chỉ có giá trị lúc thực hiện trước khi xuất hiện những triệu chứng liên quan đến hệ thần kinh.

Từ lâu người ta biết sự đề kháng bệnh bại liệt liên hệ chặt chẽ với amidan. Những khảo sát gần đây cho thấy sau khi cắt amidan thì mức kháng thể ở miệng và họng giảm xuống rõ rệt, đặc biệt ở trẻ em nam. Ở trẻ em bị cắt amidan thì sự đáp ứng với vaccine bại liệt phát triển chậm và hiệu giá kháng thể thấp hơn trẻ em có amidan nguyên vẹn.

6. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

6.1. Nước não tủy

Bạch cầu gia tăng 10 - 200 /mm³, ít khi lớn 500 /mm³. Trong giai đoạn sớm của bệnh tỷ lệ bạch cầu đa nhân /lymphô cao nhưng trong vòng ít ngày tỷ lệ đó đảo ngược lại. Số lượng tế bào toàn phần chậm trở lại bình thường. Protein trong nước não tủy tăng vừa, trung bình 40 -50 mg/100ml và tồn tại như vậy trong nhiều tuần lễ trước khi số lượng tế bào giảm xuống. Lượng glucose bình thường.

6.2. Phân lập và xác định virus

- *Bệnh phẩm* :

Là que bông ngoáy họng trong thời gian bệnh mới bộc phát nhưng có thể lấy ngoáy hậu môn hoặc lấy phân trong một thời gian dài hơn. Khả năng tìm thấy virus tùy thuộc quá trình chứng bệnh: 80% trong 2 tuần lễ đầu nhưng chỉ 25% trong tuần lễ thứ 3. Trong trường hợp bệnh nhân chết thì lấy não và chất chứa đại tràng. Bệnh phẩm phải được làm lạnh càng sớm càng tốt và nếu gửi đến phòng thí nghiệm quá 1 ngày thì phải giữ ở trạng thái đông lạnh.

- Phân lập và xác định

Nuôi cấy ở tế bào thận khỉ hoặc tế bào màng ối hoặc tế bào thường trực (Hela, KB, WI-38). Virus bại liệt gây nên hiệu ứng tế bào bệnh lý đặc trưng. Xác định typ bằng phản ứng trung hòa.

- Phản ứng huyết thanh :

Lấy huyết thanh kép: lần thứ nhất sau khi bệnh bộc phát, lần thứ hai, 2 - 3 tuần lễ sau để tìm động lực kháng thể. Có thể sử dụng phản ứng kết hợp bổ thể, phản ứng trung hòa. Kháng thể kết hợp bổ thể thay đổi trong quá trình của chứng bệnh. Kháng thể trung hòa xuất hiện sớm và thường có thể khám phá trong thời gian bệnh nhân nằm viện. Kháng thể kết tủa đặc hiệu typ phát triển trong thời gian hồi phục và ít được sử dụng trong chẩn đoán.

Phản ứng huyết thanh ngoài giá trị chẩn đoán bệnh, còn có giá trị xác định được tình trạng nhiễm virus (thể ẩn) trong cộng đồng và xác định hiệu lực của vaccine.

7. Phòng ngừa và điều trị

7.1. Điều trị

Không có thuốc đặc hiệu

7.2. Phòng ngừa:

Bằng biện pháp chung khó thực hiện, chủ yếu bằng vaccine rất hữu hiệu. Có 2 loại vaccine: vaccine Salk và vaccine Sabin.

- Vaccine Salk:

Là vaccine chết chứa 3 typ virus độc lực nuôi cấy ở tế bào thận khỉ và giết chết bằng formol và β propiolacton. Tiêm trong da vaccine tạo nên miễn dịch thể ngăn ngừa không cho virus xâm nhiễm thần kinh trung ương. Vaccine an toàn và hiệu quả nếu sử dụng đúng nguyên tắc. Tuy nhiên vaccine này có một số nhược điểm: không tạo nên miễn dịch tại chỗ do đó virus vẫn có thể nhân lên ở ruột nên không làm giảm nguy cơ lây lan virus, ngoài ra phải tiêm nên khó thực hiện ở quy mô lớn, hơn nữa lại đắt tiền.

- Vaccine Sabin:

Là vaccine sống giảm độc. Đây là một vaccine sống hoàn chỉnh chứa 3 typ virus bại liệt 1, 2, 3 giảm độc. Virus nhân lên trong tế bào ruột tạo thành kháng thể tại chỗ. Miễn dịch thu hoạch không những ngăn cản virus độc lực hoang dại xâm nhiễm thần kinh mà còn ức chế sự xâm nhiễm và nhân lên của các virus đó ngay tại ruột. Hơn nữa vaccine Sabin rẻ khoảng 100 lần so với vaccine Salk và dễ thực hiện vì có thể cho uống hoặc nhỏ ít giọt vào một thỏi đường rồi cho ngậm.

II. COXSACKIEVIRUS

Loài *Coxsackievirus* thuộc họ *Picornaviridae* gồm 29 typ. Chúng khác biệt với các *Enterovirus* khác ở khả năng gây bệnh ở chuột ỏ, các *enterovirus* khác thì hiếm hoặc không. Chúng chia thành 2 nhóm: nhóm A và nhóm B có khả năng gây bệnh ở chuột khác nhau. Cũng như *Poliovirus* chúng xâm nhiễm ruột người và được phân lập lần đầu tiên ở phân của 2 trẻ em ở Coxsackie, New York. Chúng gây nhiều chứng bệnh khác nhau: *Coxsackie A* gây viêm họng áp tở, phát ban ngoài da, gây viêm kết mạc chảy máu, viêm màng não vô khuẩn..., *Coxsackie B* gây viêm cơ tim ở trẻ sơ sinh, viêm đường hô hấp trên, viêm màng ngoài tim, viêm màng trong tim...

III. ECHOVIRUS

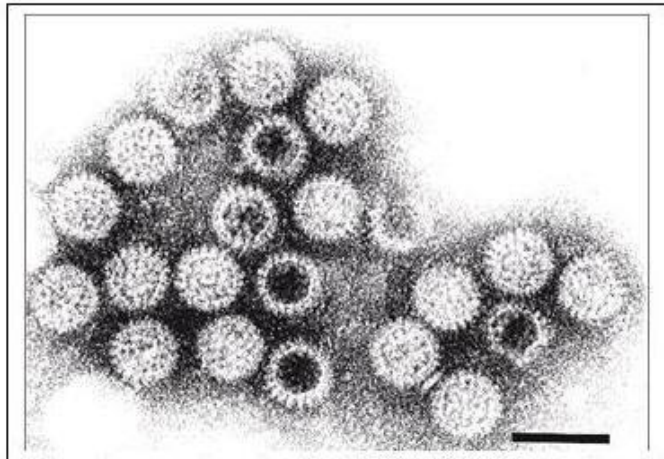
Loài *Echovirus* (enteric cytopathogenic human orphan virus) thuộc họ *Picornaviridae* gồm 33 typ. Chúng cũng tìm thấy ở ống tiêu hóa, gây nên hiệu ứng tế bào bệnh lý ở nuôi cấy tế bào nhưng không gây nên những thương tổn bệnh lý ở chuột ỏ. Chúng liên quan đến một hoặc nhiều hội chứng bệnh từ chứng bệnh hô hấp nhẹ đến thương tổn ở não.

Chúng gây nên viêm màng não vô khuẩn, nhiễm trùng đường hô hấp trên cấp tính, viêm não, viêm ruột, viêm cơ tim, sốt phát ban...

ROTAVIRUS

Rotavirus thuộc giống *Reovirus* họ *Reoviridae* gây nhiễm trùng đường hô hấp và đường tiêu hóa. *Rotavirus* gây bệnh tiêu chảy nặng và đe dọa tính mạng trẻ em dưới 2 tuổi trên toàn thế giới. Virus Norwalk tương tự nhưng nhỏ hơn *Rotavirus* cũng gây bệnh tiêu chảy nhưng ở trẻ em lớn tuổi và người trưởng thành.

I. ĐẶC ĐIỂM VIRUS HỌC

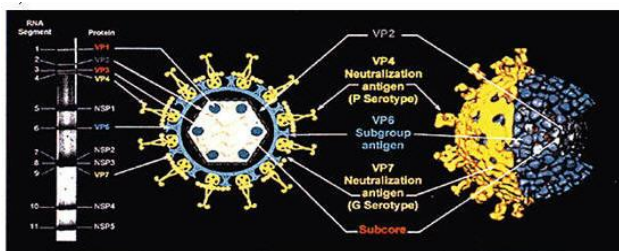


Hình 1 Rotavirus dưới kính hiển vi điện tử

1. Đặc điểm về cấu trúc

Rotavirus được gọi tên như thế vì có dạng tròn như bánh xe kích thước hạt virus là 65-70 nm. Axit nucleic là ARN hai sợi, được chia thành 11 đoạn nằm ở trung tâm của hạt virus, đường kính 38nm được bao bọc bởi hai lớp capsid. Capsid đối xứng hình khối gồm capsid trong và capsid ngoài. Các capsome của lớp trong xếp theo hình nan hoa và kéo nổi

các capsome của lớp ngoài tạo nên hình vòng do vậy các virus này mới có tên là rota (Rota = bánh xe).



Hình 2. Cấu trúc của hạt *Rotavirus*

1.1. Đặc điểm về kháng nguyên

Hai lớp capsid của virus mang đặc điểm kháng nguyên riêng biệt. Lớp capsid ngoài mang tính kháng nguyên đặc hiệu typ. Lớp capsid trong mang kháng nguyên đặc hiệu nhóm.

Rotavirus gây bệnh cho người và các *Rotavirus* gây bệnh cho động vật có kháng nguyên tương tự nhau nhưng không có mối liên quan về mặt kháng nguyên với các virus thuộc họ *Reoviridae*.

Rotavirus gây bệnh cho người gồm có 6 typ huyết thanh. Lúc nhiễm typ huyết thanh nào thì đáp ứng kháng thể cao với typ đó và chỉ có đáp ứng từng phần với các typ khác.

1.2. Đặc điểm nhân lên và khả năng gây bệnh

Rotavirus vào cơ thể người và nhân lên chủ yếu ở niêm mạc tá tràng. Chúng còn gây tiêu chảy ở lợn con, bò sơ sinh hoặc khỉ sơ sinh. Người ta có thể nuôi cấy *Rotavirus* ở nuôi cấy tế bào ruột bào thai người, thận bào thai lợn. Sự nhân lên của virus có thể phát hiện

bằng miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch hiển vi điện tử, nhưng hiệu ứng tế bào bệnh lý không có hoặc tối thiểu.

1.3. Sức đề kháng

Virus bị bất hoạt nhanh chóng khi bị xử lý bằng EDTA (ethylendiamintetracetic acid). Chúng dễ bị bất hoạt ở pH nhỏ hơn 3 và lớn hơn 10, nhưng có sức đề kháng tốt với clo và ete. Chúng bền vững sau nhiều ngày ở trong phân ở nhiệt độ thường.

II. CƠ CHẾ SINH BỆNH

Rotavirus nhân lên trong liên bào nhung mao ruột non phá hủy cấu trúc liên bào và làm cùn nhung mao ruột non. Tế bào hấp thu trưởng thành của nhung mao tạm thời bị thay thế bởi những tế bào chưa trưởng thành không thể hấp thu hữu hiệu đường và thức ăn, gây bài tiết nước và chất điện giải ở ruột non, dẫn tới ỉa chảy thấm thấu do kém hấp thu. Sự hấp thu thức ăn trở nên bình thường lúc các nhung mao ruột tái sinh và các tế bào nhung mao trưởng thành.

III. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH

Ỉa chảy nghiêm trọng và sốt, đôi khi có nôn là một hội chứng thông thường do *Rotavirus* gây nên ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, đặc biệt là trẻ em bú sữa mẹ. Sinh thiết cho thấy niêm mạc ruột non là chỗ nhân lên chính của virus. Virus thải ra trong phân tối đa trong 4 ngày đầu của chứng bệnh nhưng người ta có thể phát hiện virus 7 ngày sau khi bị ỉa chảy. Trong nhiễm trùng thử nghiệm ở khỉ và lợn con, sự nhân lên của virus và những thương tổn bệnh lý xảy ra ở những tế bào của toàn bộ ruột non, nhưng ruột già và những cơ quan khác không bị nhiễm virus.

Bệnh có thể xảy ra từ hình thức nhiễm trùng không biểu hiện đến ỉa chảy vừa, ỉa chảy nghiêm trọng, có thể chết. Bệnh thường khởi phát đột ngột. Nôn mửa trước khi ỉa chảy xảy ra trên 80% trẻ em bị bệnh, khoảng 1 phần 3 trẻ em nằm viện có nhiệt độ trên 39°C. Bệnh thường kéo dài từ 2 - 6 ngày. Dịch nhầy thường thấy trong phân nhưng bạch cầu và hồng cầu tìm thấy ít hơn 15% trường hợp. Nhiễm *Rotavirus* cũng thường cho thấy những triệu chứng đường hô hấp, sốt, nôn, rồi ỉa chảy. Nhiễm trùng *Rotavirus* đặc biệt nghiêm trọng và có thể đưa đến tử vong ở trẻ em suy miễn dịch.

IV. DỊCH TỄ HỌC

Nhiễm *Rotavirus* xảy ra khắp nơi trên thế giới. Trong khoảng 3 tuổi đầu, mỗi trẻ em bị nhiễm *Rotavirus* ít nhất một lần. Ở các nước ôn đới nhiễm trùng xảy ra ở những tháng lạnh về mùa đông. Ở nước ta cũng như các nước nhiệt đới bệnh xảy ra quanh năm, tần số tăng lên ở các tháng mát trời và mưa lạnh: 10, 11, 12. *Rotavirus* là căn nguyên quan trọng nhất gây ỉa chảy mất nước nghiêm trọng ở trẻ nhỏ và trẻ dưới 3 tuổi ở các nước phát triển cũng như các nước đang phát triển và chiếm từ 30 - 50 % các trường hợp ỉa chảy cân nặng viện hoặc cần bù dịch tích cực.

V. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

5.1. Xác định virus

- Bệnh phẩm: Lấy phân bệnh nhân trong tuần lễ đầu của bệnh hoặc hút dịch tá tràng.
- Kỹ thuật xét nghiệm: Quan sát hạt virus trực tiếp ở dưới kính hiển vi điện tử cho thấy có hình dạng tròn như bánh xe (xem hình 1 ở phần đầu của bài). Cũng có thể phát hiện virus trực tiếp từ bệnh phẩm bằng thử nghiệm ngưng kết hạt latex, ngưng kết hồng cầu thụ động. Kỹ thuật miễn dịch liên kết men (ELISA) cũng được sử dụng để phát hiện *Rotavirus* ở mẫu nghiệm phân. Kỹ thuật phân tử điện di ARN của virus từ mẫu nghiệm phân trên gel polyacrylamid cho phép phân biệt các chủng *Rotavirus* gây bệnh ở người.

5.2. Chẩn đoán huyết thanh

- Bệnh phẩm là máu bệnh nhân

- Sử dụng các phản ứng miễn dịch liên kết enzyme (ELISA), miễn dịch phóng xạ, phản ứng miễn dịch huỳnh quang để phát hiện kháng thể IgG trong máu bệnh nhân. Tuy nhiên, chẩn đoán huyết thanh ít có giá trị cho chẩn đoán lâm sàng.

VI. PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ

Bệnh xảy ra ngay ở các nước phát triển có phương tiện y tế hiện đại và cung cấp đầy đủ nước sạch nên không thể phòng ngừa bằng biện pháp vệ sinh đơn thuần. Những tiên bộ trong một số vaccine sống giảm độc cho phép hy vọng có thể phòng ngừa bằng vaccine trong thời gian tới.

Điều trị bằng cách cho uống oresol (ORS) để bù nước và chất điện giải. Chỉ một số trường hợp đến bệnh viện quá nặng mới phải truyền dịch.

VIRUS CÚM (Influenzavirus)

Virus cúm là thành viên của họ *Orthomyxoviridae*. Các virus này là những tác nhân gây bệnh cúm ở người và động vật. Các virus gây bệnh cho người được phân biệt thành 3 type A, B và C.

Có nhiều tác nhân virus khác nhau như virus cúm, virus á cúm, virus hợp bào hô hấp, virus adeno ... đều có thể gây ra hội chứng giống cúm. Nhưng chỉ có virus cúm mới là thủ phạm gây ra bệnh cúm thật sự.

I. CÁC TÍNH CHẤT CỦA VIRUS

1. Hình thể, cấu trúc của virus

Virus cúm hình cầu đường kính từ 80 - 120 nm nhưng đôi khi có dạng hình sợi. Nucleocapsid đối xứng kiểu xoắn tròn ốc, chứa ARN một sợi có trọng lượng phân tử khoảng 4×10^6 daltons kèm theo enzyme ARN polymerase phụ thuộc ARN. Cấu trúc ARN của virus cúm A và B phân làm 8 đoạn gen, còn ở virus cúm C phân làm 7 đoạn, trên mỗi đoạn gen virus có thể ghi dấu cho nhiều mật mã di truyền. Nucleocapsid được bao bọc bởi màng protein nền M1 (M: Matrix), phía ngoài màng lại được bao bọc bởi vỏ ngoài là lớp lipid kép có nguồn gốc từ màng bào tương của tế bào chủ. Protein M2 đâm xuyên và nhô ra khỏi vỏ ngoài, tạo thành các kênh ion. Trên bề mặt vỏ ngoài có những cấu trúc sợi được cấu tạo bởi glycoprotein, tạo nên các kháng nguyên hemagglutinin (ký hiệu là H) và neuraminidase (ký hiệu là N). Mỗi sợi H và N dài 8-10 nm, cách nhau 8 nm. Hai cấu trúc H và N là những kháng nguyên quyết định khả năng ngưng kết hồng cầu động vật.

2. Sự nhân lên của virus

Các virus cúm nuôi cấy dễ dàng trong phôi gà. Ngoài ra, người ta còn dùng các nuôi cấy tế bào thận phôi người, thận khỉ và chuột lang để nuôi cấy virus cúm in vitro.

Khi xâm nhập vào tế bào thích hợp thì ARN của virus được tổng hợp trong nhân của tế bào vật chủ, còn các thành phần khác của virus được tổng hợp trong bào tương của tế bào. Các hạt virus mới được hình thành ở màng tế bào. Màng tế bào vật chủ bị đẩy lùi ra, sau đó giải phóng ra những hạt virus hoàn chỉnh. Sự nhân lên của virus trong tế bào vật chủ có thể bị ức chế bởi actinomycin D. Một chu kỳ hoàn chỉnh của virus khoảng 12 giờ.

Một tế bào bị nhiễm virus cúm sau khoảng 12 giờ phần lớn là sinh ra các hạt virus hoàn chỉnh (virion), nhưng đôi khi có thể sản sinh ra một loại virus ở trạng thái không hoàn chỉnh (hạt DIP: Defective interfering particles). Những hạt virus không hoàn chỉnh chứa rất ít hoặc không có ARN, mất khả năng gây xâm nhiễm, nhưng vẫn giữ được khả năng ngưng kết hồng cầu.

3. Sức đề kháng với các tác nhân lý hóa học

- Hạt virus bị phá hủy bởi ether và deoxycholate natri do nó có 20 - 30% lipid.
- pH thích hợp nhất là 6,5 - 7,9.
- Virus chịu nhiệt kém : Ở 56°C - 60°C tính xâm nhiễm bị phá hủy trong một vài phút, nhưng hoạt tính ngưng kết hồng cầu vẫn được duy trì.

4. Cấu tạo kháng nguyên của virus

- Kháng nguyên nucleocapsid: Là thành phần đối xứng hình xoắn ốc nằm bên trong vỏ bọc. Đó là kháng nguyên kết hợp bổ thể hòa tan có thành phần hóa học là nucleoprotein. Dựa vào kháng nguyên nucleocapsid và protein M người ta chia các chủng virus cúm ra làm 3 type huyết thanh A, B, C. Kháng nguyên của mỗi type khác nhau và không phản ứng chéo với kháng nguyên của hai type kia.
- Kháng nguyên protein nền M1: Là thành phần cấu trúc chính bao bọc nucleocapsid.

-Kháng nguyên hemagglutinin và kháng nguyên neuraminidase: Bản chất là glycoprotein nằm trên vỏ bọc của virus. Hai kháng nguyên này có vai trò trong sự xâm nhiễm vào tế bào và sự thoát ra khỏi tế bào của hạt virus. Nhờ có kháng nguyên bề mặt này mà virus cúm có thể ngưng kết hồng cầu của 20 loài động vật khác nhau, hay dùng nhất là 1% dịch treo hồng cầu gà, hồng cầu người nhóm O và chuột lang. Kháng nguyên H đặc trưng cho týp, kháng nguyên N đặc trưng thứ týp (subtype). Các cấu trúc H và N của virus cúm có thể thay đổi trong từng thứ týp. Hiện nay có 16 cấu trúc kháng nguyên H (H1 đến H16) và 9 cấu trúc kháng nguyên N (N1 đến N9) khác nhau đặc hiệu cho từng thứ týp của các týp cúm A, B và C.

- Sự thay đổi kháng nguyên của virus cúm: Cấu trúc kháng nguyên của virus cúm (kháng nguyên H và kháng nguyên N) thay đổi rõ nhất, đặc biệt với virus type A. Trong type A và B những biến chủng có thể phân biệt nhờ sự sai biệt kháng nguyên H và kháng nguyên N. Trong một ít thập kỷ qua cứ khoảng 10 - 12 năm xuất hiện một biến chủng, chủ yếu là một thứ týp của type A và trong một thời gian nhất định chỉ một thứ týp duy nhất chiếm ưu thế.

Genom của virus cúm phân làm nhiều đoạn là nguyên nhân dẫn đến sự thay đổi kháng nguyên. Có 2 kiểu thay đổi kháng nguyên:

+ Hoán vị kháng nguyên (antigenic shift): Hiện tượng hoán vị kháng nguyên xảy ra khi có 2 hay nhiều chủng virus, với nhiều đoạn ARN khác biệt nhau về mặt di truyền, cùng lúc xâm nhiễm vào một tế bào. Các đoạn genom hoán vị với nhau. Biến chủng virus có thể lây nhiễm vào vật chủ mới. Hiện tượng hoán vị kháng nguyên chỉ thấy xảy ra ở virus cúm A và là nguyên nhân gây ra các vụ đại dịch cúm trên toàn cầu.

+ Biến thể kháng nguyên (antigenic drift): là quá trình đột biến ngẫu nhiên xảy ra ở gen mã hóa cho hemagglutinin dẫn đến sự thay đổi một số axit amin trong protein hemagglutinin. Hiện tượng biến thể kháng nguyên xảy ra ở cả 2 virus cúm A và B, là nguyên nhân gây ra các vụ dịch cúm địa phương trong thời gian giữa các đại dịch.

Các biến chủng mới, khác với chủng cũ là nó có những thành phần kháng nguyên mới, thay thế cho những thành phần kháng nguyên cũ, do đó những kháng thể miễn dịch cũ không còn tác dụng với kháng nguyên mới. Cấu trúc kháng nguyên virus type A đột biến nhiều hơn virus type B, còn virus type C hiện nay chưa tìm thấy kháng nguyên đột biến.

II. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH CỦA VIRUS

Virus cúm type A, B, C là tác nhân gây ra bệnh cúm ở người với những đặc điểm rất đặc biệt như: Tính cảm thụ cao, thời gian ủ bệnh rất ngắn từ 1- 2 ngày, bệnh diễn biến nhanh chóng, gây ra một sức miễn dịch cao nhưng không lâu bền, lây truyền trực tiếp qua đường hô hấp. Đó là những nguyên nhân làm cho bệnh cúm dễ lan tràn thành các vụ dịch lớn

1. Sự lan truyền của virus trong cơ thể

Virus vào cơ thể bằng đường hô hấp, nó xâm nhiễm các tế bào niêm mạc đường hô hấp trên gây thương tổn niêm mạc làm xuất hiện các phản xạ ho và hắt hơi. Quá trình phát triển của virus ở đường hô hấp trên dẫn tới sự hủy hoại của các tổ chức liên bào, mở đường cho virus vào phế quản và vào phổi hay cũng có thể mở đường cho các vi khuẩn gây xâm nhiễm thứ phát khi các tổ chức tế bào đã mất hết khả năng tự vệ bình thường của nó. Đó là các thể viêm phổi do virus hay các biến chứng khác do nhiễm khuẩn thứ phát.

2. Hình ảnh lâm sàng

Thường gặp là thể điển hình với các đặc điểm là sau 1 - 2 ngày ủ bệnh, xuất hiện rét run, sốt, đau khắp mình mẩy, suy nhược, tổn thương bộ máy hô hấp, bệnh khởi nhanh nhưng mệt mỏi kéo dài. Ngoài ra có thể gặp thể nặng với các triệu chứng của bệnh phế quản -

phế viêm do virus hoặc do nhiễm các vi khuẩn tụ cầu, liên cầu, phế cầu, *Klebsiella pneumoniae*..., thường gặp ở người già và trẻ nhỏ với tỷ lệ tử vong cao.

3. Dịch tễ học

Bệnh lây trực tiếp qua đường hô hấp, thường gây dịch lớn, nhất là type A. Dịch cúm thường xảy ra vào mùa đông xuân. Sau khi nhiễm bệnh cúm sẽ có miễn dịch đặc hiệu type kéo dài từ 6 tháng đến 3 năm.

Các thứ týp H và N khác nhau của các virus cúm có thể gây bệnh cho người và nhiều động vật khác nhau. Một số thứ týp thường gây bệnh ở người như H3N2, H1N1... Riêng thứ týp H5N1 của virus cúm A là loại gây bệnh ở gia cầm nhưng hiện nay đã vượt qua rào cản giới hạn thụ thể đặc hiệu loài để gây nhiễm ở động vật có vú và cả người. Từ năm 1997 đến nay, dịch cúm A (H5N1) xảy ra liên tiếp ở nhiều nước châu Á đặc biệt là Trung Quốc, Thái Lan, Việt Nam,....

III. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

1. Chẩn đoán phân lập và xác định virus

Virus được phân lập từ bệnh phẩm ngoáy mũi, ngoáy họng, nước rửa mũi họng của bệnh nhân hoặc từ mô phổi trong những trường hợp tử vong.

Chủ yếu người ta phân lập virus cúm trên phôi gà bằng cách tiêm truyền bệnh phẩm vào túi ối của phôi gà từ 10 - 13 ngày. Sau đó để 3 ngày ở nhiệt độ 35⁰C, hút nước ở khoang ối để xác định virus. Virus phân lập ra được định loại bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu với các kháng huyết thanh type.

Ngoài ra người ta có thể phân lập virus bằng cách nuôi cấy bệnh phẩm trong các nuôi cấy tế bào thận khi hoặc thận phôi người.

2. Một số phương pháp khác

- Phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp để xác định virus cúm trong nước súc họng của bệnh nhân.

- Phát hiện các đoạn ARN của virus cúm ở trong các dịch đường hô hấp như dịch mũi, dịch hầu họng, dịch tỵ hầu, dịch khí phế quản bằng kỹ thuật khuếch đại gen (RT-PCR: Reverse transcriptase - Polymerase chain reaction). Kỹ thuật này có độ nhạy và độ đặc hiệu cao giúp chẩn đoán nhanh và sớm bệnh cúm.

3. Chẩn đoán huyết thanh

Lấy 5ml máu bệnh nhân để vào ống nghiệm vô khuẩn, khi máu đông, tách lấy phần huyết thanh. Phải lấy máu 2 lần (huyết thanh kép) cách nhau 10 - 14 ngày để tìm động lực kháng thể. Có 2 phản ứng huyết thanh thường được sử dụng là phản ứng kết hợp bổ thể dùng kháng nguyên nucleocapsid, phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu dùng kháng nguyên ngưng kết hồng cầu.

IV. PHÒNG BỆNH VÀ ĐIỀU TRỊ

1. Phòng bệnh

Do phương thức truyền bệnh trực tiếp giữa người với người, bệnh lan tràn rất nhanh cho nên công tác phòng bệnh chung rất khó thực hiện. Trong vụ dịch phải chú trọng tránh các nhiễm khuẩn thứ phát bằng cách nâng cao sức đề kháng của cơ thể.

- Phòng bệnh đặc hiệu bằng vaccine : Có 2 loại vaccine

+ Vaccine chết : dùng virus cúm nuôi cấy trong phôi gà, giết chết bằng formol và nhiệt độ hoặc beta-propiolacton, tiêm dưới da hoặc phun vào mũi.

+ Vaccine sống giảm độc lực: phun vào mũi.

Các vaccine phòng bệnh cúm thường là vaccine phối hợp nhiều chủng virus cúm điển hình thường gặp nhất. Tuy vậy các vaccine này có nhược điểm là khi virus lưu hành đã biến dị thì các vaccine điều chế từ các chủng virus cũ hầu như không có tác dụng. Vì vậy hiện nay người ta đang nghiên cứu các biện pháp bổ sung cho vaccine, một trong các biện pháp đó là dùng interferon và interferonogen để phòng chống cúm.

2. Điều trị

Khi gặp thể nặng như viêm phổi nguyên phát ở trẻ em do virus cúm... người ta tiêm gama-globulin. Dùng kháng sinh trong điều trị hoặc dự phòng các nhiễm khuẩn thứ phát ở trên những cơ thể suy kiệt hoặc có bệnh mãn tính nặng như bệnh lao, bệnh tim...

PARAMYXOVIRIDAE

Họ virus này là một nhóm gồm nhiều tác nhân khác nhau về khả năng gây bệnh, về sự phân bố trong giới động vật và về tính chất sinh vật học của chúng.

Các virus này có hình thể và cấu trúc rất gần gũi với họ *Orthomyxoviridae*, nhưng chúng có những tính chất khác biệt như: kích thước từ 150 - 700nm, ARN có trọng lượng phân tử từ 5 - 7.10^6 daltons, nucleocapsid cuộn nhỏ có đường kính từ 12 đến 18nm, sự hiện diện thường xuyên của một protein liên kết tế bào (gây ra các hợp bào), tính vững bền của các kháng nguyên...

Họ *Paramyxoviridae* được phân chia thành 3 giống:

- *Paramyxovirus*: virus á cúm và virus quai bị
- *Morbillivirus*: virus sởi
- *Pneumovirus*: virus hợp bào đường hô hấp

I. VIRUS Á CÚM

1. Các tính chất chung của virus

Virus á cúm có nhiều hình thái như hình cầu, hình bầu dục, kích thước 100 - 250nm. Chứa ARN 1 sợi. Virus nhân lên tốt trong các nuôi cấy tế bào thận khỉ, bào thai người... Virus á cúm type 1, 2, 3 và 4 ngưng kết được hồng cầu chuột lang, hồng cầu khỉ và người ở 4°C - 37°C .

2. Khả năng gây bệnh cho người

Virus á cúm gây nên ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ từ những nhiễm trùng nhẹ ở đường hô hấp trên đến viêm tiểu phế quản, viêm phổi, viêm thanh quản - phế quản đặc biệt nghiêm trọng. Chủ yếu thường gặp virus á cúm type 1, 2, 3 còn type 4 thì ít gặp hơn.

3. Chẩn đoán virus

- Phân lập virus từ nước rửa cổ họng, nuôi cấy trong các nuôi cấy tế bào thận khỉ hoặc bào thai người.
- Chẩn đoán huyết thanh thường dùng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu.

4. Phòng bệnh và điều trị

- Phòng bệnh chung gặp rất nhiều khó khăn. Phòng bệnh đặc hiệu bằng vaccine bất hoạt virus á cúm type 1, 2, 3 rất ít có kết quả.
- Điều trị: Không có thuốc đặc hiệu, chú ý đề phòng các biến chứng do nhiễm khuẩn thứ phát.

II. VIRUS QUAI BỊ

1. Các tính chất của virus

Kích thước của virus quai bị thay đổi từ 85 - 340nm, hình thể đa dạng nhưng cũng có thể hình sợi chỉ. Thành phần hóa học giống như các Paramyxovirus nó ngưng kết được hồng cầu gà, chuột lang... và hấp phụ được hồng cầu trên các tế bào bị xâm nhiễm trong các nuôi cấy tế bào hoặc trong nước khoang ối của phôi gà bị xâm nhiễm. Virus quai bị nhân lên tốt trên phôi gà.

Virus quai bị có 3 loại kháng nguyên:

- Kháng nguyên S là nucleoprotein.
- Kháng nguyên V tạo ra từ vỏ bọc. Đó là kháng nguyên ngưng kết hồng cầu và Neuraminidaza.

- Kháng nguyên dị ứng: Kháng nguyên này làm tăng tính cảm thụ đặc hiệu theo type khi người ta tiêm trong da cơ thể đã bị cảm nhiễm bằng chất dịch lấy từ khoang ối và khoang đệm phôi gà bị xâm nhiễm.

2. Khả năng gây bệnh cho người

Bệnh quai bị là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, lây và gây dịch do virus quai bị gây nên. Thể điển hình của bệnh có thời kỳ nung bệnh khoảng 2 - 3 tuần. Khởi đầu bệnh nhân thấy khó chịu, hơi sợ gió, nhức đầu và sốt lên dần. Đây là thời kỳ lây nhất, nhưng đoán ngay ra bệnh lại rất khó. Hôm sau thấy nhai, nuốt ngược, đau ở trước tai. Sau đó 1 bên tuyến mang tai bắt đầu sưng và đau rồi 2 - 3 hôm sau lan sang bên kia. Đa số là sưng cả 2 bên, tuy nhiên sưng 1 bên cũng hay gặp. Các tuyến nước bọt khác cũng có thể bị viêm (tuyến dưới hàm, tuyến dưới lưỡi). Bệnh nhân sốt 39°C - 40°C trong 3 - 4 ngày. Phần nhiều bệnh khỏi sau 8 - 10 ngày.

Bệnh quai bị có thể có một số biến chứng thường gặp ở người lớn như: viêm tinh hoàn, viêm buồng trứng, viêm tụy... Các trường hợp viêm não, viêm màng não - não rất hiếm, nhưng nếu có thì rất nặng và có thể tử vong.

Bệnh quai bị có quanh năm, trẻ em dễ mắc bệnh và người lớn chưa mắc vẫn có thể bị lây bệnh. Ô bệnh duy nhất là người. Bệnh lây trực tiếp qua đường hô hấp. Bệnh quai bị để lại một trạng thái miễn dịch lâu dài, rất ít khi gặp người bị mắc bệnh lần thứ hai.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Phân lập virus

Bệnh phẩm là nước bọt cấy vào phôi gà hoặc vào trong các nuôi cấy tế bào thận khỉ, Hela, tế bào ối của người. Xác định virus bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu và phản ứng trung hòa với huyết thanh mẫu.

3.2. Phản ứng huyết thanh

Thường sử dụng phản ứng kết hợp bổ thể và phản ứng ngăn ngưng kết hồng cầu.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh: Cách ly bệnh nhân. Dùng gamma globulin. Dùng vaccine chết hoặc vaccine sống giảm độc lực.

4.2. Điều trị: Không có thuốc đặc hiệu: chủ yếu phải chăm sóc bệnh nhân, tránh đi lại nhiều khi có biến chứng viêm tinh hoàn.

III. VIRUS SỞI

1. Các tính chất của virus

1.1. Cấu trúc

Hình thể chủ yếu của virus là hình cầu, nhưng có khi là hình sợi chỉ, kích thước khoảng 140nm. Virus chứa ARN 1 sợi, nucleocapsid đối xứng hình xoắn ốc, có vỏ bọc. Trên bề mặt vỏ bọc của virus có các yếu tố ngưng kết hồng cầu.

1.2. Sức đề kháng

Virus nhạy cảm đối với ete. Virus sởi có 1 sức đề kháng cao. Nó có thể sống sót nhiều ngày ở 36°C , ở 22°C sống được trên 2 tuần.

1.3. Tính chất kháng nguyên

- Kháng nguyên ribonucleoprotein hay còn gọi là kháng nguyên kết hợp bổ thể.
- Kháng nguyên ngưng kết hồng cầu: nằm trên bề mặt vỏ bọc. Virus sởi làm ngưng kết hồng cầu khỉ.
- Dung huyết tố: Tính chất dung huyết của virus sởi được Peries mô tả năm 1961. Hạt virus nguyên vẹn cũng như yếu tố ngưng kết hồng cầu tách rời, đều có hoạt tính tan huyết.

1.4. Nuôi cấy

Để nuôi cấy virus sởi, người ta hay dùng nuôi cấy tế bào thận người và thận khỉ, tế bào màng ối người, tế bào phôi gà... Virus sởi trong quá trình phát triển ở nuôi cấy tế bào đã

gây ra hiệu ứng tế bào bệnh lý như tạo ra những đám tế bào khổng lồ có nhiều nhân và những hạt vùi ưa eosin trong bào tương và trong nhân.

2. Khả năng gây bệnh của virus

Bệnh sởi là 1 bệnh phát ban truyền nhiễm và gây dịch do virus sởi gây nên.

2.1. Sự lan truyền của virus trong cơ thể

Virus sởi xâm nhiễm vào đường hô hấp trên hoặc có thể vào mắt và nhân lên ở các tế bào biểu mô và mô bạch huyết kế cận. Qua đợt nhiễm virus máu tiên phát ngăn virus được phân tán đến mô bạch huyết xa hơn. Sự nhân lên của virus ở đường hô hấp và ở kết mạc gây nên những triệu chứng như: sổ mũi, ho khan, đau đầu, viêm kết mạc, sốt và dấu hiệu Koplick ở niêm mạc miệng. Nhiễm virus máu xảy ra ở cuối thời kỳ ủ bệnh làm cho virus phân tán sâu rộng hơn nữa vào mô bạch huyết và làm phát ban ngoài da. Virus sởi cũng nhân lên và phá hủy đại thực bào và lympho bào gây nên suy giảm miễn dịch nhất là miễn dịch qua trung gian tế bào và quá mẫn muộn. Sự suy giảm miễn dịch ở trẻ em mắc bệnh sởi có vai trò quan trọng trong cơ chế nhiễm lao hoặc các vi khuẩn khác sau sởi (lao sơ nhiễm, viêm phế quản phổi sau sởi,...)

2.2. Dịch tễ học

Bệnh sởi là một trong những bệnh dễ lây nhất, lưu hành ở vùng mật độ dân số cao, thỉnh thoảng lại phát sinh thành dịch, người lớn thường đã qua một lần mắc bệnh.

Bệnh lây trực tiếp qua đường hô hấp và niêm mạc mắt. Lây nhất ở thời kỳ khởi phát và trong khi phát ban. Trẻ em trên 6 tháng tuổi, miễn dịch do người mẹ truyền cho đã hết, lúc đó tính cảm thụ tăng rất cao.

Bệnh sởi trên toàn thế giới đều do một giống virus độc nhất và bền vững gây nên. Miễn dịch thu được sau khi khỏi bệnh bền vững suốt đời, những trường hợp mắc bệnh lần thứ hai rất hiếm.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Phân lập và xác định virus

Phân lập virus từ nước rửa họng và máu 48 giờ trước khi ban xuất hiện và 30 giờ sau khi nổi ban. Dùng các bệnh phẩm nuôi cấy vào trong các nuôi cấy tế bào cảm thụ. Xác định virus bằng cách tìm các tế bào khổng lồ, các tiểu thể ưa axit trong bào tương và trong nhân. Hoặc dùng phản ứng trung hòa trong các nuôi cấy tế bào.

3.2. Chẩn đoán huyết thanh

Có thể dùng các phản ứng huyết thanh như phản ứng trung hòa, phản ứng kết hợp bổ thể.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

- Cách ly bệnh nhân sởi cho đến khi khỏi bệnh.

- Đối với các trẻ em có tiếp xúc với bệnh nhân sởi thì nên dùng huyết thanh của người đã mắc bệnh sởi có chứa lượng lớn gamma globulin đặc hiệu chống sởi để có thể ngăn ngừa không cho bệnh xuất hiện hay ít nhất cũng có thể làm cho sự tiến triển của bệnh nhẹ đi rất nhiều.

- Phòng bệnh đặc hiệu bằng vaccine: là biện pháp phòng bệnh có hiệu quả nhất. Có 2 loại vaccine:

+ Vaccine sởi chết: hiện nay không dùng vì phải tiêm nhiều lần, gây miễn dịch yếu và hay gây hiện tượng quá mẫn khi tiêm nhắc lại.

+ Vaccine sởi sống giảm độc lực: Vaccine được tiêm 1 mũi x 0,5ml dưới da phía ngoài cánh tay. Hiệu lực của vaccine đến 95%.

Phản ứng tại chỗ và toàn thân nhẹ sau khi tiêm chủng 6 - 8 ngày. Không nên tiêm vaccine sởi cho trẻ ít tháng tuổi quá vì dưới 6 tháng trẻ vẫn còn kháng thể sởi của mẹ truyền cho. Tốt nhất là tiêm cho trẻ 9 - 11 tháng tuổi.

Hiện nay ở nước ta đang dùng loại vaccine sởi sống giảm độc lực trong chương trình tiêm chủng mở rộng.

4.2. Điều trị: Trong các trường hợp không có biến chứng, chữa bệnh chỉ nhằm giải quyết các triệu chứng. Cho trẻ nằm nghỉ, ăn các thức ăn dễ tiêu. Chỉ dùng thuốc kháng sinh khi có biến chứng nhiễm khuẩn thứ phát. Dùng gamma globulin đặc hiệu chống sởi để điều trị, có tác dụng rất tốt.

IV. VIRUS HỢP BÀO ĐƯỜNG HÔ HẤP (Respiratory syncytial virus: RS virus)

1. Các tính chất chung của virus

Virus hợp bào đường hô hấp (virus RS) là một virus chứa ARN 1 sợi, có kích thước khoảng 65 - 300nm, nhạy cảm với ete và có một cấu trúc giống như cấu trúc của các virus cúm và sởi. Virus RS có tất cả đặc tính chủ yếu của các Paramyxoviridae, chỉ khác là ở chỗ không gây ngưng kết hồng cầu và không gây hấp phụ hồng cầu, cũng như không có khả năng nhân lên trong phôi gà. Virus RS bị mất hoạt lực mau chóng ở pH 3,0. Virus RS nhân lên trong một số nuôi cấy tế bào nguyên phát như tế bào lưỡng bội của người, tế bào thận khỉ, và nuôi cấy tế bào thường trực như Hela, Hep-2, v.v... Trong các nuôi cấy tế bào bị nhiễm virus hình thành hợp bào, các tế bào khổng lồ, một số tế bào nuôi bị thương tổn tròn lại và thoái hóa riêng biệt.

2. Khả năng gây bệnh cho người

Virus RS gây bệnh đường hô, chủ yếu ở trẻ em như viêm đường hô hấp trên, viêm phế quản, viêm tiểu phế quản, viêm phế quản-phổi và viêm thanh quản phế quản. Những thể bệnh nặng thường xảy ra ở trẻ còn bú. Bệnh ở người lớn thường nhẹ và giới hạn ở đường hô hấp trên.

Virus RS lưu hành rộng rãi ở nhiều vùng trên thế giới. Chúng lan truyền rất nhanh và mạnh từ người sang người qua đường hô hấp.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

- Phân lập virus bằng cách cấy bệnh phẩm là chất tiết mũi và họng của bệnh nhân vào các nuôi cấy tế bào Hep-2, Hela, tế bào lưỡng bội của người, v.v... Nếu bệnh phẩm có chứa virus RS thì sau 3 - 14 ngày sẽ xuất hiện các hợp bào điển hình trong các nuôi cấy tế bào bị nhiễm virus. Người ta định loại virus phân lập được bằng phản ứng kết hợp bổ thể và bằng phản ứng trung hòa trong nuôi cấy tế bào.

- Chẩn đoán huyết thanh bằng các phản ứng kết hợp bổ thể và trung hòa.

4. Phòng bệnh và điều trị

Hiện nay, chưa có biện pháp phòng bệnh đặc hiệu nào có hiệu quả, cũng như chưa có thuốc điều trị đặc hiệu.

FLAVIVIRIDAE

Họ *Flaviviridae* gồm nhiều virus arbo (Arbovirus: Arthropod - borne viruses), đó là những virus do các loài côn trùng tiết túc hút máu như muỗi hoặc ve mang và lây truyền giữa các động vật có xương sống (kể cả loài người). Các virus arbo muốn truyền bệnh từ động vật có xương sống này sang động vật có xương sống khác phải có môi giới trung gian là côn trùng tiết túc (trừ những trường hợp không bình thường). Khi côn trùng tiết túc hút máu động vật đang ở giai đoạn nhiễm virus huyết, virus sẽ nhân lên ở trong cơ thể côn trùng tiết túc vài ngày (thời kì nung bệnh bên ngoài), nếu côn trùng tiết túc này đốt động vật cảm thụ khác thì sẽ truyền bệnh cho động vật đó. Các virus này nhân lên trong tế bào các loài côn trùng tiết túc (muỗi, ve...) nhưng không gây bệnh cho chúng.

Trong các virus thuộc họ *Flaviviridae* gây bệnh ở Việt Nam thường gặp nhất là virus viêm não Nhật Bản và virus Dengue.

I. VIRUS VIÊM NÃO NHẬT BẢN

Virus viêm não Nhật Bản (VNNB) là tác nhân gây bệnh viêm màng não- não ở người. Virus VNNB lưu hành ở khu vực Tây Thái Bình Dương và Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam.

1. Đặc điểm virus học

- Virus VNNB thuộc họ *Flaviviridae*. Virus có hình cầu đường kính từ 30 đến 35nm. Virus chứa ARN một sợi, nucleocapsid đối xứng hình khối. Có một vỏ bọc bên ngoài capsit.

- Virus bị mất hoạt lực ở 56⁰C trong 30 phút. Virus bị phá hủy bởi ether và desoxycholat Natri.

- Virus có thể nhân lên trong phôi gà và trong các nuôi cấy tế bào thận khỉ, thận lợn, thận cừu, thận chuột đất vàng (hamster).

- Có nhiều loài động vật cảm thụ tốt đối với virus VNNB như chuột nhắt trắng mới đẻ và trưởng thành, mèo, chó con, ngựa, lợn, dơi và nhiều loài chim.

- Virus VNNB có ngưng kết hồng cầu tốt, có thể gây ngưng kết hồng cầu ngỗng và hồng cầu gà con 01 ngày tuổi.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

- Ổ chứa virus VNNB là các loài chim hoang dại và nhiều loài động vật khác như lợn, chó, trâu bò, ngựa... Ở Việt Nam đã phân lập được virus VNNB từ chim liều điều (*Garrulax perspicollatus*) và lợn.

- Côn trùng tiết túc môi giới là muỗi *Culex tritaeniorhynchus*, *Culex pipiens*, *Culex gelidus*... Ở Việt nam đã tìm thấy virus này ở muỗi *Culex tritaeniorhynchus*.

Các côn trùng môi giới này có thể gây nhiễm virus cho các loài gia súc và gia cầm, đa số là ở thể ẩn, tuy vậy có thể gây ra các vụ dịch viêm não ở gia súc như ngựa, lợn. Các loại gia súc và gia cầm dù ở thể bệnh nào, cũng đều có giai đoạn nhiễm virus huyết. Chính vì vậy, các loài muỗi hút máu ở giai đoạn này sẽ là điều kiện gây thành dịch ở người.

Bệnh viêm não Nhật Bản có một tỷ lệ cao ở thể ẩn, tỷ lệ mắc bệnh thể ẩn trên thể nhiễm virus có biểu hiện lâm sàng là 300/1 đến 200/1. Bệnh thường xảy ra vào những tháng hè thu, ở mọi lứa tuổi, nhưng chủ yếu là ở trẻ em.

2.2. Khả năng gây bệnh ở người

Khi muỗi mang virus đốt người, người sẽ mắc bệnh, phần lớn là thể ẩn, một số trường hợp mắc bệnh nhẹ chỉ biểu hiện: nhức đầu, sốt nhẹ và khó chịu trong vài ngày.

Thể điển hình là viêm não, thời kỳ ủ bệnh từ 4 đến 21 ngày. Bệnh bắt đầu từ từ hoặc đột ngột với sốt cao 39- 40⁰C, nôn, nhức đầu dữ dội. Về sau xuất hiện các triệu chứng thần kinh, tâm thần và thực vật. Sốt cao kèm theo cứng gáy, co giật, rối loạn trương lực cơ, liệt vận động, rối loạn hô hấp, rối loạn ý thức, hôn mê... Virus gây thương tổn rất trầm trọng ở vỏ não, các hạch đáy não, ở vỏ tiểu não và sừng tủy. Tỷ lệ tử vong cao. Sau khi khỏi bệnh, nếu có di chứng thường là di chứng tâm thần như thiếu năng tâm thần, tâm thần sa sút, giảm trí tuệ.... và di chứng thần kinh như liệt, động kinh...vv...

3. Chẩn đoán virus học

Để chẩn đoán xác định bệnh viêm não Nhật Bản phải căn cứ vào phân lập virus và chẩn đoán huyết thanh vì hình ảnh lâm sàng rất có thể nhầm lẫn với nhiều tác nhân virus gây viêm não khác.

3.1. Phân lập virus

Bệnh phẩm là máu của bệnh nhân trong giai đoạn sốt hoặc là não của tử thi được tiêm vào não của chuột nhắt trắng mới đẻ 1 - 2 ngày tuổi (chuột ổ) là những súc vật rất nhạy cảm với các Arbovirus. Theo dõi 8-10 ngày, thấy chuột liệt và chết. Sau đó định loại virus bằng phản ứng trung hòa với các kháng huyết thanh mẫu trên chuột ổ.

Có thể phân lập virus trên nuôi cấy tế bào muỗi C6/36 hay AP-61.

3.2. Chẩn đoán huyết thanh

Có thể dùng phản ứng ngưng kết hồng cầu, phản ứng kết hợp bổ thể. Cần lấy huyết thanh bệnh nhân 2 lần cách nhau 10 - 14 ngày để tìm động lực kháng thể. Nếu hiệu giá kháng thể trong huyết thanh lấy lần thứ hai tăng lên rõ rệt mới kết luận là nhiễm virus viêm não Nhật bản.

Hiện nay, thường dùng phản ứng MAC ELISA để phát hiện kháng thể IgM. Phản ứng này có độ nhạy cao, độ đặc hiệu cao và chỉ lấy máu một lần.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1. Phòng bệnh chung

- Tiêu diệt ổ chứa.

- Tiêu diệt côn trùng trung gian truyền bệnh: Diệt muỗi và bọ gậy bằng hóa chất, bằng tác nhân sinh học,...

- Đối với người bệnh và người lành phải nằm màn, tránh muỗi đốt.

4.2. Phòng bệnh đặc hiệu

Dùng vaccine phòng bệnh viêm não Nhật bản. Hiện nay ở nước ta đang dùng loại vaccine bất hoạt, dạng nước, tiêm phòng cho trẻ em ở vùng có dịch lưu hành.

4.3. Chữa bệnh

Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Chữa các triệu chứng là chủ yếu, chăm sóc bệnh nhân, nâng cao thể trạng, hạn chế các di chứng.

II. VIRUS DENGUE

Virus Dengue là tác nhân gây ra bệnh sốt Dengue cổ điển và bệnh sốt xuất huyết Dengue (SXHD). Bệnh do virus Dengue gây ra có ở nhiều nơi trên thế giới.

1. Đặc điểm virus học

- Virus Dengue thuộc họ *Flaviviridae*, gồm có 4 type huyết thanh virus Dengue gây bệnh cho người: Virus Dengue type 1, virus Dengue type 2, virus Dengue type 3 và virus Dengue type 4.

- Virus Dengue chứa ARN một sợi, nucleocapsid đối xứng hình khối, có một vỏ bọc nucleocapsid. Hạt virus hoàn chỉnh có đường kính khoảng 50nm. Bộ gen của virus dài khoảng 11kb (kilobases), gồm có 3 gen mã hóa các protein cấu trúc là nucleocapsid hoặc protein lõi (C), protein màng (M) và protein vỏ bọc (E), và 7 gen mã hóa các protein không cấu trúc (NS). Thứ tự mã hóa các protein như sau : 5' - C - prM (M) - E - NS1 - NS2A - NS2B - NS3 - NS4A - NS4B - NS5 - 3'.

- Virus nhạy cảm với ether và natri desoxycholat. Nó dễ bị phá hủy bởi nhiệt độ, ngay cả ở nhiệt độ 4⁰C. Virus trong huyết thanh bệnh nhân giữ ở -70⁰C hay dưới dạng đông khô ở 5⁰C có thể tồn tại được 8 - 10 năm. Virus bị phá hủy bởi tia cực tím trong vòng vài phút. Virus bất hoạt bởi fomol và mất hết tính chất sinh miễn dịch.

- Các tổ chức của muỗi *Aedes aegypti* hoặc muỗi *Toxorhynchites* trưởng thành có cảm nhiễm cao nhất với virus Dengue do muỗi là túc chủ tự nhiên của virus Dengue. Hiện nay người ta đã tìm được nhiều loại nuôi cấy tế bào thường trực muỗi có cảm nhiễm cao với virus Dengue như C6/36, AP-61, TRA-284SF.

- Virus Dengue có kháng nguyên kết hợp bổ thể và kháng nguyên ngưng kết hồng cầu. Những virus này gây ngưng kết hồng cầu ngưng và hồng cầu gà con 01 ngày tuổi.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

- Ổ chứa virus Dengue chủ yếu là người, động vật linh trưởng (khỉ, vượn, hắc tinh tinh) và muỗi *Aedes*.

- Côn trùng tiết túc môi giới là các loài muỗi *Aedes*, chủ yếu là *Aedes aegypti*, muỗi này thường đẻ trứng ở chỗ nước trong và sạch. Muỗi *Aedes* có thể bị nhiễm virus khi đốt

bệnh nhân ở giai đoạn nhiễm virus huyết, virus vào nhân lên ở ống tiêu hóa trong cơ thể muỗi và cư trú ở tuyến nước bọt để lan truyền cho người và động vật. Tùy theo điều kiện nhiệt độ bên ngoài mà thời gian nung bệnh bên ngoài này dài ngắn khác nhau (thời gian nung bệnh bên ngoài là thời gian virus nhân lên trong cơ thể muỗi). Sau khi hút máu bệnh nhân, nếu nhiệt độ bên ngoài là 22⁰C thì sau 9 ngày là có thể truyền bệnh.

Như vậy người và vại loại khi ở một vại vùng và muỗi hợp lại thành vòng nhiễm virus, nhờ đó mà virus Dengue tồn tại trong tự nhiên.

- Bệnh SXHD chiếm một vị trí quan trọng trong các bệnh nhiễm trùng gây dịch ở vùng Đông Nam Á. Ở Việt Nam, dịch SXHD xảy ra ở nhiều nơi, nhất là ở các vùng đông dân cư ở thành phố, đồng bằng và ven biển. Bệnh xảy ra quanh năm, nhưng phát triển mạnh vào những tháng mưa nhiều và nóng. Bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi nhưng đối tượng cảm thụ chủ yếu là trẻ em.

2.2. Khả năng gây bệnh ở người

Khi muỗi mang virus (đã đủ thời gian nung bệnh bên ngoài) đốt người bình thường, virus xâm nhập cơ thể qua chỗ đốt. Virus xâm nhiễm và nhân lên trong các tế bào của hệ thống mono - đại thực bào, virus lưu hành trong cơ thể ở các tế bào mono, các đại thực bào... Virus xâm nhiễm gây thoái hóa tế bào trong các tổ chức của cơ thể như gan, lách, thận, cơ, não, tổ chức liên kết, niêm mạc ruột,...

Virus Dengue có thể gây ra ở người các bệnh sau:

2.2.1. Sốt Dengue cổ điển

Sau 1 thời gian ủ bệnh từ 3 - 14 ngày bệnh bắt đầu đột ngột bằng sốt có rét run, nhức đầu, đau ở hố mắt khi nhãn cầu di chuyển, đau lưng, đau cơ và khớp. Sốt tăng nhanh lên 40⁰C. Các hạch bạch huyết ở cổ, ở mõm trên rờng rọc và ở bẹn thường sưng to. Sau 48 - 96 giờ hạ sốt nhanh chóng và ra mồ hôi nhiều, trong cùng thời gian này xuất hiện ngoại ban đặc biệt dạng sởi, mới đầu khu trú ở các đầu chi, sau đó lan ra toàn thân. Những trường hợp không có biến chứng thường khỏi. Thời kỳ hồi phục sức khỏe kéo dài nhiều tuần lễ.

2.2.2. Sốt xuất huyết Dengue

Bệnh khởi phát đột ngột với các triệu chứng giống thể Dengue cổ điển. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tiêu chuẩn để chẩn đoán SXHD / Dengue với hội chứng sốc (Dengue shock syndrome: DSS) là: sốt cao, các biểu hiện của xuất huyết, gan to và suy tuần hoàn kèm theo giảm tiểu cầu và cô đặc máu.

- Cơ chế sinh bệnh học:

Tuổi, tình trạng miễn dịch, chủng virus và tình trạng di truyền của bệnh nhân được coi là những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất có liên quan tới SXHD nặng và tử vong. Tác giả S.B. Halstead đã đưa ra một giả thuyết về cơ chế sinh bệnh học để giải thích SXHD / DSS. Theo S.B. Halstead thì một yếu tố nguy cơ của sốc là trong bệnh nhân có các kháng thể Dengue ở mức độ không đủ trung hòa virus đã dẫn tới một nhiễm trùng thứ phát do “miễn dịch tăng cường”. Như vậy, thì chỉ có một số người bị nhiễm lần hai với một týp Dengue khác mới bị SXHD / DSS. Giả thuyết này cho rằng bạch cầu đơn nhân là nơi phát triển đầu tiên của virus Dengue. Mức độ kháng thể dị đồng dưới mức trung hòa đã kết hợp với virus làm tăng khả năng thực bào, khi virus đã vào trong tế bào thì phức hợp này bị vỡ ra và làm cho virus nhân lên mạnh. Độ nặng nhẹ của bệnh có liên quan tới số lượng bạch cầu đơn nhân đã bị nhiễm và tiết vào máu các chất trung gian, các chất này tác động lên thành mạch, làm thoát huyết tương qua mao mạch và dẫn đến hội chứng sốc trong SXHD / DSS.

3. Chẩn đoán virus học

3.1 Phân lập virus

Bệnh phẩm là máu, huyết thanh, huyết tương bệnh nhân (lấy lúc sốt cao) hoặc lấy tổ chức gan, lách, não ở tử thi. Phân lập virus Dengue bằng kỹ thuật tiêm vào các tổ chức của

muỗi trưởng thành (tiêm vào lòng ngực hoặc tiêm vào não muỗi *Toxorhynchites*), hoặc cấy vào các loại nuôi cấy tế bào có nguồn gốc từ muỗi như C6/36, AP-61, TRA-284SF hoặc các loại nuôi cấy tế bào có nguồn gốc từ động vật như LLC-MK2, Vero. Sau đó phát hiện sự hiện diện của virus Dengue trong cơ thể muỗi và trong các tế bào nuôi bằng kỹ thuật kháng thể huỳnh quang trực tiếp. Nếu phản ứng dương tính, tiếp tục định type virus bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp với các kháng thể đơn dòng Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3, Dengue 4.

3.2. Phát hiện các kháng nguyên của virus Dengue

Có thể phát hiện các kháng nguyên của virus Dengue trong các mô của tử thi, trong máu và trong dịch não tủy bằng kỹ thuật miễn dịch mô hóa học, miễn dịch huỳnh quang hoặc miễn dịch enzyme (ELISA).

3.3 Phát hiện các đoạn ARN của virus Dengue

Có thể phát hiện các đoạn ARN của virus Dengue ở trong máu và trong dịch não tủy bằng kỹ thuật khuếch đại gen (RT-PCR: Reverse transcriptase - Polymerase chain reaction). Kỹ thuật này có độ nhạy cao giúp chẩn đoán nhanh và sớm bệnh sốt xuất huyết Dengue.

3.4. Chẩn đoán huyết thanh

Phát hiện kháng thể kháng Dengue trong huyết thanh bệnh nhân bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu, phản ứng kết hợp bổ thể. Cần phải lấy huyết thanh kép, máu 1 lấy lúc bệnh mới khởi phát, máu 2 lấy sau máu 1 từ 5 ngày đến 2 tuần để tìm động lực kháng thể.

Hiện nay, thường dùng phản ứng MAC ELISA để phát hiện kháng thể IgM của virus Dengue xuất hiện vào ngày thứ 5 của bệnh. Phản ứng MAC ELISA có ưu điểm là chỉ cần lấy máu một lần trong tuần đầu của bệnh (ngày thứ 5 - 7).

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1 Phòng bệnh

Biện pháp có hiệu quả nhất để phòng bệnh là tiêu diệt muỗi *Aedes aegypti* bằng mọi phương pháp có thể thực hiện được. Do chưa có vaccine phòng bệnh nên việc giám sát và diệt muỗi là đường lối chính trong phòng chống SXHD hiện nay.

Vaccine Dengue đang được nghiên cứu và thử nghiệm.

4.2. Chữa bệnh

Chưa có thuốc chữa đặc hiệu, chỉ chữa triệu chứng và nâng cao sức đề kháng. Đối với thể nặng có sốc, cấp cứu phải khẩn trương, chủ yếu là bù nhanh khối lượng tuần hoàn bằng dịch truyền, tốt nhất là plasma và khi có chảy máu nội tạng thì truyền máu.

VIRUS ĐẠI (RABIES VIRUS)

Bệnh dại là một loại viêm não - màng não, thường gây tử vong. Tác nhân gây bệnh là virus dại thuộc giống *Lyssavirus*, nằm trong họ *Rhabdoviridae*.

I. CÁC TÍNH CHẤT CỦA VIRUS

Virus dại có hình gậy giống như hình viên đạn, dài 130-240nm và đường kính 70-80nm. Nucleocapsid đối xứng hình xoắn ốc, chứa ARN 1 sợi, có một vỏ ngoài mang các gai ngưng kết hồng cầu, bản chất là glycoprotein.

Virus dại nhân lên được trong nhiều hệ thống tế bào người và động vật (tế bào tiên phát, các tế bào lưỡng bội...) Virus nhân lên ở trong bào tương, các nucleocapsid tập trung lại thành từng đám ở lưới nội bào tạo thành các hạt vùi, còn gọi là tiểu thể Negri.

Virus dại kém bền vững, nó nhạy cảm với ete, ở 56⁰C / 3 phút bị khử hoạt tính.

Virus dại chỉ có một typ huyết thanh.

Năm 1882, Louis Pasteur đã tiêm truyền vào não thỏ chủng virus dại phân lập được từ não động vật bị dại và nhận thấy tính chất gây bệnh của nó yếu đi khi gây lây cho chó bằng đường dưới da, chủng virus này được gọi là chủng virus cố định, khác với các chủng virus dại đường phố mới phân lập được từ chó bị dại.

	Chủng virus dại cố định	Chủng virus dại đường phố
Thời kỳ ủ bệnh	Ngắn, cố định (7 ngày)	Thay đổi, ngắn hoặc dài tùy theo vị trí vết cắn và độc lực của virus
Khả năng gây bệnh	Yếu	Mạnh
Tạo tiểu thể Negri	Không	Có (80-90%)
Dùng để sản xuất vaccine	Được	Không

II. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH

1. Sinh bệnh học

Virus thường xuyên có mặt trong hệ thống thần kinh trung ương và hệ thống thần kinh ngoại biên của động vật bị dại. Các tế bào thần kinh ở hạch giao cảm bị bong ra làm cho tuyến nước bọt bị nhiễm virus.

Virus dại xâm nhập vào cơ thể thường là qua các tổn thương ở da (vết cắn, vết cào xước, vết liếm...). Virus dại không truyền qua đường da lành, nhưng niêm mạc nguyên vẹn vẫn có thể để cho virus xâm nhập được.

Virus nhân lên tại chỗ ở vùng xâm nhiễm (cơ, tổ chức liên kết và nhất là các tế bào Schwann của các dây thần kinh cảm giác) và tiến dọc theo dây thần kinh hướng tâm tới tủy sống rồi lên hệ thống thần kinh trung ương, nhân lên và phá hủy các tế bào thần kinh của vỏ não, vỏ tiểu não, tủy sống. Cuối cùng virus theo đường dây thần kinh ly tâm đi tới tuyến nước bọt. Sự thải virus ra ngoài theo tuyến nước bọt bắt đầu từ 1 đến 2 ngày trước các triệu chứng đầu tiên và kéo dài một vài ngày sau ở động vật. Các mô khác có thể bị nhiễm virus như ở thận, lách, phổi.

Thời kỳ ủ bệnh liên hệ mật thiết với vị trí vết cắn, vết cắn càng gần thần kinh trung ương thì thời kỳ ủ bệnh càng ngắn, do đó người ta còn có ít thời gian để bảo vệ người bị cắn trước khi virus xâm nhập tới hệ thần kinh. Bị nhiều vết cắn, vết cắn sâu, vết cắn vào vùng có nhiều thần kinh thì bệnh rất nặng.

2. Dịch tễ học

- Ô chứa: là các động vật máu nóng gồm các động vật hoang dại như cáo, chó rừng, chó sói, chồn... lưu hành bệnh dại bệnh tự nhiên, hoặc các động vật nuôi trong nhà như chó, mèo... Ngoài ra còn thấy virus dại ở tuyến nước bọt của một vài loài dơi như loại dơi hút máu (dơi quỳ) và dơi ăn côn trùng. Dơi thường mang bệnh dại thể ẩn và có thể đào thải virus một thời gian dài. Ở động vật bị dại, virus có mặt trong hệ thống thần kinh, nước bọt, nước tiểu, hạch bạch huyết, sữa, và tồn tại rất ngắn trong môi trường bên ngoài. Cho

nên động vật bị bệnh dại là ổ chứa duy nhất của virus và việc nhiễm virus gián tiếp rất hiếm.

- Đường lây: Bệnh dại truyền từ động vật này sang động vật khác và sang người qua vết cắn, cào, xước trên da ...có dính nước bọt bị nhiễm virus dại.

- Đối tượng cảm nhiễm: người và động vật máu nóng dễ mắc bệnh. Ở nước ta, bệnh dại lưu hành ở hầu hết các địa phương do nuôi chó nhiều nên số người bị chó dại cắn nhiều, số người chết vì bệnh dại cũng chiếm một tỷ lệ đáng kể.

3. Biểu hiện lâm sàng

3.1. Bệnh dại ở người

Bệnh dại là một bệnh viêm não - màng não, thời kỳ ủ bệnh thay đổi tùy theo vị trí vết cắn và độc lực của virus, có thể từ 1-3 tháng. Thời kỳ khởi phát thường có một hội chứng nhiễm trùng nhẹ, cảm giác bất thường ở chỗ cắn, tâm thần không ổn định. Thời kỳ toàn phát có 3 thể lâm sàng:

- Thể co giật: hay gặp nhất, dấu hiệu đặc trưng nhất là sợ nước, sợ gió. Bệnh nhân thường chết đột ngột do co thắt các cơ hô hấp.

- Thể liệt: khởi đầu là liệt nhẹ một bên hoặc 2 bên hoặc liệt toàn thân (hội chứng Landry), liệt các cơ hô hấp làm bệnh nhân chết.

- Thể mất trí: tiên triển thường nguy hiểm.

Khi bệnh dại đã lên cơn thì chết, điều trị chỉ có tác dụng phòng ngừa.

3.2. Bệnh dại ở súc vật

Triệu chứng là con vật không bình thường, bỏ ăn hoặc ăn những thứ không ăn được như áo rách, chổi...Tiếng chó sủa biến thành tiếng rú vì các dây thanh âm bị liệt, nước dãi rơi, con vật chạy rong khắp nơi, cắn xé nhiều, uống nước nhiều. Về sau xuất hiện rối loạn hô hấp, chó gầy và liệt rồi chết vào khoảng ngày thứ 5-7.

III. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

Về chẩn đoán vi sinh vật bệnh dại đối với người, người ta ít làm bởi vì việc lấy bệnh phẩm rất khó khăn, mặc khác nó cũng không có ý nghĩa trong điều trị. Chẩn đoán thường được tiến hành chủ yếu ở các động vật nghi bị dại cắn người cắn người.

1. Xét nghiệm mô bệnh học

Bệnh phẩm là não của động vật nghi bị dại. Tìm các hạt vùi trong bào tương của tế bào thần kinh, gọi là tiểu thể Negri, nhưng có 10-15% không tìm thấy tiểu thể Negri.

2. Tìm kháng nguyên virus

Phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp cho phép tìm ra các kháng nguyên virus dại trong vài giờ (các hạt vùi bắt màu huỳnh quang trong bào tương) ở trong các tế bào thần kinh, nhất là ở sừng Ammon hoặc tiểu não. Đây là phương pháp tốt nhất.

3. Phân lập virus

Phân lập virus bằng cách tiêm truyền chất nghiền não hoặc nước bọt vào não chuột nhắt con, sau đó phát hiện các kháng nguyên virus dại trong các tế bào não chuột nhắt con bị chết bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang. Người ta còn thường phân lập virus trong các nuôi cấy tế bào.

Chẩn đoán huyết thanh không có giá trị trong chẩn đoán.

IV. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG

1. Xử trí vết cắn

Đối với các vết cắn, đã có nhiều phương pháp xử lý khác nhau với mục đích là làm sạch virus hay làm mất hoạt lực của virus.

Xử trí vết cắn càng nhanh càng tốt, có thể xử trí vết cắn như sau:

- Rửa bằng dung dịch xà phòng 20% hoặc bằng dung dịch Benzalkonium clorua 20%

- Để hở vết thương

- Gây tê tại chỗ bằng Procain có tác dụng làm chậm quá trình tiên triển của virus

- Khi vết cắn ở chỗ nguy hiểm, tiêm huyết thanh chống dại dưới da phía trên vết cắn.

2. Điều trị dự phòng bằng vaccine

Việc sử dụng vaccine chống dại với mục đích điều trị dự phòng là có thể được và có hiệu quả nếu điều trị đúng sau khi nhiễm bệnh.

Các vaccine thế hệ thứ nhất như vaccine Fermi simple được sản xuất bằng cách nuôi cấy virus trong các mô thần kinh của động vật lớn (tủy hoặc não) gây ra các viêm não dị ứng trầm trọng, có thể dẫn tới tử vong. Ngày nay, người ta sử dụng các vaccine làm từ não chuột nhất mồi để như vaccine Fuenzalida không chứa thành phần dị ứng nên loại vaccine này không gây ra các biến chứng nguy hiểm như các vaccine thế hệ đầu tiên. Người ta cũng sản xuất vaccine dại trên các nuôi cấy tế bào lưỡng bội của người nhưng số lượng vaccine ít chỉ dùng cho những đối tượng cần thiết với mục đích dự phòng. Hiện nay hai loại vaccine phòng dại được sử dụng tại Việt Nam là Fuenzalida (do Việt Nam sản xuất) và Verorab (do Pháp sản xuất).

Khi đứng trước một người bị chó cắn thì nên áp dụng một số biện pháp sau:

- Nếu chó cắn xong lên cơn dại hoặc chết, hoặc mất tích thì tiêm kháng huyết thanh dại sau đó điều trị bằng vaccine ngay.

- Nếu chó cắn xong, chó vẫn sống bình thường, nhưng vết cắn gần thần kinh trung ương hoặc sâu và nhiều chỗ thì phải tiêm huyết thanh rồi thì tiêm vaccine ngay, và theo dõi chó, nếu sau 10 ngày chó vẫn bình thường thì ngừng tiêm.

- Nếu chó cắn xong vẫn bình thường, vết cắn xa thần kinh trung ương thì tiêm huyết thanh kháng dại và theo dõi chó, nếu có dấu hiệu dại ở chó thì phải tiêm vaccine ngay.

- Trường hợp chó con cắn phải tiêm ngay và tiêm đủ liều vì các dấu hiệu dại ở chó con không rõ ràng như chó lớn.

V. PHÒNG BỆNH

1. Ở người

Đối với những người vì nghề nghiệp mà họ bị bắt buộc gần các động vật có thể bất ngờ lên cơn dại (như thú y, thợ lột da thú, gác rừng, nhân viên phòng thí nghiệm, chẩn đoán và nghiên cứu) người ta sử dụng một loại vaccine chống dại với mục đích dự phòng.

2. Ở động vật

Gồm nhiều biện pháp, cần phải được thực hiện đồng bộ và nghiêm túc như tiêm vaccine bắt buộc cho chó, mèo ở vùng có bệnh dại lưu hành, tiêu diệt các con chó bị dại, bắt giữ chó chạy rong...

CÁC VIRUS VIÊM GAN

Bệnh viêm gan đã được đề cập trong y văn cổ Trung Quốc và từ thời Hy Lạp cổ, nhưng mãi đến những năm 60 của thế kỷ trước các virus gây viêm gan mới dần dần được phát hiện và nghiên cứu sâu hơn trong suốt 4 thập kỷ qua. Hiện nay các virus viêm gan được biết gồm: Virus viêm gan A (HAV), viêm gan virus B (HBV), virus viêm gan C (HCV), virus viêm gan D (virus Delta) và virus E (HEV)

I. VIRUS VIÊM GAN A (HEPATITIS A VIRUS: HAV)

Virus viêm gan A thuộc họ *Picornaviridae*, và thuộc typ 72 của *Enterovirus*.

1. Đặc điểm sinh học

1.1. Cấu tạo

Virus trưởng thành có kích thước 27nm hạt virus không có vỏ ngoài, được cấu tạo gồm 4 polypeptid có khối lượng phân tử khác nhau được ký hiệu từ VP₁- VP₄. Capsid của virus có đối xứng hình khối gồm 32 capsome, genome của virus chứa ARN một sợi có trọng lượng phân tử $2,25 \times 10^6$ dalton.

1.2. Đề kháng

So với các *Enterovirus* khác, HAV tương đối ổn định với nhiệt độ, ở nhiệt độ 60°C virus chỉ bị bất hoạt một phần, khi đun sôi 5 phút làm bất hoạt toàn bộ virus. HAV đề kháng với dung môi hữu cơ như ether, axit. Nó bị bất hoạt khi tiếp xúc với formaldehyt 1/4000, chlorua Hg 1mg/lit/ 30 phút hoặc chiếu tia cực tím.

1.3. Nhân lên của virus

HAV nhân lên trong nguyên tương tế bào gan, tế bào bị xâm nhiễm giải phóng hạt virus vào máu gây nhiễm virus máu rồi được thải qua mật vào trong phân. HAV có thể nhân lên ở nhiều tổ chức nuôi cấy tế bào khác:

- Tổ chức nuôi cấy tế bào một lớp nguyên phát khi.
- Tế bào thận thai khi.
- Tế bào chuyên dạng của phôi khi.

Trong các tổ chức nuôi cấy tế bào, sự nhân lên của virus này không gây nên hiệu ứng tế bào bệnh lý. Tuy nhiên sự hiện diện của HAV trong tổ chức nuôi cấy tế bào có thể theo dõi bằng nhiều kỹ thuật khác nhau:

- Kính hiển vi điện tử.
- Miễn dịch huỳnh quang.
- Miễn dịch phóng xạ (RIA) và miễn dịch liên kết enzyme.

1.4. Miễn dịch

Kháng thể kháng HAV (anti-HAV) được xác định trong huyết thanh bệnh nhân trong giai đoạn bệnh cấp tính khi hoạt tính enzyme aminotransferase máu tăng cao và virus được thải ra trong phân. Đáp ứng miễn dịch sớm chủ yếu là kháng thể lớp IgM, kháng thể này có thể tồn tại trong nhiều tháng. Trong giai đoạn hồi phục anti-HAV chủ yếu thuộc lớp IgG, anti-HAV có tính chất bảo vệ bệnh nhân chống lại sự tái nhiễm trùng.

2. Khả năng gây bệnh

2. 1. Dịch tễ học

Sự truyền bệnh xảy ra giữa người và người do ăn thức ăn và uống nước bị nhiễm phân. Sự lan rộng viêm gan do HAV thường xảy ra ở những nơi đông dân, đời sống thiếu vệ sinh. Bệnh xảy ra khắp nơi trên thế giới, dịch viêm gan do virus A có tính chất địa phương, tản phát hoặc các vụ dịch nhỏ, các vụ dịch thường xảy ra vào cuối thu và đầu mùa đông. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, trẻ em bệnh lành tính hoặc không có triệu chứng, tuổi càng lớn nhiễm trùng càng nặng.

2. 2. Gây bệnh cho người

Sau khi ăn thức ăn bị nhiễm HAV. Chúng nhân lên ở đường tiêu hóa đến định vị ở gan, gây virus máu và khởi phát sự nhiễm trùng.

Thời gian ủ bệnh 14-50 ngày phát bệnh với chán ăn mệt mỏi, sốt, nhức đầu, vàng da xuất hiện 1-2 tuần sau khi bị bệnh, nước tiểu đậm màu, gan to đau, enzyme aminotransferase tăng cao trong máu. Bệnh thuyên giảm vào tuần thứ 4 hoặc thứ 5 với sự biến mất các triệu chứng, thời kỳ hồi phục cần 1- 2 tháng sau. Sau khi khỏi bệnh viêm gan do HAV không thấy có tình trạng viêm gan mạn tính.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3. 1. Chẩn đoán trực tiếp

- HAV được bài xuất trong phân bắt đầu từ 1- 2 tuần trước khi bị bệnh và kéo dài đến 4 tuần do vậy có thể tìm virus trong phân bằng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ hoặc miễn dịch kính hiển vi điện tử..

- Phân lập virus trên tổ chức nuôi cấy tế bào đã được thực hiện trước đây trong nghiên cứu, hiện nay không thực hiện vì nuôi cấy virus này rất khó khăn.

- Các kỹ thuật sinh học phân tử như dot blots, lai RNA, RT-PCR có thể xác định được RNA của HAV trong gan, trong huyết thanh và phân của người bệnh

3. 2. Chẩn đoán huyết thanh học

Xác định kháng thể anti-HAV trong huyết thanh bệnh nhân bằng các kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA), miễn dịch liên kết enzyme (ELISA), đặc biệt tìm kháng thể anti-HAV lớp IgM.

4. Phòng bệnh và điều trị

4. 1. Phòng bệnh

- Vệ sinh nguồn nước uống, vệ sinh thực phẩm.

- Cải thiện điều kiện sống .

- Phát hiện và cách ly bệnh nhân bị bệnh.

Miễn dịch thụ động bằng chế phẩm globulin miễn dịch chứa kháng thể anti-HAV. Chế phẩm này dùng cho người tiếp xúc thường xuyên với bệnh nhân bị virus viêm gan A. Globulin miễn dịch chứa anti-HAV làm giảm nhẹ chứng bệnh hoặc bệnh chỉ ở thể bán lâm sàng.

Miễn dịch chủ động bằng vaccine giết chết đang được dùng ở nhiều nước, đặc biệt dùng cho những người đi đến những vùng có dịch lưu hành, vaccine sống giảm độc đã có sẵn nhưng chưa được dùng ở người.

4. 2. Điều trị: Chưa có thuốc trị đặc hiệu. Chủ yếu là nghỉ ngơi, tiết thực và có thể dùng các loại sinh tố.

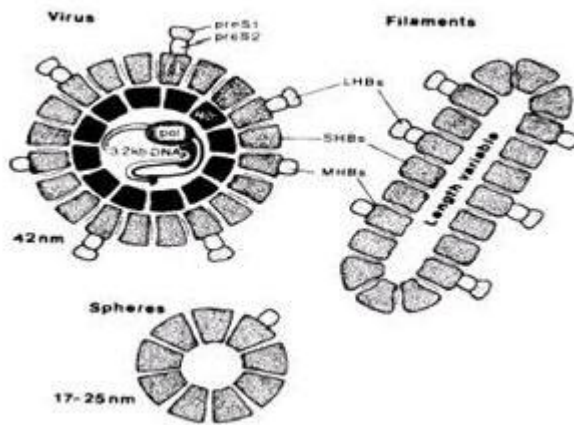
II. VIRUS VIÊM GAN B (HEPATITIS B VIRUS: HBV)

Virus viêm gan B thuộc họ *Hepadnaviridae* (Hepatotropic DNA virus) và được xếp là Hepadnavirus typ 1 .

1. Đặc tính virus học

1. 1. Cấu tạo

Hạt virus viêm gan B nguyên vẹn có dạng hình cầu có đường kính 42nm (tiểu thể Dane). Vỏ ngoài của HBV có thể tìm thấy trong huyết thanh bệnh nhân ở dạng hình cầu 22 nm và dạng hình sợi, cả hai dạng này giống nhau về đặc tính sinh hóa và vật lý. Chúng được cấu tạo bởi 7- 9 polypeptide có trọng lượng thay đổi từ 19.000-120.000 dalton và các thành phần carbohydrate. Cấu trúc vỏ của virus viêm gan B mang kháng nguyên bề mặt gọi là HBsAg.



Hình 1. Cấu trúc của HBV

Cấu trúc 42nm, hình cầu là hạt virus HBV hoàn chỉnh

Các tiểu thể hình cầu 22nm (17-25nm) và dạng hình sợi bắt nguồn từ vỏ ngoài của hạt virus

Lõi nucleocapsid có đối xứng hình khối, kích thước 27nm, bề mặt của lõi mang kháng nguyên lõi HBcAg bên trong chứa ADN polymerase, ADN của virus và một protein hòa tan mang tính kháng nguyên là HBeAg. ADN của HBV ở dạng vòng hai chuỗi gồm một chuỗi dài và một chuỗi ngắn, mang 4 đoạn gen chính

- Đoạn tiền gen S và S: Chủ yếu mã hóa cho các protein của vỏ.
- Đoạn gen C mã hóa cho các cấu trúc HBcAg và HBeAg.
- Đoạn gen P mã hóa ADN polymerase.
- Đoạn gen X mã hóa cho một protein có chức năng hoạt hóa chéo (transactivation).

1. 2. Sự nhân lên của virus

Virus viêm gan B chưa nuôi cấy được trên tổ chức nuôi cấy tế bào, virus có thể sao chép được trên tế bào gan người. Những nghiên cứu gần đây nhận thấy virus viêm gan B có quá trình sao chép ngược như Retrovirus. Sau khi xâm nhập vào trong tế bào gan, ADN của virus làm thông tin để tạo ra hai sợi ARN thông tin nhờ ARN polymerase của tế bào, từ ARN thông tin này được bọc bởi các protein của lõi, tiếp đến ADN polymerase của virus sẽ sao mã ngược để hình thành ADN của virus. Khi ADN của virus được hình thành thì hai sợi ARN thông tin tự phá hủy. Lõi chứa ADN sẽ nhận vỏ ngoài khi được đẩy ra qua hệ thống lưới nội bào hoặc bộ golgi để ra ngoài.

Toàn bộ ADN của virus có thể tích hợp vào ADN của tế bào gan, hình thái này được tìm thấy trong ung thư tế bào gan (Hepatocellular carcinoma) tuy nhiên khác với các retrovirus, sự tích hợp vào chromosome tế bào không phải là một bước bắt buộc trong chu kỳ sao chép của các virus thuộc họ này. Tế bào gan ở trạng thái này vẫn còn tiết ra HBsAg nhưng không HBeAg, quá trình sao chép của virus trong giai đoạn này ngừng hoặc rất chậm.

1. 3. Các kháng nguyên của virus viêm gan B

Ba thành phần kháng nguyên của virus viêm gan B được mô tả :

1.3.1. Kháng nguyên bề mặt của virus (HBsAg)

Kháng nguyên này hiện diện trong huyết thanh dưới dạng hình sợi hoặc hình cầu đường kính 22nm. Các cấu trúc này là vật liệu vỏ virus HBV. Tất cả HBsAg đều mang kháng nguyên nhóm chung a và một trong các kháng nguyên dưới typ (subtype) đặc hiệu d và y hoặc w và r (adw, ayw, adr, ayr...). Các kháng nguyên dưới typ này không liên hệ đến độc lực của virus nhưng chúng có giá trị về mặt dịch tễ học. Kháng nguyên HBsAg xuất

hiện sớm trong huyết thanh bệnh nhân bị bệnh và giảm sau 2-3 tháng, những trường hợp HBsAg (+) tồn tại kéo dài trong huyết thanh bệnh nhân trên 4 tháng sau khi bị bệnh cấp là dấu hiệu bệnh có thể chuyển qua mạn tính. Kháng thể tương ứng (ký hiệu anti-HBs) xuất hiện 1- 3 tháng sau khi HBV xâm nhập vào cơ thể, thường sau khi HBsAg đã hết trong huyết thanh. Anti-HBs có vai trò chống lại sự tái nhiễm HBV. Vì vậy kháng nguyên HBsAg là thành phần được sử dụng để điều chế vaccine phòng bệnh viêm gan B .

1.3.2. Kháng nguyên lõi HBcAg

Là thành phần kháng nguyên do các protein tạo nên bề mặt của lõi nucleocapsid của HBV, kháng nguyên này không tìm thấy trong huyết thanh người bệnh với các kỹ thuật thông thường. Nó được tìm thấy trong nhân tế bào gan. HBcAg kích thích cơ thể tạo kháng thể tương ứng Anti-HBc, kháng thể này có trong huyết thanh người bệnh khá sớm và tồn tại khá lâu.

1.3.3. Kháng nguyên HBeAg

Là thành phần protein hòa tan có trong lõi của virus viêm gan B. HBeAg xuất hiện trong huyết thanh sớm ngay trong thời kỳ ủ bệnh trong viêm gan cấp do virus B. Sự tồn tại kéo dài của kháng nguyên này trong huyết thanh bệnh nhân có ý nghĩa bệnh diễn tiến mạn tính. HBeAg kích thích tạo kháng thể anti-HBe có trong huyết thanh.

2 . Khả năng gây bệnh

2. 1. Dịch tễ học

Bệnh viêm gan do HBV xảy ra khắp nơi trên thế giới. Theo ước tính có trên 350 triệu người mang HBsAg trên thế giới tạo nên ổ chứa chính của virus HBV ở người. Tỷ lệ người mang HBsAg khác nhau ở các quốc gia, ở Hoa Kỳ và các nước Tây Âu tỷ lệ này là 0,1- 0,5% tỷ lệ này cao hơn ở nhiều nước phương Đông và các nước nhiệt đới.

Bệnh nhân bị bệnh viêm gan do HBV và người lành mang HBsAg đều có khả năng truyền bệnh. Bệnh lây chủ yếu qua truyền máu và các sản phẩm của máu, đường tiêm chích qua kim tiêm, bơm tiêm, đặc biệt ở những người nghiện thuốc chích bằng đường tĩnh mạch. Nhiều đường lây truyền khác cũng chiếm vị trí quan trọng như đường sinh dục, qua nhau thai. Người ta tìm thấy HBV hiện diện trong nhiều loại chất dịch cơ thể bệnh nhân gồm dịch màng bụng, nước bọt, nước mắt, dịch khớp, sữa mẹ, tinh dịch.

2. 2. Đặc điểm gây bệnh

Thời kỳ ủ bệnh của HBV dài 40- 150 ngày. Bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi, các biểu hiện lâm sàng viêm gan B cấp tương tự như viêm gan virus A. Bệnh có thể diễn tiến nặng đưa đến hoại tử gan cấp và hôn mê gan.

Sau viêm gan cấp do HBV có khoảng 6-10% ở người lớn, và đến 25-50% ở trẻ em diễn tiến đến viêm gan mạn và xơ gan. Theo Tổ chức Y Tế Thế Giới 80% ung thư tế bào gan nguyên phát do nhiễm trùng HBV mạn tính.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3. 1. Chẩn đoán trực tiếp

- Tìm tiêu thể Dane trong huyết thanh bệnh nhân bằng kính hiển vi điện tử.
- Tìm các kháng nguyên có trong huyết thanh bệnh nhân như HBsAg, HBeAg bằng nhiều kỹ thuật khác nhau như điện di miễn dịch đối lưu, kỹ thuật cố định bổ thể, Kỹ thuật ngưng kết hồng cầu thụ động ngược, kỹ thuật sắc ký miễn dịch, kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc miễn dịch liên kết enzyme (ELISA). Trong đó kỹ thuật ELISA là kỹ thuật thường dùng hiện nay.
- Kỹ thuật lai ADN dùng để xác định ADN của HBV trong các mẫu sinh thiết tế bào gan hoặc trong huyết thanh bệnh nhân. Kỹ thuật PCR cũng được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán bệnh, đặc biệt nó có ích khi dùng kỹ thuật định lượng để theo dõi sự tăng hoặc giảm lượng virus máu trong điều trị kháng virus ở bệnh viêm gan B mạn.

3. 2. Chẩn đoán huyết thanh học

Tìm sự hiện diện các kháng thể tương ứng trong huyết thanh người bệnh như anti-HBs; anti-HBc gồm lớp IgM hoặc IgG, anti-HBe. Các kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA) và miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) là các kỹ thuật thường dùng hiện nay cho chẩn đoán huyết thanh học

4. Phòng ngừa và điều trị

4. 1. Phòng bệnh

4.1.1. Biện pháp chung

- Kiểm tra kỹ người cho máu.
- Tiệt trùng kỹ dụng cụ y tế, kim tiêm, bơm tiêm chỉ dùng 1 lần. Thực hiện an toàn lao động khi làm việc với bệnh phẩm máu và các chế phẩm máu.
- Trong các đơn vị thận nhân tạo cần phát hiện bệnh nhân bị nhiễm HBV và dùng dụng cụ riêng.

4.1.2. Phòng bệnh đặc hiệu

- Miễn dịch thụ động
- + Dùng chế phẩm globulin miễn dịch người bình thường ít hiệu quả vì chứa lượng anti-HBs thấp.
- + Chế phẩm gamma globulin người đặc hiệu với viêm gan B (HBIg) chứa lượng lớn anti-HBs. Dùng chế phẩm này cho thấy có hiệu quả làm giảm tần số mắc bệnh. Đối tượng dùng các loại globulin miễn dịch gồm:
 - + Những người bị nhiễm máu hoặc huyết thanh có chứa virus viêm gan B do tai biến.
 - + Trẻ sơ sinh mà mẹ mang kháng nguyên HBsAg.
- Miễn dịch hoạt động

Vaccine phòng bệnh viêm gan B đầu tiên là thành phần HBsAg hình cầu lấy từ huyết tương người lành mang HBsAg đã làm tinh khiết và tiêu diệt HIV. Vaccine phòng bệnh viêm gan B thế hệ hai được sản xuất bằng công nghệ sinh học. Chế phẩm Recombivax HB ở Hoa Kỳ được sản xuất bằng phương thức này đã đưa vào sử dụng ở nhiều nước, hiệu quả phòng bệnh cao và an toàn.

Tiêm vaccine nên thực hiện cho tất cả trẻ em còn bú, thiếu niên và cho những đối tượng có nguy cơ cao mắc bệnh viêm gan B (nhân viên y tế tiếp xúc với máu, bệnh nhân chạy thận nhân tạo, người nghiện thuốc chích tĩnh mạch và trẻ sơ sinh có mẹ mang HBsAg).

4. 2. Điều trị

Chưa có một thuốc kháng virus nào hiệu quả hoàn toàn cho nhiễm trùng do HBV. Nhiều thuốc kháng virus gần đây được dùng để điều trị viêm gan virus B mạn gồm:

- Interferon: Dùng interferon ở bệnh nhân viêm gan B mạn cho thấy có thể làm chậm tiến triển của bệnh.
- Lamuvidine: được dùng trong điều trị viêm gan B mạn cho thấy làm mất HBeAg trong huyết thanh, và cải thiện tổn thương tế bào gan. Tuy nhiên khi dùng kéo dài HBV trở nên đề kháng do đột biến.
- Adefovir: có hiệu quả như lamuvidine trong điều trị viêm gan mạn
- Ribavirin và adenin arabinoside ít có hiệu quả .

III. VIRUS VIÊM GAN C (HEPATITIS C VIRUS: HCV)

Virus viêm gan C được xếp vào họ *Flaviviridae*.

1. Tính chất của virus

Virus viêm gan C có dạng hình cầu đường kính trung bình khoảng 35- 50nm, vỏ bên ngoài là glycoprotein. Genome của virus chứa ARN một sợi mang các gen mã hóa cho nucleocapsid của lõi, cho protein màng, glycoprotein của vỏ và protein cần thiết cho sự sao chép của virus. Hiện nay có ít nhất 6 genotype của virus này được biết trên cơ sở

phân tích chuỗi axit nucleic của genome virus. Virus sao chép và nhân lên ở dòng tế bào gan của người hoặc vượn, nhưng mức độ sao chép của virus thấp.

2. Dịch tễ học

Virus viêm gan C truyền bệnh qua đường truyền máu hoặc các sản phẩm của máu, đặc biệt gặp ở những bệnh nhân tiếp nhận các yếu tố đông máu trộn lẫn từ nhiều người. Các đường lây truyền khác như ở người nghiện chích thuốc qua đường tĩnh mạch, qua da, qua tiếp xúc sinh dục, qua dụng cụ thẩm phân máu...

3. Tính chất gây bệnh

HCV gây viêm gan cấp và có khuynh hướng trở thành mạn ở hầu hết các cá nhân bị nhiễm trùng. Trên mô hình nhiễm trùng thực nghiệm ở vượn cho thấy trong viêm gan C cấp có ít hoại tử cục bộ tế bào gan trong giai đoạn đầu, kèm thâm nhiễm nhẹ tế bào lymphocyte trong tổ chức tổn thương. ARN của virus được tìm thấy ở tổ chức gan và tồn tại nhiều tuần.

Viêm gan cấp do HCV không đưa đến suy gan cấp, trừ phi bệnh xảy ra ở những cá nhân có nhiễm trùng mạn với HBV trước. Khoảng 50- 70% viêm gan C cấp diễn tiến đến mạn. Cơ chế tổn thương gan ở viêm gan C mạn tính không những do virus mà còn liên hệ đến bệnh lý tự miễn dịch của cơ thể. Biến chứng của viêm gan C mạn cuối cùng đưa đến xơ gan ở 20 - 25% trường hợp và ung thư tế bào gan.

4. Chẩn đoán

Thử nghiệm miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) có thể xác định kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân và đây là kỹ thuật thường dùng hiện nay. Thử nghiệm western blot (RIBA) xác định kháng thể được dùng khi ELISA cho kết quả nghi ngờ. Kháng nguyên dùng trong cả hai loại kỹ thuật trên là các protein tái tổ hợp của HCV. Tùy theo các thành phần protein kháng nguyên được dùng trong các thử nghiệm mà có các thể hệ ELISA1, ELISA2, và ELISA3, cũng tương tự như thế có RIBA1, RIBA2 và RIBA3. Các thử nghiệm thể hệ sau có độ nhạy tốt hơn.

Assay	Antigens (Genomic Region)				
	C100-3 (NC3, NS4)	C22-C (Capsid)	C33-C (NS3)	NS5 (NS5)	5-1-1 (NS4)
ELISA-1	■				
ELISA-2	C200	■	C200		
ELISA-3	C200	■	C200	■	
RIBA-1	■				■
RIBA-2	■	■	■		■
RIBA-3	■	■	■	■	■

Hình 2. Thành phần kháng nguyên trong các thử nghiệm chẩn đoán HCV

Trong viêm gan cấp kháng thể (Anti-HCV) dương tính chậm sau hai tháng, 60 - 80% dương tính sau 6 tháng, kháng thể HCV dương tính ở 80% trường hợp viêm gan mạn. Kỹ thuật khuếch đại chuỗi gen (RT-PCR) để xác định ARN của HCV trong huyết thanh người bệnh, kỹ thuật RT-PCR định lượng xác định lượng virus máu được dùng cho việc theo dõi kết quả điều trị.

5. Phòng và điều trị

5.1. Phòng bệnh

Hiện nay chưa có vaccine để phòng bệnh cho virus viêm gan C. Phòng sự lây nhiễm bằng kiểm tra máu kỹ lưỡng ở những người cho máu, đảm bảo không nhiễm virus HCV trong tiêm chích, tiêm truyền....

5.2. Điều trị

Interferon được dùng trong điều trị viêm gan do HCV. Interferon cho thấy làm giảm nhanh amino transferaza trong huyết thanh, ngoài ra ribavirin cũng đã được thử nghiệm và cho kết quả ít rõ hơn Interferon.

VI. VIRUS VIÊM GAN D (HEPATITIS D VIRUS: HDV)

Virus viêm gan D còn có tên là virus viêm gan delta, hay virus viêm gan khiếm khuyết vì virus này cần sự hỗ trợ của HBV hoặc virus viêm gan ở sóc (Woodchuck hepatitis virus - WHV) để phát triển.

1. Tính chất của virus viêm gan D

Hạt virus trưởng thành là một tiểu thể hình cầu đường kính khoảng 35nm, genome của virus chứa ARN một sợi, genome của HDV còn chứa protein cấu trúc gọi là kháng nguyên (HDAg) của HDV. Vỏ ngoài cùng của hạt virus là thành phần vỏ ngoài (HBsAg) của HBV.

HDV có thể nhiễm trùng tế bào gan nguyên phát của vượn. Khi vào bên trong tế bào HDV có thể sao chép mà không cần có virus HBV. ARN và kháng nguyên HDAg được tìm thấy trong nhân của tế bào. Virus tổ hợp thành hạt virus khi các thành phần ARN, HDAg tương tác với HBsAg của HBV.

2. Tính chất gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Đường truyền bệnh của virus viêm gan D tương tự như HBV, gồm qua tiếp xúc tình dục, đường tiêm chích, truyền máu và các sản phẩm của máu. Nhiễm trùng HDV thường tìm thấy ở những bệnh nhân mang kháng nguyên HBsAg mạn.

Viêm gan do HDV có thể xảy ra đồng thời với nhiễm trùng do virus HBV, hoặc có thể bị bội nhiễm trên bệnh nhân đã bị viêm gan B mạn. Triệu chứng tương tự với viêm gan do các virus khác, sự nhiễm trùng đồng thời cả hai virus HDV và HBV thường dễ đưa đến viêm gan trầm trọng hơn so với chỉ nhiễm trùng do virus HBV. Một số ít trường hợp sự bội nhiễm của virus HDV không làm thay đổi diễn tiến của nhiễm trùng mạn do HBV, trong trường hợp này dấu hiệu nhiễm trùng do HDV chỉ cho thấy sự tăng kháng thể anti-HD lớp IgM.

3. Chẩn đoán

Ngoài xác định sự có mặt của nhiễm trùng do HBV, nhiễm trùng do virus HDV được chẩn đoán bằng tìm kháng nguyên HDV trong huyết thanh bằng thử nghiệm RIA hoặc ELISA, trong nhiễm HDV mạn kháng nguyên HDAg thường âm tính. Kháng thể anti-HD xác định bằng thử nghiệm RIA hoặc ELISA. Có thể dùng các kỹ thuật sinh học phân tử để tìm ARN của virus

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Phòng nhiễm trùng bằng vaccine và các biện pháp phòng khác đối với HBV sẽ có hữu hiệu trong phòng ngừa viêm gan do virus D, vì HDV không thể nhân lên được khi không bị nhiễm trùng do HBV. Ở những bệnh nhân mang HBsAg cần phải hạn chế chuyên máu, khi cần thiết phải nhận truyền máu mới truyền và kiểm tra kỹ nguồn máu.

4.2. Điều trị

Về điều trị chưa có thuốc điều trị cho HDV, interferon được dùng trong điều trị HBV cũng được dùng cho cả trường hợp viêm gan phối hợp cho hai virus này.

V. VIRUS VIÊM GAN E (HEPATITIS E VIRUS: HEV)

Nhiễm trùng do virus viêm gan E trước đây được cho là viêm gan do virus không A-không B truyền qua đường tiêu hóa, virus này trước đây được xếp vào họ *Caliciviridae*, hiện nay được tách riêng và đang được xếp loại trong thời gian tới.

1. Đặc điểm virus học

Virus có dạng hình cầu, đường kính khoảng 27-34nm, không có vỏ bên ngoài, genome của HEV chứa ARN chuỗi đơn.

Virus có thể gây nhiễm trùng tế bào gan nguyên phát, tế bào thận khi, sự nhân lên của HEV trong các nuôi cấy tế bào này có thể xác định bằng nhuộm miễn dịch huỳnh quang hoặc bằng lai ADN. Virus gây viêm gan ở các động vật linh trưởng ngoài người.

2. Đặc điểm gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Nhiễm trùng do HEV xảy ra ở nhiều quốc gia nhiệt đới và bán nhiệt đới như HAV, bệnh truyền qua đường tiêu hóa và xảy ra thành dịch liên hệ đến thức ăn, nước uống bị nhiễm bẩn.

2.2. Lâm sàng

Thời gian ủ bệnh 15-40 ngày, trung bình 35 ngày, triệu chứng lâm sàng tương tự như các viêm gan khác. Viêm gan cấp có thể đưa đến suy gan cấp, đặc biệt thể nặng thường gặp ở phụ nữ có thai, tử vong do viêm gan E ở nhóm này cao 20- 40%. Không có bằng chứng tiến triển mạn tính ở bệnh nhân viêm gan E.

3. Chẩn đoán

Nhiều kỹ thuật chẩn đoán được dùng để xác định viêm gan HEV gồm

- Kính hiển vi điện tử miễn dịch để xác định hạt virus trong phân.
- Tìm anti-HEV lớp IgM hoặc IgG với nhiều kỹ thuật huyết thanh học gồm ELISA (IgG, IgM), western blot (IgM/ IgG).
- Xác định ARN của virus ở trong phân và trong huyết thanh bằng kỹ thuật RT-PCR.

4. Phòng và điều trị

Chưa có vaccine phòng bệnh cho virus này, chủ yếu là vệ sinh nguồn nước uống.

Chưa có thuốc kháng virus đặc hiệu.

VIRUS HIV/ AIDS

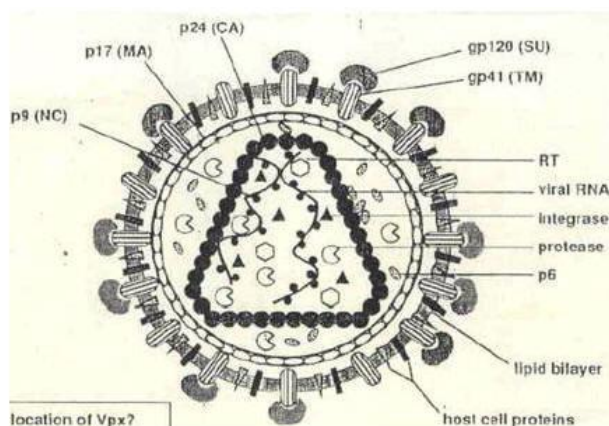
(HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUSES)

Virus HIV (gồm HIV1 và HIV2) thuộc vào họ *Retroviridae*, giống *Lentivirus*. Những virus này có dạng hình cầu, có vỏ, kích thước hạt virus 80-100nm về đường kính, genom chứa ARN chuỗi đơn. Quá trình sao chép axit nucleic của chúng (ARN) tạo ra chuỗi đôi cDNA (ADN bổ sung) qua trung gian của enzyme reverse transcriptase. Sự hình thành dạng tiền virus ở chromosom của tế bào vật chủ là một bước bắt buộc trong chu kỳ phát triển của chúng.

I. TÍNH CHẤT VIRUS HỌC

1. Đặc điểm cấu tạo

Dưới kính hiển vi điện tử virus có dạng hình cầu, cấu tạo gồm vỏ ngoài và lõi capsit ở trong. Vỏ của virus tạo bởi 72 núp gai là các glycoprotein 120 (gp120) của vỏ ngoài, thành phần này là receptor gắn vào receptor CD4+ của tế bào và một protein xuyên màng glycoprotein 41 (gp 41). Lõi của virus hình cầu chứa các protein cấu trúc của gen Gag, trong capsit chứa 2 phân tử ARN giống nhau, và các enzyme ADN polymerase. Cấu trúc chi tiết của virus và genom của HIV như hình sau



Hình 1. Hình ảnh minh họa cấu tạo virus HIV hoàn chỉnh

Genom của HIV có kích thước 9,8kb (kilobase), gen mã hoá của các HIV có 3 đoạn lớn đó là đoạn gen gag mã hoá cho sự tổng hợp cho các protein cấu trúc của lõi của virus, gen pol mã hoá cho sự hình thành các protein enzyme của virus (integrase, reverse transcriptase/RNase, protease) và đoạn gen env mã hoá cho sự hình thành các glycoprotein của vỏ virus (gp 120, gp 41). Nhiều đoạn gen nhỏ mã hoá cho các protein có vai trò trong quá trình nhiễm trùng và phát triển của virus trong tế bào.

Bảng 1. Các protein của HIV và chức năng của nó

Các protein	Kích thước	Chức năng
Gag	P25 P17 P9/ P6 -	Protein cấu trúc capsid Protein nền Protein kết hợp với RNA/ Giúp virus đâm chồi ra ngoài tế bào
Polymerase (Pol)	-	enzyme sao chép ngược
Protease	P66/p51	enzyme xử lý các protein sau dịch mã
Integrase	P10	enzyme gắn cDNA virus vào genôm tế bào
Vỏ	P 32	
-	gp120	Protein bề mặt của vỏ
Tat	gp 41	Protein xuyên màng của vỏ
Rev	p 14	Protein hoạt hóa
Nef	p19	Điều hòa biểu hiện mRNA của virus
Vif	p27	Cần cho sự sao chép của virus
Vpr	p23	Làm tăng tính nhiễm trùng của virus
Vpu(chỉ có ở HIV1)	p18	Giúp cho sự sao chép của virus
Vpx(chỉ có ở HIV2)	p15	Giúp phóng thích virus ra ngoài
Tev	-	Giúp cho virus trong nhiễm trùng
	p26	Hoạt hóa gen Tat và Rev

2. Tính chất đề kháng

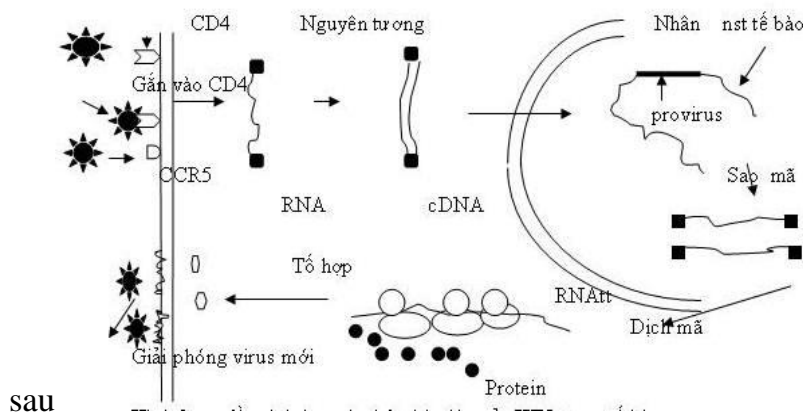
HIV bị bất hoạt ở nhiệt độ 56-60C trong khoảng 30phút, nó cũng bị bất hoạt với các hoá chất giết khuẩn thông thường như dung dịch natri hypochlorid 0,5%, cồn etanol 70%, và povidone - iodine, ở pH < 6 hoặc > 10 bất hoạt HIV1 trong khoảng 10 phút. Trong các tổ chức nuôi cấy virus ở nhiệt độ phòng dạng HIV tự do có thể xác định đến 15 ngày, ở nhiệt độ 37C có thể đến 11 ngày.

3. Chu kỳ sinh học của HIV trong tế bào

Để xâm nhập vào tế bào, gp120 của HIV gắn vào các receptor của tế bào: phân tử CD4+ và receptor CCR5 để đi vào tế bào. Trong nguyên tương của tế bào ARN sợi đơn của virus được sao mã ngược để trở thành ADN chuỗi đôi qua trung gian của enzyme reverse transcriptase, ADN chuỗi đôi tạo thành được chuyển vào nhân tế bào và tích hợp vào nhiễm sắc thể của tế bào, gọi là tiền virus (provirus), qua trung gian của enzyme integrase. ADN tiền virus là bản nền (template) cho việc tạo ra ARN của virus mới và ARN thông tin cho sự tổng hợp protein của virus.

Sự tổ hợp và hình thành virus mới xảy ra ở màng tế bào. Ở đây ARN mới tạo thành của virus được gói trong các protein của lõi capsid. Capsid tiếp đó nhận được vỏ ngoài khi hạt virus đi qua màng tế bào bằng phương thức đẩy từ từ hạt virus ra ngoài như sự nảy mầm cây (budding).

Quá trình nhân lên của virus trong tế bào tóm tắt trong sơ đồ



Hình 2. sơ đồ minh họa chu kỳ nhân lên của HIV trong tế bào

Sự phát triển của virus ở nuôi cấy tế bào tạo ra hiệu ứng tế bào bệnh lý tùy thuộc vào các chủng phân lập, nhiều chủng tạo ra các hợp bào điển hình (syncytium formation) và gây chết tế bào, tuy nhiên một số chủng không tạo nên hình ảnh này. Tính chất tạo tế bào bệnh lý được dùng để phân loại các phân type sinh học của HIV1.

II. CƠ CHẾ SUY MIỄN DỊCH VÀ DỊCH TỄ HỌC

1. Cơ chế suy miễn dịch do HIV

Suy miễn dịch do nhiễm trùng HIV chủ yếu do sự giảm quần thể tế bào lymphocyte T có mang phân tử CD4 bề mặt (Tế bào CD4+), sự phá hủy làm giảm quần thể tế bào này liên hệ đến

- Các tác dụng tế bào bệnh lý trực tiếp do virus và các protein của nó trên tế bào CD4+ gồm: Phá hủy tế bào, Tác dụng trên tế bào gốc, Tác dụng trên sản xuất cytokine, Tác dụng trên điện tích các tế bào, Tính dễ vỡ gia tăng của các tế bào.
- Sự nhiễm HIV tế bào gây nên chết tế bào có chương trình (apoptosis).
- Phá hủy tế bào do sự gắn của gp120 lên tế bào CD4+ bình thường: Hiệu ứng ADCC, Các lymphocyte T độc tế bào (CTL).
- Các tác dụng ức chế miễn dịch của các phức hợp miễn dịch và các protein của virus (gp120, gp41, Tat.)
- Tác dụng độc tế bào chống lại CD4 (gồm các tế bào CD4+ và tế bào CD8+)
- Các yếu tố ức chế của tế bào CD8+
- Các tự kháng thể chống lại tế bào CD4+
- Sự phá hủy tế bào CD4+ do cytokine

2. Dịch tễ học của nhiễm trùng HIV

Hội chứng suy giảm miễn dịch tìm thấy đầu tiên năm 1981 ở những người nghiện chích thuốc. 1983 L. Montagnier ở Pháp phân lập được virus và gọi nó là LAV (lymphadenopathy-associated virus), R. Gallo ở Hoa kỳ cùng thời gian cũng đã nuôi cấy

được virus từ bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch và phân tích về sinh học phân tử của nó và đặt tên virus này là HTLV III (Human T cell leukemia virus type III), các virus này hầu như rất giống nhau. Đến 1986 Ủy ban quốc tế về danh pháp virus thống nhất tên gọi cho các virus này là HIV (Human immunodeficiency virus).

Hiện nay có khoảng 30 triệu người bị nhiễm HIV trên toàn thế giới, có 2 tít virus gây bệnh là HIV1 và HIV2. HIV1 gây bệnh gặp ở khắp nơi trên thế giới, trong khi đó HIV2 chỉ gặp ở một số nơi ở Tây phi. HIV1 được chia thành các dưới tít (subtype) từ A - J và dưới tít O và HIV2 thành dưới tít từ A - G. Nhiễm trùng HIV ở một nước hoặc một vùng địa lý thường do một vài dưới tít nổi bật.

Đường truyền bệnh của HIV1 và HIV2 hoàn toàn giống nhau

2.1. Truyền qua tiếp xúc sinh dục

Đường sinh dục là một trong các đường chính mà virus HIV truyền từ bệnh nhân bị nhiễm HIV qua người lành, những tế bào bị nhiễm virus và virus tự do ở trong dịch âm đạo và trong tinh dịch đều có khả năng truyền bệnh. Khả năng truyền phụ thuộc vào nhiều yếu tố gồm số lần tiếp xúc sinh dục với người bị nhiễm, sự có mặt của các bệnh nhiễm trùng sinh dục như giang mai, lậu, nhiễm trùng herpes, các viêm nhiễm và xây xát ở đường sinh dục.....các yếu tố này làm tăng sự lây nhiễm HIV

2.2. Truyền qua máu

Virus truyền qua máu có thể ở dạng tự do, ở trong tế bào lymphocyte, hoặc trong đại thực bào. Đường lây truyền này thường gặp do truyền máu, hoặc các sản phẩm của máu có virus, do tiêm chích, nhổ răng, hoặc các tai biến nghề nghiệp do các vật sắc nhọn như dao, kim tiêm, ống nghiệm có dính máu người bệnh. Các tổn thương nông trên da có thể là đường vào của virus khi tiếp xúc với máu bị nhiễm HIV.

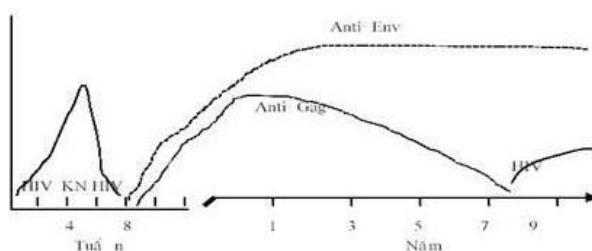
2.3. Truyền từ mẹ cho con

HIV có thể truyền từ mẹ sang con trong thời kỳ mang thai, trong khi sinh và sau khi sinh. HIV thường truyền qua con trong giai đoạn sau của thai kỳ. Tuy nhiên, truyền qua thai nhi sớm khoảng 8 tuần sau khi có thai cũng được khảo sát.

III. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

Các thử nghiệm dùng để chẩn đoán HIV về mặt nguyên lý không khác với chẩn đoán các virus khác: Tìm virus hoặc kháng nguyên của chúng, sau đó tìm kháng thể với virus, axit nucleic của virus cũng có thể được xác định ở các phòng thí nghiệm cao cấp. Chẩn đoán phòng thí nghiệm virus HIV không phải là các xét nghiệm khẩn cấp.

Kháng thể với các thành phần của HIV chỉ có thể xác định được ở khoảng 6-8 tuần sau khi bị nhiễm trùng HIV, do vậy chẩn đoán nhiễm trùng HIV trong giai đoạn sớm chỉ bằng cách tìm kháng nguyên hoặc axit nucleic của virus. Sơ đồ sau cho thấy động học của các dấu ấn huyết thanh học của HIV.



Hình 3. Sơ đồ biểu thị các dấu ấn huyết thanh trong chẩn đoán HIV

1. Xác định kháng nguyên virus

Tìm protein 24 (p24) bằng thử nghiệm ELISA dùng kháng thể đơn dòng.

2. Phân lập virus

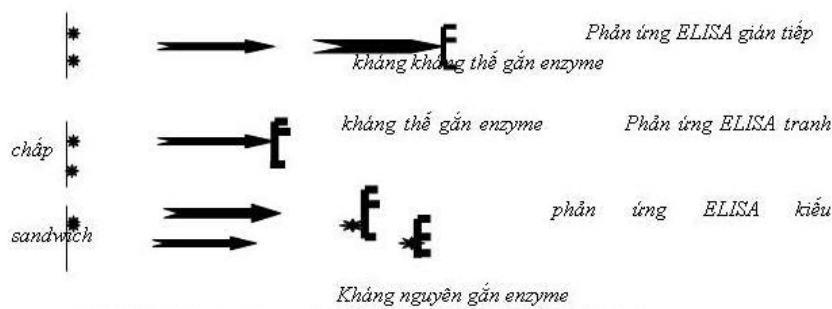
Cấy lymphocyte bệnh nhân vào nuôi cấy lymphocyte bình thường, hiệu ứng tế bào bệnh lý xuất hiện sau 7- 10 ngày nuôi cấy với sự xuất hiện các hợp bào điển hình (syncytial formation), tuy nhiên một số chủng không tạo hợp bào khi nuôi cấy.

3. Xác định kháng thể

Nhiều thử nghiệm được dùng để phát hiện kháng thể HIV trong huyết thanh bệnh nhân. Các thử nghiệm sau được dùng rộng rãi ở các phòng thí nghiệm để xác định kháng thể với virus HIV

3.1. Thử nghiệm ELISA

Với nhiều kỹ thuật và kháng nguyên khác nhau trong đó kháng nguyên được gắn trên giếng, enzyme có thể được gắn vào kháng thể (kỹ thuật ELISA gián tiếp), hoặc kháng thể gắn enzyme (kỹ thuật ELISA cạnh tranh), hoặc kháng nguyên gắn enzyme (Kỹ thuật ELISA kiểu sandwich). Độ nhạy của thử nghiệm này từ 97,5 đến 100%, khi thử nghiệm ELISA dương tính cần phải dùng thử nghiệm Western blot để chẩn đoán khẳng định.



Hình 4. Sơ đồ minh họa các kiểu kỹ thuật ELISA chẩn đoán HIV

3.2. Thử nghiệm Western blot

Kỹ thuật này có thể xác định được kháng thể với các protein đặc hiệu của virus, đây là thử nghiệm có giá trị khẳng định nhiễm trùng HIV, kết quả dương tính khi có ít nhất 2 băng protein của vỏ (gp 160, gp120, hoặc gp 41) có thể thêm các băng protein của gen gag và pol hoặc không, phản ứng âm tính khi không đủ các tiêu chuẩn trên.

4. Xác định axit nucleic của virus

Thử nghiệm khuếch đại chuỗi gen PCR dùng để xác định ADN hoặc ARN của virus ở trong cơ thể người bệnh, kỹ thuật này cũng cho phép định lượng virus trong máu bệnh nhân

IV. PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ

1. Phòng ngừa

Kiểm tra người cho máu, xử lý máu trước khi chuyển để loại trừ HIV. Dụng cụ y tế đảm bảo vô trùng, bơm tiêm, kim tiêm chỉ nên dùng một lần.

Cần khuyến cáo cho nhân viên trực tiếp làm việc với bệnh nhân hoặc với máu bệnh nhân về các nội quy an toàn, tránh sự lây nhiễm do bất cẩn.

Ngăn cấm tiêm chích ma túy và tệ nạn mại dâm, giáo dục về an toàn tình dục Hiện nay chưa có vaccine hiệu quả để phòng bệnh.

2. Điều trị

Việc nghiên cứu các thuốc chống virus HIV nhằm vào các khâu trong chu trình phát triển của virus: ức chế sự gắn và vùi của virus vào màng tế bào, ức chế sự cởi áo và vào bên trong tế bào của nucleocapsid, ức chế quá trình sao mã ngược, ức chế sự gắn cDNA của virus với chromosome của tế bào (sự hình thành provirus), ức chế quá trình sao mã mRNA, quá trình dịch mã, ức chế sự tổ hợp của virus, và quá trình đẩy virus ra khỏi tế bào. Nhiều chế phẩm sinh học như các kháng thể và các hóa chất đã được thử nghiệm

trong phòng thí nghiệm. Hiện nay hai nhóm thuốc có sẵn dùng trong điều trị nhiễm trùng HIV/AIDS là

- Các thuốc ức chế enzyme reverse transcriptase (RT) như azidothymidine, dideoxycytidine, didanosine, lamuvidine...

- Các thuốc ức chế enzyme protease như saquinavir, ritonavir, indinavir...

Sự phối hợp các thuốc trên làm giảm lượng virus máu nhanh, kéo dài đời sống bệnh nhân, hạn chế được các biến chứng virus kháng thuốc.

BÀI 6: KÝ SINH TRÙNG SỐT RÉT (*Plasmodium*)

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Nêu được các đặc điểm sinh học của ký sinh trùng sốt rét.
- 1.2. Mô tả được chu kỳ phát triển của ký sinh trùng sốt rét.
- 1.3. Mô tả được các triệu chứng lâm sàng do ký sinh trùng sốt rét gây ra

2. Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

Ký sinh trùng sốt rét là một đơn bào ký sinh ký sinh ở đường máu. Nó đóng vai trò vai trọng gây nên những nạn dịch lớn trong nhiều thế kỷ. Không những gây bệnh cho người, Ký sinh trùng sốt rét còn gây bệnh cho cả súc vật. Trên thế giới hiện nay có 4 loại ký sinh và gây bệnh cho người:

- *Plasmodium falciparum*.
- *Plasmodium vivax*.
- *Plasmodium malariae*.
- *Plasmodium ovale*.

1. Đặc điểm sinh học của ký sinh trùng sốt rét

1.1. Đặc điểm ký sinh

Mỗi loại Ký sinh trùng sốt rét chỉ ký sinh trên một vật chủ nhất định mà thôi.

Ví dụ: Ký sinh trùng sốt rét ở người không ký sinh trên gà, chuột hoặc ngược lại.

Ký sinh trùng sốt rét ký sinh vĩnh viễn trên vật chủ và ký sinh nội tế bào (sống trong tế bào máu, tế bào gan...).

1.2. Đặc điểm sinh sản: Có 2 phương thức sinh sản: vô giới và hữu giới.

+ Phương thức sinh sản hữu giới được thực hiện trên cơ thể người.

+ Phương thức sinh sản vô giới được thực hiện trên cơ thể muỗi truyền sốt rét *Anopheles sp.*

1.3. Đặc điểm sống

Trong quá trình ký sinh, Ký sinh trùng sốt rét rất cần các chất đạm, đường, mỡ, muối khoáng, vitamin, oxy... những chất này Ký sinh trùng lấy từ vật chủ. Vì vậy nếu không có vật chủ hoặc không được nuôi dưỡng đặc biệt Ký sinh trùng sốt rét không thể tồn tại.

Ký sinh trùng có quá trình hô hấp phức tạp, các quá trình chuyển hóa được diễn ra thường xuyên để tạo ra những chất cần thiết đồng thời gây bệnh cho vật chủ. Quá trình phát triển *Plasmodium* phá vỡ tế bào giải phóng ra những sản phẩm chuyển hóa gây nên các hiện tượng viêm, tắc, nhiễm độc.

1.4. Đặc điểm cấu tạo

1.4.1. Cấu tạo chung

Một Ký sinh trùng gồm 2 phần nhân và nguyên sinh chất. Trên tiêu bản nhuộm giemsa:

+ Nhân: tròn, chắc, bắt màu đỏ.

+ Nguyên sinh chất: bắt màu xanh. Trong nguyên sinh chất có sắc tố Ký sinh trùng.

Những sắc tố này là sản phẩm phụ của sự chuyển hóa của Ký sinh trùng. Những sắc tố này có thể hình que hay hình hạt, màu đen hoặc vàng nhạt hay nâu sẫm. Tùy theo từng giai đoạn phát triển nhân và nguyên sinh chất có thể thay đổi.

1.4.2. Các giai đoạn phát triển

- Giai đoạn tư dưỡng (Trophozoite)

Đây là giai đoạn thường gặp nhất, tùy theo từng giai đoạn phát triển cơ thể thay đổi hình thể, kích thước. Giai đoạn đầu (I) còn gọi là tư dưỡng non. Giai đoạn II gọi là tư dưỡng phát triển. Giai đoạn III gọi là tư dưỡng già.

- Giai đoạn phân liệt (Schizont)

Ở giai đoạn này Ký sinh trùng bắt đầu sinh sản vô tính trong hồng cầu, nhân phân chia, nguyên sinh chất phân chia. Giai đoạn đang phân chia (I) gọi là phân liệt non (Young Schizont). Ở giai đoạn này nhân chia 2, chia 4, chia 8 mảnh...Giai đoạn (II) gọi là thể phân liệt hoàn chỉnh (Mature Schizont). Tùy theo từng loại số mảnh nhiều ít khác nhau, số mảnh (Merozoit) có thể từ 8 – 10 mảnh hoặc nhiều hơn 30 – 32 mảnh.

1.4.3. Giai đoạn giao bào

Giai đoạn này hình thành các Ký sinh trùng có khả năng sinh sản hữu giới trên cơ thể muỗi. Tùy theo từng loại giao bào cơ thể ở dạng tròn hay cong lưỡi liềm. Giao bào đực (microgametocyte) và giao bào cái (macrogametocyte) lưu hành trong máu chờ xâm nhập vào cơ thể muỗi để tiếp tục phát triển.

2. Chu kỳ phát triển

2.1. Giai đoạn phát triển vô giới trên cơ thể người

2.1.1. Giai đoạn ở gan

Khi muỗi *Anopheles* cái bị nhiễm Ký sinh trùng sốt rét đốt người đồng thời truyền thoa trùng vào người. Thoa trùng theo đường mạch máu nhanh chóng xâm nhập vào gan (vào tế bào gan sau 7 – 21 ngày thoa trùng tiến hành quá trình phân chia nhân và nguyên sinh chất tạo nên những Ký sinh trùng mới trong gan) làm vỡ tế bào gan giải phóng một loạt Ký sinh trùng sốt rét. Ký sinh trùng sốt rét vào máu, xâm nhập vào hồng cầu.

Giai đoạn này xảy ra một lần đối với *P.falciparum* và *P.malariae*.

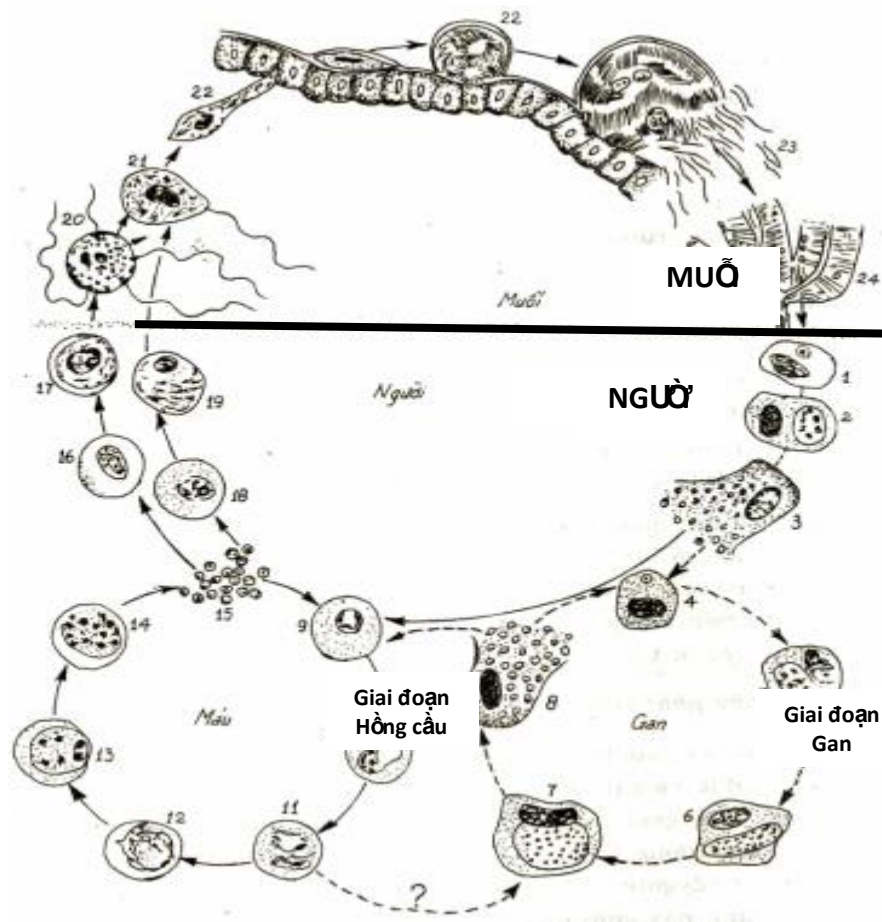
Với *P.vivax*, *P.ovale*: không phải tất cả Ký sinh trùng do muỗi truyền đều phát triển ngay mà một số Ký sinh trùng ngủ ở trong gan và gây những cơn sốt tái phát sau này.

2.1.2. Giai đoạn phát triển trong hồng cầu

Ký sinh trùng sốt rét từ gan xâm nhập vào hồng cầu tiếp tục quá trình sinh sản vô giới trong hồng cầu. Nhân to lên, nguyên sinh chất dày hơn, hạt sắc tố xuất hiện gọi là thể tư dưỡng. Sau đó nhân phân chia, nguyên sinh chất phân chia gọi là thể phân liệt. Khi thể phân liệt hoàn chỉnh hồng cầu bị vỡ giải phóng một loạt Ký sinh trùng mới. Trong những Ký sinh trùng mới, một số phát triển biệt hóa thành thể hữu giới gọi là giao bào. Những Ký sinh trùng vô giới tiếp tục phát triển trong hồng cầu mới. Những giao bào đực và giao bào cái sẽ tiếp tục phát triển trên cơ thể muỗi nếu được hút máu. Nếu không được muỗi hút sau một thời gian 2 – 3 tháng sẽ bị tiêu hủy. Thời gian hoàn thành chu kỳ hồng cầu của *P.falciparum* là 24 – 48 giờ, *P.malariae* là 72 giờ.

2.2. Giai đoạn phát triển hữu giới trên cơ thể muỗi

Khi giao bào đực và giao bào cái vào dạ dày muỗi. Giao bào đực thoát roi trở thành giao tử đực, giao bào cái phát triển thành giao tử cái. Giao tử đực và cái kết hợp với nhau phát triển thành trứng. Trứng di động chui vào thành dạ dày của muỗi phát triển thành nhiều thoa trùng. Khi phát triển đầy đủ trứng vỡ giải phóng thoa trùng. Thoa trùng tập trung ở tuyến nước bọt của muỗi. Giai đoạn này mất khoảng 10 – 14 ngày hoàn thành tùy theo từng loại Ký sinh trùng và tùy theo điều kiện nhiệt độ, độ ẩm.



Hình 4.9. Chu kỳ phát triển của *Plasmodium sp*

3. BỆNH SỐT RÉT

3.1. Nguyên nhân và phương thức nhiễm bệnh sốt rét

1.1. Nguyên nhân

Bệnh sốt rét là một bệnh kí sinh sốt rét gây nên. Bệnh có thể do 1 trong 4 loại *Plasmodium* kí sinh ở người.

+ *P.falciparum*:

Chu kỳ số 24h hoặc 48h.

Bệnh diễn biến nhanh, nặng có thể sốt rét ác tính, dễ tử vong.

Bệnh thiếu máu nhiều.

Thời gian gây bệnh ngắn và không có tái phát xa.

+ *P.vivax*:

Chu kỳ cơn sốt là 48h.

Diễn biến nhẹ hơn.

Thường có cơn tái phát xa vì kí sinh vật có thể ngủ ở gan.

+ *P.malariae* :

Chu kỳ cơn sốt là 72h.

Thời gian bị bệnh kéo dài, sốt dai dẳng, bệnh cảnh không rầm rộ, có cơn tái phát xa.

+ *P. ovale*

Tương tự *P.vivax*.

Bệnh xảy ra đột ngột, thời gian bệnh ngắn, diễn biến nhẹ, ở Việt Nam hiện nay chưa gặp *P.ovale*.

3.1.2. Phương thức nhiễm bệnh

- **Do muỗi truyền :** Đây là phương thức nhiễm bệnh chủ yếu. Mức độ bị bệnh phụ thuộc vào mật độ thoa trùng từ muỗi xâm nhập vào máu. Chỉ có Anopheles cái mới có khả năng truyền bệnh. Thoa trùng vào máu có khả năng sinh sản rất nhanh. Hiện nay chưa có thuốc điều trị đặc hiệu nên bệnh phổ biến. Hơn nữa khi muỗi truyền thoa trùng vào máu nó có giai đoạn phát triển ở gan. Một số ở lại tế bào gan (thể ngủ) chờ dịp phát triển nên bệnh sốt rét do muỗi truyền thường gây sốt tái phát xa.

- Do truyền máu :

Phương thức này thường biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn do không có thoa trùng vào máu, chỉ có giai đoạn phát triển vô giới trong hồng cầu.

Mức độ nhiễm bệnh phụ thuộc vào mật độ ký sinh vật trong máu và khối lượng máu truyền vào.

Thời gian bị bệnh do phương thức này không kéo dài như trường hợp bệnh do muỗi truyền vì nhiễm bệnh theo phương thức này ký sinh vật sốt rét không qua gan, không tồn tại trong gan nên thời gian bị bệnh ngắn và không có tái phát xa.

Phương thức nhiễm bệnh do truyền máu xảy ra nhiều trong chiến tranh: đứng trước cái chết và sự sống của thương binh, bắt buộc phải truyền máu, ngoài ra là phương tiện xét nghiệm thiếu...

- Sốt rét bẩm sinh :

Người mẹ có thai bị nhiễm ký sinh vật sốt rét, ký sinh vật sốt rét vào thai qua đường rau thai hoặc khi chuyển dạ có thể tổn thương thành mạch.

Sốt rét bẩm sinh thường gặp ở vùng có sốt rét lưu hành nặng.

3.2. Bệnh sốt rét thường

3.2.1. Triệu chứng lâm sàng

- Thời kỳ ủ bệnh

Là thời kỳ ký sinh vật sốt rét phát triển từ thoa trùng (Sporozoite) đến thể tư dưỡng non. Thời kỳ này dài hay ngắn tùy từng loại ký sinh vật.

P.falciparum : ủ bệnh ngắn nhất (8 – 12 ngày).

P.vivax : 11 – 21 ngày.

P.malariae : 21 – 40 ngày.

P.ovale : thời kỳ ủ bệnh có thể dài hơn cả.

- Thời kỳ toàn phát

Là thời kỳ phát triển hoàn chỉnh giai đoạn vô giới trong hồng cầu, biểu hiện là những cơn sốt trên lâm sàng. Cơn sốt đầu tiên thường không điển hình, bệnh nhân sốt liên miên không thành cơn. Những cơn sốt sau thường biểu hiện 3 triệu chứng điển hình : sốt run – nóng sốt – vã mồ hôi.

P.falciparum : cơn sốt xuất hiện hàng ngày hoặc cách 1 ngày gọi là sốt cách nhật.

P.vivax : cơn sốt xuất hiện cách nhật.

P.malariae : cơn sốt xuất hiện 3 ngày 1 cơn.

Thời kỳ này kéo dài khoảng 10 ngày, nếu không được điều trị triệt để, bệnh nhân sẽ có những đợt sốt tái phát.

Cơn sốt tái phát có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân :

+ Do điều trị chưa triệt để, ký sinh vật sốt rét lại tiếp tục phát triển.

+ Do thể ngủ ở gan thỉnh thoảng lại tung vào máu từng đợt ký sinh vật sốt rét. Sốt kiểu này thường sau cơn sốt đầu tiên khoảng 3 tháng gọi là sốt tái phát xa.

+ Do tái nhiễm liên tục, thường gặp ở vùng sốt rét lưu hành nặng.

- Thời kỳ khởi bệnh

Tùy theo từng loại ký sinh vật, thời gian khởi bệnh dài, ngắn khác nhau.

Đối với *P.falciparum* thường từ 6 tháng đến 1 năm, lâu nhất là 3 năm. *P.vivax* từ 1,5 năm đến 2 năm, lâu nhất là 7 năm.

P.malariae từ 5 – 7 năm có khi hàng chục năm.

P.ovale chưa xác định rõ.

3.3. Một số thể lâm sàng

3.3.1. **Thể điển hình:** Biểu hiện của Tam chứng sốt rét « Rét run – sốt nóng – vã mồ hôi ».

+ **Rét run:** Con rét run thường kéo dài 20 phút đến 1 giờ, có khi dài hơn. Lúc đầu bệnh nhân có cảm giác gai rét, lạnh sống lưng, môi tím lại, hàm răng lập cập, chân tay run rẩy, rét rung giường, bệnh nhân phải đắp nhiều chăn vẫn lạnh.

+ **Sốt nóng :** Sau cơn sốt, bệnh nhân sốt cao, nhiệt độ cơ thể tăng đột ngột 39 – 40⁰C, bệnh nhân thờ nhanh, mặt đỏ, có thể thao cuồng, nôn mửa sợ hãi. Sau đó nhiệt độ giảm dần.

+ **Vã mồ hôi:** Sau cơn sốt, bệnh nhân vã mồ hôi nhiều, khát nước. Bệnh dần trở lại bình thường.

3.3.2. Thể sốt không điển hình

+ **Sốt không điển hình về chu kỳ:** Bệnh nhân sốt liên miên không thành cơn. Nhiệt độ thường lao động liên tục. Dễ nhầm với các bệnh nhiễm trùng như thương hàn, cảm cúm. Thể này hay gặp ở bệnh nhân sốt rét tiên phát, sốt rét nặng đe dọa ác tính.

+ **Sốt không điển hình về giai đoạn:** Bệnh nhân sốt nóng, không có rét run hoặc chỉ có cảm giác rét mà không sốt nóng.

+ **Sốt không điển hình về triệu chứng:** Cơn có tính chất chu kỳ nhưng nhiệt độ không tăng, chỉ có cảm giác sốt, đau mỗi cuộc sống, nhức đầu, gai rét.

Hai thể sốt này ở bệnh nhân sốt rét lâu ngày đã có miễn dịch hoặc ở bệnh nhân uống thuốc phòng liên tục.

3.3.3. Chẩn đoán

* Chẩn đoán xác định:

+ Chẩn đoán dịch tễ:

Hỏi xem bệnh nhân có ở vùng sốt rét không?

Bệnh nhân có đi tới vùng sốt rét đang lưu hành không ?

+ Chẩn đoán lâm sàng dựa vào:

Cơn sốt điển hình : Rét run – sốt nóng – vã mồ hôi.

Khám thực thể lấy lách to.

Có biểu hiện thiếu máu: da xanh tái, đau đầu.

+ Chẩn đoán xét nghiệm:

Xét nghiệm máu nhuộm soi có kí sinh vật sốt rét.

Số lượng hồng cầu giảm.

Tỷ lệ huyết sắc tố giảm.

* Chẩn đoán phân biệt:

Những trường hợp sốt rét không điển hình dễ nhầm với các bệnh sốt mò, thương hàn, nhiễm trùng huyết, những trường hợp nung mủ sâu...

Chẩn đoán phân biệt phải dựa vào kết quả xét nghiệm.

3.3.4. Điều trị

* **Nguyên tắc:** + Điều trị sớm, đủ liều, đúng phác đồ.

+ Điều trị cắt cơn kết hợp với chống tái phát và chống lây lan.

+ Điều trị toàn diện.

* Điều trị dự phòng:

Chloroquin 0,25 g và Primaquin 13,2 mg

Ở vùng chưa có kháng thuốc có thể dùng mỗi tháng 1 – 2 lần.

Ở vùng có kháng thuốc dùng mỗi tháng 1 liều phối hợp SRI, Fansidar.

* Điều trị chống lây lan: Primaquin.

3.4. Sốt rét ác tính

3.4.1. Triệu chứng cơ bản

- + Rối loạn chức năng não: Bệnh nhân lú lẫn, mê sảng, hôn mê.
- + Thiếu máu nặng huyết tố cầu dưới 20%, Hemoglobin dưới 7,8 g/dl
- + Mật độ ký sinh vật sốt rét trong máu cao, thể vô tính ở máu ngoại vi vượt quá 5% số lượng hồng cầu (Trên 200.000 kí sinh vật trong mm^3), với số lượng hồng cầu bình thường.

Khám thực thể: lách to, gan có thể to.

3.4.2. Các triệu chứng khác:

Trên lâm sàng xuất hiện một số triệu chứng như: Vàng da, sốt cao, hạ đường huyết, phù phổi cấp, rối loạn nước điện giải, suy thận...

3.4.3. Một số thể lâm sàng thường gặp

* **Sốt rét ác tính thể não:** Thường gặp nhất, chiếm 90% các bệnh sốt rét ác tính.

Biểu hiện các triệu chứng :

- Rối loạn chức năng não
- Thiếu máu nặng.
- Mật độ kí sinh vật sốt rét trong máu cao.
- * Sốt rét ác tính kèm theo suy gan, suy thận :
 - Rối loạn chức năng gan.
 - Vô niệu.
 - Mật độ kí sinh vật trong máu cao.
- * Sốt rét ác tính kèm theo phù phổi cấp :
 - Suy hô hấp nặng : Bệnh nhân thở nhanh, tím tái.
 - Mật độ kí sinh vật trong máu cao.
- * Sốt rét ác tính kèm theo đái ra huyết cầu tố
 - Trụy tim mạch : do vỡ hồng cầu hàng loạt.
 - Suy thận cấp.
 - Hôn mê do thiếu oxy não.
 - Nước tiểu có Hb.

3.4.4. Chẩn đoán: Dựa vào 3 yếu tố giống như chẩn đoán sốt rét thường.

* **Lâm sàng:** Có rối loạn về chức năng não hoặc các cơ quan khác (hôn mê, vàng da, suy gan, thận, hạ đường huyết...)

* **Xét nghiệm:** Mật độ kí sinh vật vô tính ở trong máu ngoại vi cao trên 200.000/1 mm^3 máu.

* **Dịch tể học:** Thường xảy ra ở vùng sốt rét lưu hàng nặng.

* **Chẩn đoán phân biệt:** Sốt rét ác tính dễ nhầm với nhiều bệnh khác trên lâm sàng. Yếu tố phân biệt đầu tiên là có ký sinh vật ở máu ngoại vi:

3.4.5. Điều trị

* Thuốc điều trị: Quinin

* **Nếu có kháng thuốc:** Điều trị phối hợp với Fansidar, SRIII hoặc Tetraacyclin liều 1g/ngày trong 7 ngày.

* **Điều trị hỗ trợ:** Sử dụng thêm thuốc chống co giật nếu xảy ra co giật, bù dịch, truyền máu khi hematocrit dưới 20%, dùng kháng sinh kết hợp khi có bội nhiễm.

4. DỊCH TỂ HỌC SỐT RÉT

4.1. Yếu tố Ký sinh trùng (Plasmodium)

KST đóng vai trò quyết định số 1 vì không có kí sinh vật thì không có dịch sốt rét.

Dịch sốt rét nặng hay nhẹ tùy thuộc vào mật độ kí sinh vật, chủng loại:

Nếu mật độ kí sinh vật cao, tỷ lệ người mang kí sinh vật cao thì dịch nặng.

Nếu nhiều loại kí sinh vật phối hợp thì dịch sốt rét phức tạp.

Dịch do *Plasmodium falciparum* ở át, diễn biến nặng những chám dứt nhanh. Dịch do *P.vivax* và *P.malariae* thường nhẹ nhưng kéo dài nhiều năm.

Nếu kí sinh vật đã kháng thuốc thì khó dập tắt.

4.2. Yếu tố vector truyền bệnh

Mật độ muỗi *Anopheles* truyền bệnh cao, dịch dễ xảy ra.

Những muỗi ham đốt máu, thuần dưỡng dịch xảy ra nhưng dễ dập tắt.

Những muỗi bán thuần dưỡng và hoang dại thì phòng chống khó hơn.

Hiện nay muỗi đã kháng thuốc, nên công tác phòng chống có phần khó khăn hơn.

4.3. Yếu tố cảm thụ: Dịch sốt rét phụ thuộc vào:

Dân tộc: Dân tộc hẻo lánh ít người dễ bị sốt rét.

Dân cư: Thưa thớt.

Khả năng miễn dịch đặc hiệu: Những dịch sốt rét nặng thường xảy ra ở khối dân cư chưa có miễn dịch hoặc đã hết miễn dịch.

4.4. Yếu tố địa lí, khí hậu

+ Muỗi truyền sốt rét phát triển phụ thuộc nhiều vào điều kiện tự nhiên. Nhiệt độ cao, lượng mưa nhiều tạo điều kiện thuận lợi cho muỗi phát triển nhanh, nhiều. Nhiệt độ cao thì thời gian hoàn thành chu kỳ thoa trùng ngắn nên muỗi có khả năng chuyền bệnh cao.

Những nước có khí hậu nhiệt đới và phó nhiệt đới thì bệnh sốt rét nặng hơn ở các nước khác. Ngoài ra bệnh sốt rét còn phát triển theo mùa.

4.5. Những yếu tố ảnh hưởng lớn đến dịch sốt rét gồm:

Yếu tố xã hội, yếu tố chiến tranh, yếu tố khoa học kỹ thuật, tổ chức đời sống và tập quán

4.6. Vector truyền bệnh sốt rét

* **Vector truyền bệnh chính:** Ở Việt Nam có 2 loại muỗi là *Anopheles minimus* và *Anopheles dirus*

* **Một số loại muỗi thứ yếu:** Tùy theo địa hình có thể gặp một số muỗi truyền bệnh sốt rét thứ yếu như: *An.subpictus*; *An. sundaicus*; *An. maculatus*; *An. jeyporiensis*...

BÀI 7: AMIP GÂY BỆNH (ENTAMOEBIA HISTOLYTICA)

MỤC TIÊU HỌC TẬP

Kiến thức

1. Kiến thức

- 1.1. Mô tả được hình dạng thể hoạt động và bào nang của Amip gây bệnh.
- 1.2. Trình bày được các đặc điểm sinh học và dịch tễ học bệnh do Amip gây bệnh gây ra
- 1.3. Nêu được triệu chứng lâm sàng, phương pháp chẩn đoán và phòng bệnh.

2. Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

LỚP TRÙNG CHÂN GIÁ

AMIP GÂY BỆNH

(*Entamoeba histolytica*)

1. Hình thể

1.1. Thể hoạt động ăn hồng cầu (thể histolytica)

Khi di động hình thể không đều đặn

Khi không di động, hình tròn hoặc bầu dục.

Kích thước: Trung bình từ 20 – 30µm.

Cấu tạo: gồm nhân và nguyên sinh chất.

Hình 4.5. Thể hoạt động ăn hồng cầu của Amip

a) Nhân:

- + Tròn, kích thước 4 – 7
- + Màng nhân thanh đều,
- + Trung thể nằm giữa tâm

b) Nguyên sinh chất: K

nguyên sinh chất và ngoại nguyên sinh chất

+ Nội nguyên sinh chất: có cấu trúc hạt, không bào, thường có hồng cầu, bạch cầu, vi khuẩn, tinh bột, tinh thể của hemoglobin, bilirubin.

+ Ngoại nguyên sinh chất: màu trong, ở rìa Amip.

Khi không di động không phân biệt được nội và ngoại nguyên sinh chất.

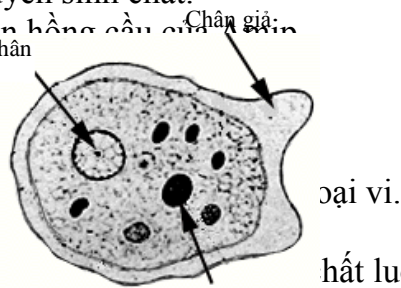
1.2. Thể hoạt động chưa ăn hồng cầu (thể minuta)

+ Không phân biệt rõ nội và ngoại nguyên sinh chất.

+ Kích thước từ 7 – 25 µm, khi đang chuyển dạng thành bào nang có kích thước nhỏ hơn 5 – 7 µm.

+ Cấu tạo: Trong nội nguyên sinh chất có vi khuẩn, tạp chất, không bao giờ có hồng cầu.

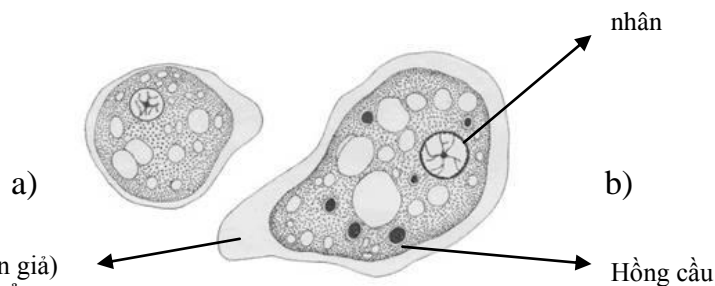
+ Nhân có kích thước 2 – 6 µm, nhiễm sắc ngoại vi dày.



Đại vi.

hạt luôn thay đổi, có thể phân biệt rõ nội

Hạt



Hình 4.6. So sánh thể hoạt động của Amip

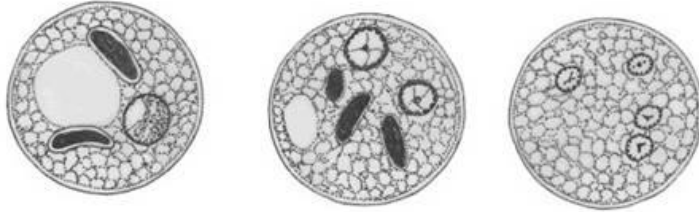
a) Thể hoạt động không ăn hồng cầu; b) Thể hoạt động ăn hồng cầu

1.3. Thể bào nang

+ Hình tròn, màu trong.

+ Kích thước từ 15 – 20 μ m.

+ Cấu tạo: Bào nang có từ 1 – 4 nhân, ngoài nhân ra còn có không bào, glycogen. Đôi khi gặp bào nang có 8 nhân; màng nhân thanh đều, tròn. Trung thể nằm giữa tâm.



Hình 4.7. Các dạng thể bào nang của Amip

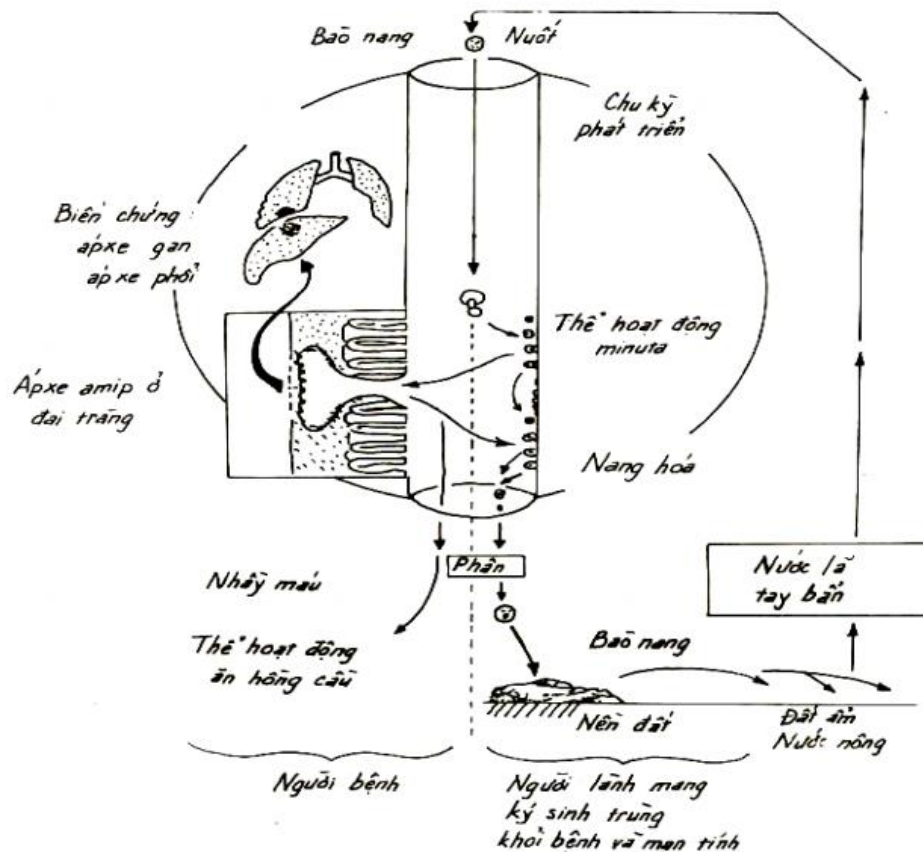
2. CHU KỲ PHÁT TRIỂN

2.1. Vị trí ký sinh

Entamoeba histolytica chủ yếu sống ở đại tràng hay gặp ở góc hồi manh tràng, đại tràng xích ma và trực tràng. Ngoài ra Amip còn theo đường máu tới ký sinh ở khắp mọi nơi trong cơ thể như gan, phổi, não, lách, da, cơ, xương,...

2.2. Diễn biến chu kỳ

Amip sinh sản vô tính, nhân phân chia, nguyên sinh chất phân chia tạo thành những Amip mới. Bình thường Amip sống hội sinh khi có điều kiện thuận lợi như có vi khuẩn phối hợp Amip trở nên ký sinh, từ những vị trí viêm loét của ruột Amip chui vào thành ruột phá hủy tổ chức ăn hồng cầu gây bệnh. Nếu gặp điều kiện không thuận lợi Amip hoạt động trở thành bào nang. Những bào nang này được đào thải ra ngoài theo phân. Người ăn phải bào nang vào ruột gặp điều kiện thuận lợi lại phát triển thành thể hoạt động. Toàn bộ chu kỳ trên gọi là chu kỳ gây bệnh. Ngoài ra còn có dạng từ bào nang phát triển thành thể hoạt động nhỏ không ăn hồng cầu không gây bệnh và ngược lại gọi là chu kỳ không gây bệnh.



Hình 4.7. Chu kỳ phát triển của Amip

3. TÁC HẠI

3.1. Bệnh Amip ở đường tiêu hóa

3.1.1. Gây hội chứng lỵ

+ Thời kỳ khởi phát: Bệnh nhân đau bụng, ăn không tiêu, khát nước, mệt mỏi, ỉa chảy nhẹ, phân nhầy.

+ Thời kỳ toàn phát, triệu chứng chủ yếu: Đau quặn bụng, mót rặn và đi ngoài phân có nhầy, máu.

Đau bụng thường đau dọc khung đại tràng, đau quặn từng cơn. Khi đau kèm theo mót rặn muốn đi đại tiện. Số lần đại tiện trong ngày thay đổi tùy theo bệnh nặng, nhẹ, có sự phối hợp vi khuẩn. Phân mỗi lần đại tiện thường ít hoặc không có, chủ yếu là nhầy máu do ruột bị kích thích, tăng co bóp và tăng tiết. Toàn thân: Cơ thể suy sụp mệt mỏi.

4.3.1.2. Biến chứng:

Viêm đại tràng mãn tính; Trĩ.

4.3.2. Bệnh Amip ngoài đường tiêu hóa

Nguyên nhân chủ yếu do Amip từ ruột theo đường mạch máu tới các cơ quan nội tạng hoặc có thể do giun từ đường tiêu hóa lên ống mật mang theo Amip.

+ Áp xe phổi hay viêm màng phổi.

+ Áp xe não, viêm não: Thường biểu hiện rất nặng, bệnh nhân có thể tử vong.

+ Viêm loét da: Thường gặp da vùng hậu môn, vùng gan, vùng phổi.

+ Bệnh đường tiết niệu: Áp xe thận, viêm thận, bàng quang.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Lâm sàng: Dựa vào hội chứng lỵ.

Phân biệt hội chứng lỵ Amip với hội chứng lỵ do trực khuẩn (*Shigella*)

	Ly Amip	Ly trực khuẩn
Tính chất dịch:	Lẻ tẻ, lan tràn chậm	Dịch rộng, lan tràn nhanh
Toàn thân:	Không sốt	Có sốt
Khởi phát:	Chậm	Nhanh, đột ngột
Số lần đi đại tiện:	Ít	Nhiều
Tính chất phân:	Ít, nhầy máu	Nhiều, lỏng, nước máu
Diễn biến bệnh:	Thường mạn tính	Cấp tính
Biến chứng :	Tại ruột và các cơ quan nội tạng (gan, phổi...)	Không

4.2. Chẩn đoán xét nghiệm

4.2.1. Xét nghiệm phân tìm Amip hoạt động và bào nang:

Khi xét nghiệm phân cần chú ý: Lấy phân ở chỗ có nhầy máu. Lấy xong phải xét nghiệm ngay.

- + Làm tiêu bản soi tươi trực tiếp
- + Nhuộm phân: kỹ thuật phức tạp nhưng chính xác.
- + Cây phân: mục đích chuyển dạng Amip từ thể bào nang sang thể hoạt động bằng cách cấy phân trong môi trường thích hợp.
- + Soi trực tràng tìm vết loét.
- + Chẩn đoán miễn dịch.

5. Dịch tễ học

5.1. Khả năng tồn tại của Amip ở ngoại cảnh

- *Thể hoạt động*: Chết nhanh ở ngoại cảnh sau 1 – 2 giờ vì vậy khi xét nghiệm khó thấy Amip cử động.
- *Thể bào nang*: Tồn tại lâu ở ngoại cảnh. Ở điều kiện nhiệt độ 5⁰C sống được 2 tháng, ở điều kiện nhiệt độ 20⁰C tồn tại được 3 tuần, ở nhiệt độ 45⁰C tồn tại được 30 phút, ở nhiệt độ 50⁰C Amip chết trong 5 phút, ở nhiệt độ 70⁰C chết nhanh.
- Bào nang là nguồn truyền nhiễm quan trọng.

5.2. Người nhiễm Amip chủ yếu do ăn phải bào nang Amip

5.3. Yếu tố lan truyền bệnh

- 1) Người mang bào nang: Nguồn lây lan chủ yếu là phân của người lành mang bào nang.
- 2) Vệ sinh môi trường không tốt: Dùng hố xí không hợp vệ sinh, phóng uế bừa bãi, dùng phân tươi bón ruộng...
- 3) Côn trùng trung gian truyền bệnh; ruồi, nhặng, gián phát triển đóng vai trò vận chuyển mầm bệnh tích cực.
- 4) Thời tiết khí hậu nóng, ẩm thuận lợi cho bào nang Amip phát triển.
- 5) Tập quán sống thiếu vệ sinh: phóng uế bừa bãi, ăn rau sống.
- 6) Mức độ nhiễm:
 - Thế giới: Bệnh tập trung ở các nước có khí hậu nhiệt đới, phó nhiệt đới.
 - Việt Nam: Trước đây mức độ nhiễm tương đối nặng. Tỷ lệ nhiễm bào nang 15 – 20%. Hiện nay tình trạng vệ sinh được nâng cao, tỷ lệ nhiễm có chiều hướng giảm ở nhiều nơi (chỉ còn 2 – 4%).

6. Phòng bệnh:

Dự phòng tập trung vào 4 vấn đề sau:

- 1) Vệ sinh môi trường: trong đó chú ý quản lý và xử lý phân.

- 2) Vệ sinh ăn uống, cung cấp nước sạch.
- 3) Diệt ruồi, nhặng, gián.
- 4) Phát hiện và điều trị người lành mang bào nang.

7. Điều trị

7.1. Nguyên tắc:

Điều trị sớm; Dùng thuốc đủ liều; Chống vi khuẩn phối hợp; Chống táo bón; Nâng cao thể trạng bệnh nhân: chế độ ăn, vitamin B1, C...

7.2. Thuốc điều trị :

Dùng thuốc đặc hiệu theo giai đoạn phát triển: Metronidazole, Tinidazol, Quinacrin hay Chloroquin

Thuốc có tác dụng tốt với thể Minuta là Bemarsal

BÀI 8: TRÙNG ROI, TRÙNG LÔNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Mô tả được hình dạng thể hoạt động và bào nang của trùng lông và trùng roi.
- 1.2. Trình bày được các đặc điểm sinh học và dịch tễ học bệnh do trùng lông và trùng roi gây ra
- 1.3. Nêu được triệu chứng lâm sàng, phương pháp chẩn đoán và phòng bệnh.

2. Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

LỚP Trùng roi

(Flagellata)

Trùng roi là những nguyên sinh động vật có một hoặc nhiều roi. Những roi này có thể đi ra ngoài cơ thể hoặc có thể dính vào cơ thể của trùng roi thành một màng vây chuyển. Bên trong có nhân, các nhiễm sắc thể gắn nhân. Giữa nguyên sinh chất thường có phần dày lên gọi là sống thân. Trùng roi được phân làm 2 loại – trùng roi đường tiêu hóa và sinh dục; trùng roi đường máu. Ở Việt Nam chủ yếu gặp trùng roi đường tiêu hóa và sinh dục. Điển hình là *Trichomonas* và *Giardia*.

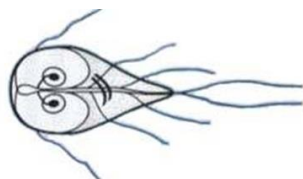
1. Trùng roi đường tiêu hóa

1.1. *Giardia intestinalis* (*Lamblia intestinalis*)/ *Giardia lamblia*

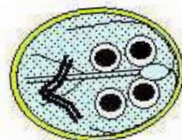
1.1.1. Hình thể :

- *Thể hoạt động*: Hình bầu dục (giống như quả lê nếu nhìn thẳng, nhìn nghiêng giống hình thìa). Kích thước: chiều dài 10 - 20 μ m, chiều ngang 5 - 10 μ m. Có 8 roi. Cấu tạo: có 2 nhân hình bầu dục cân đối.

- *Thể bào nang* : Hình bầu dục. Kích thước dài 8 - 12 μ m, chiều ngang 7 - 10 μ m. Cấu tạo: có 2 - 4 nhân – thường có vết roi. Nguyên sinh chất chiết quang.



a) Thể hoạt động



b) Thể bào nang

Hình 4.8. *Giardia intestinalis*

1.1.2. Chu kỳ:

Giardia intestinalis ký sinh ở ruột non, đa số ở tá tràng, một số nhỏ ở manh tràng, đôi khi xâm nhập vào các ống mật. Phương thức sinh sản: sinh sản đơn giới hoặc hữu giới. Diễn biến chu kỳ: Bào nang được bài xuất ra ngoài theo phân. Người ăn phải bào nang vào cơ thể gặp điều kiện thuận lợi phát triển thành thể hoạt động và ngược lại.

1.1.3. *Tác hại*: Viêm ruột, ỉa chảy kéo dài. Có thể gây viêm túi mật.

1.1.4. *Chẩn đoán*: Xét nghiệm phân tìm thể hoạt động và bào nang.

1.1.5. Dịch tễ học:

Giardia intestinalis là loại trùng roi đường tiêu hóa phổ biến. Bệnh thường gặp ở trẻ em. Bào nang đóng vai trò quan trọng trong truyền bệnh vì sức đề kháng của bào nang ở ngoại cảnh cao.

1.1.6. Phòng bệnh:

Phát hiện sớm người bị nhiễm trùng roi để điều trị.

Thực hiện 3 sạch: ăn sạch, ở sạch, uống sạch. Vệ sinh ăn uống: không để ruồi, nhặng, gián và các loài côn trùng khác làm ô nhiễm thức ăn.

Giữ đồ chơi và bàn tay của trẻ em sạch sẽ. Rửa tay trước khi ăn và sau khi đi vệ sinh.

Quản lý nguồn phân người đúng nguyên tắc vệ sinh.

1.1.7. Điều trị:

Thuốc đặc hiệu: Quinacrin, Metronidazol

Điều trị toàn diện: Bổ sung vitamin A, D, E, K.

2. Trùng roi đường sinh dục (*Trichomonas vaginalis*)

2.1. Hình thể

- Thể hoạt động tương tự *Trichomonas intestinalis*. Hình thể không nhất định, có thể tròn hoặc có dạng quả lê. Kích thước 10 - 16µm. Màng vây ngắn hơn màng vây của *T.intestinalis*. Nhân: hình bầu dục hoặc hình thoi.

- Thể bào nang ít gặp.

2.2. Chu kỳ

- *Vị trí ký sinh*: *T.vaginalis* chủ yếu ký sinh đường sinh dục nữ. Có thể gặp ở nếp nhăn của bộ phận sinh dục ngoài, âm đạo, cổ tử cung... ở nam giới có thể gặp ở tuyến tiền liệt. Ngoài ra còn có thể gặp ở bộ máy tiết niệu như bàng quang, niệu đạo ...

- *Phương thức sinh sản*: Sinh sản vô giới hoặc hữu giới.

- *Diễn biến chu kỳ*: Khi ở trong âm đạo *T.vaginalis* phân giải tế bào, làm thay đổi pH của âm đạo từ pH toan tính sang pH kiềm tính. Tạo điều kiện cho vi khuẩn và nấm phát triển mạnh. Bệnh xuất hiện xung quanh chu kỳ kinh nguyệt. Bệnh lây từ người này sang người khác qua tiếp xúc trực tiếp như quan hệ tình dục. Ngoài ra còn có thể gặp qua tiếp xúc gián tiếp như vệ sinh kém, dùng chung đồ dùng vệ sinh.

2.3. Tác hại

+ Viêm đường sinh dục nữ: Biểu hiện lâm sàng bệnh nhân có thể ngứa âm hộ, ra khí hư lẫn mủ màu xanh, mùi khó chịu. Bệnh diễn biến cấp tính hoặc mạn tính và kèm theo nhiễm trùng thứ phát và nấm âm đạo.

+ Viêm đường tiết niệu: Viêm bàng quang, niệu đạo, ở nam giới có thể viêm tuyến tiền liệt.

2.4. Chẩn đoán

- *Lâm sàng*: Dựa vào tính chất viêm ngứa, ra khí hư có bọt. Khám thực thể thấy nốt viêm loét.

- *Xét nghiệm*: Dịch âm đạo, khí hư để tìm thể hoạt động.

2.5. Dịch tễ học

+ Phương thức nhiễm có 2 phương thức:

Trực tiếp: Qua giao hợp

Gián tiếp: Do dùng chung đồ dùng, dụng cụ.

+ Điều kiện lan tràn: do vệ sinh cá nhân kém, vệ sinh nguồn nước và trình độ dân trí thấp.

+ Tính chất xã hội: Bệnh lây chủ yếu qua giao hợp, liên quan nhiều tới hoạt động mại dâm. Bệnh gặp ở lứa tuổi đang hoạt động tình dục, tỷ lệ nhiễm ở gái mại dâm khá cao. Tại Việt Nam, qua thống kê cho thấy phụ nữ làm nghề mại dâm nhiễm trùng roi khoảng 30 - 35%.

2.6. Phòng bệnh

- Vệ sinh cá nhân.

- Vệ sinh phụ nữ.

- Thanh toán tệ nạn xã hội.

- Phát hiện và điều trị người mang trùng roi.

2.7. Điều trị

2.7.1. Nguyên tắc điều trị

Cần phối hợp điều trị giữa *Trichomonas vaginalis* với vi khuẩn phối hợp, thuốc chống nhiễm nấm, đồng thời kết hợp với vệ sinh cá nhân.

2.7.2. Thuốc điều trị

Có thể dùng Cacbason, Quinacrin, Metronidazol.

LỚP TRÙNG LÔNG

Trùng lông

(*Balantidium coli*)

1. Hình thể

1.1. Thể hoạt động

Kích thước lớn. Hình bầu dục, chiều dài 30 – 200 μ m, chiều ngang 20 – 70 μ m. Cơ thể có nhiều lông bao phủ.

Cấu tạo: có 2 nhân.

Nhân lớn hình hạt đậu lép một bên. Nhân nhỏ tròn hơn, nằm ở bề lõm của nhân lớn.

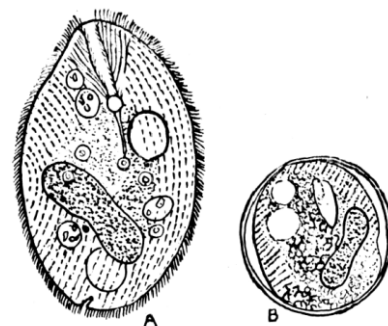
1.2. Thể bào nang

+ Hình tròn, kích thước 50 – 70 μ m.

+ Cấu tạo: vỏ có 2 vách mỏng.

+ Nhân: giống thể hoạt động.

+ Nguyên sinh chất: có hạt, màu xanh nhạt có nhiều thức ăn các loại.



a) Thể hoạt động; b) Thể bào nang

2. Chu kỳ phát triển

2.1. Vị trí ký sinh: ký sinh ở đại tràng.

2.2. Phương thức sinh sản: vô giới hoặc hữu giới

2.3. **Diễn biến chu kỳ:** Bào nang được đào thải ra ngoài từ phân người hay phân lợn, bào nang có thể tồn tại trong đất, nước. Người hoặc heo ăn phải bào nang hoặc uống phải bào nang vào ruột, gặp điều kiện thuận lợi phát triển thành thể hoạt động.

3. Tác hại

Trùng lông có thể gây viêm ruột, hội chứng lỵ. Bệnh kéo dài trong nhiều năm. Có thể gây nhiễm độc và viêm cơ tim cấp tính.

4. Chẩn đoán

Xét nghiệm phân tìm thể hoạt động hoặc bào nang hoặc soi trực tràng thấy kén trùng lông, nhưng không có biểu hiện bệnh lý.

5. Dịch tễ

+ Heo nhiễm trùng lông là chủ yếu, rất ít gặp ở người.

+ Người nhiễm trùng lông do ăn hoặc uống phải bào nang.

+ Bào nang trùng lông đóng vai trò truyền bệnh quan trọng.

+ Điều kiện để bào nang lan truyền: Do nuôi heo thả lan, do phóng uế bừa bãi, quản lý và xử lý phân chưa hợp vệ sinh.

6. Phòng bệnh:

Phòng bệnh như Amip và không nuôi lợn thả rông.

7. Điều trị

Giống Amip.

BÀI 9: GIUN ĐŨA, GIUN TÓC, GIUN LƯƠN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

1.1. Trình bày được các tính chất ký sinh của các loại giun, sán gây bệnh thường gặp.

1.2. Mô tả được hình thể của giun, sán gây bệnh thường gặp.

1.3. Trình bày được các tác hại thường gặp của giun, sán đối với cơ thể vật chủ.

2. Kỹ năng

2.1. Tổng hợp và giải thích được chu trình phát triển của các loại giun, sán gây bệnh.

2.2. Vận dụng được các kiến thức để phân tích, đánh giá ban đầu trong chẩn đoán bệnh do giun, sán trên lâm sàng.

3. Thái độ

Nhận thức tầm quan trọng của bài học trong hoạt động nghề nghiệp

Giun, sán là một trong những loại Ký sinh trùng phổ biến ở trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Bệnh do giun sán gây nên phổ biến ở những nước có khí hậu nóng, ẩm như các nước vùng xích đạo, nhiệt đới và cận nhiệt đới. Các nước có khí hậu ôn hòa ít gặp hơn, nhất là các nước có khí hậu lạnh (ôn đới), bệnh giun sán hầu như không có.

Ở Việt Nam, điều kiện địa lý, tự nhiên nói chung rất thuận lợi cho bệnh giun sán phát triển. Mặc dù điều kiện sống, sinh hoạt, vệ sinh đã được cải thiện nhiều. Song bệnh giun sán vẫn là bệnh phổ biến, nhất là ở vùng đồng bằng.

1. Tính chất ký sinh của giun sán

1.1. Ký sinh vĩnh viễn

Hầu hết giun, sán ký sinh vĩnh viễn bên trong cơ thể vật chủ, đa số ký sinh ở đường tiêu hóa, một số ký sinh trong các tổ chức khác.

1.2. Chu kỳ phát triển

Dù đơn giản hay phức tạp, chu kỳ phát triển của giun sán hầu hết có 2 giai đoạn: sống trên vật chủ và phát triển ở ngoại cảnh. Cá biệt có loại không cần phát triển ở ngoại cảnh (giun chỉ).

1.3. Vật chủ

Mỗi loại giun, sán ký sinh trên một vật chủ nhất định. Cá biệt có hiện tượng lạc vật chủ. Những hiện tượng này chỉ tồn tại trong một thời gian ngắn.

1.4. Phát triển trong cơ thể vật nuôi

Tùy theo từng loại, vị trí ký sinh khác nhau, phương thức ký sinh cũng khác nhau. Thức ăn chủ yếu là chiếm sinh chất của cơ thể vật chủ. Quá trình phát triển có loại Ký sinh trùng chỉ thực hiện ở đường tiêu hóa, có loại chu du khắp cơ thể gây những biến chứng trầm trọng cho cơ thể vật chủ.

1.5. Đường xâm nhập của Ký sinh trùng vào vật chủ

Có nhiều đường xâm nhập khác nhau, đa số xâm nhập vào cơ thể qua đường tiêu hóa.

Ví dụ: Giun đũa, giun tóc, giun kim, sán lá, sán dây,... xâm nhập vào cơ thể do vật chủ ăn phải trứng có ấu trùng hoặc ấu trùng. Vào cơ thể tiếp tục phát triển thành thể trưởng thành.

Một số Ký sinh trùng xâm nhập vào cơ thể qua da, theo hệ thống mạch máu tới ruột (giun mỏ, giun lươn). Một số ít Ký sinh trùng xâm nhập vào cơ thể qua côn trùng đốt như ấu trùng giun chỉ.

1.6. Đường bài xuất của Ký sinh trùng ra ngoại cảnh

Tùy theo vị trí Ký sinh trùng, Ký sinh trùng ký sinh ở đâu bài tiết mầm bệnh theo đường thải bỏ. Ở ruột bài xuất ra ngoài theo phân, ở đường tiết niệu qua nước tiểu, ở phổi bài xuất qua đờm.

1.7. Đặc điểm sinh sản

Giun, sán có nhiều hình thức sinh sản. Đa số giun, sán sinh sản hữu giới, Sán sinh sản lưỡng tính. Một số ít cá biệt sinh sản phôi tử sinh hay đa phôi. Giun, sán sinh sản nhanh, nhiều, đơn giản nên bệnh do giun, sán thường rất phổ biến.

2. phân loại giun sán

Có thể phân loại giun, sán dựa vào đặc điểm cấu tạo hình thể chung.

2.1. Cơ thể có vỏ cứng, thân hình ống: Nematoda (lớp giun tròn)

Loại này bao gồm hầu hết các loại giun: giun đũa, giun tóc, giun móc, giun lươn, giun kim, giun xoắn.

2.2. Cơ thể không có vỏ cứng, thân dẹp

- Cơ thể hình lá (sán lá): Bao gồm sán lá gan, sán lá ruột, sán lá phổi.

- Cơ thể gồm nhiều đốt hợp lại: sán dây (Cestoda).

3. tác hại của bệnh giun, sán

3.1. Chiếm thức ăn của vật chủ

Chủ yếu giun, sán chiếm thức ăn đã tiêu hóa thành sinh chất hoặc tiêu hóa dở dang như dưỡng trấp một số thức ăn là máu. Thức ăn có thể mất nhiều hay ít phụ thuộc vào mật độ giun, sán hoặc thời gian ký sinh trên cơ thể vật chủ.

3.2. Rối loạn tiêu hóa

Bệnh nhân thường biểu hiện rối loạn tiêu hóa, đau bụng, ỉa lỏng hoặc táo bón.

3.3. Gây rối loạn chức phận các cơ quan

Giun móc có thể gây thiếu máu, huyết sắc tố giảm. Sán lá gan gây viêm gan, áp xe gan, sán lá phổi gây viêm phổi.

3.4. Gây dị ứng

Gây ngứa mỗi khi chui qua da vào cơ thể, gây hội chứng Loeffler ở phổi, tăng số lượng bạch cầu toan tính...

3.5. Gây độc

Giun móc có thể tiết ra độc tố gây nhiễm độc tủy xương. Giun đũa có thể gây nhiễm độc thần kinh...

3.6. Gây kích thích thần kinh

Giun kim gây ngứa hậu môn, trẻ đang ngủ giật mình hoặc đá dầm...

3.7. Gây những biến chứng cấp tính

Những biến chứng nội khoa có thể gặp như đau bụng cấp tính do giun chui ống mật, viêm đường mật, thiếu máu nặng hoặc có thể gây những biến chứng ngoại khoa như tắc ruột do giun, viêm ruột thừa do giun.

4. Chẩn đoán bệnh giun, sán

4.1. Chẩn đoán lâm sàng

Các bệnh do Ký sinh trùng gây nên thường ít biểu hiện triệu chứng điển hình trên lâm sàng trừ những trường hợp biến chứng. Các triệu chứng thường nhẹ, dễ nhầm với các bệnh khác. Vì vậy, các triệu chứng lâm sàng của bệnh giun, sán thường lu mờ, dễ nhầm lẫn. Tuy vậy với bệnh do giun, sán cũng có những triệu chứng gợi ý:

+ Đau bụng vùng quanh rốn.

+ Rối loạn tiêu hóa.

+ Úa nước miếng.

+ Nôn ra giun.v.v...

4.2. Chẩn đoán xét nghiệm

4.2.1. Chẩn đoán xét nghiệm

Tùy theo từng vị trí ký sinh của Ký sinh trùng, mầm bệnh được thải ra ngoài, lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm soi trực tiếp. Bệnh phẩm có thể là phân, đờm, dịch tá tràng, chất sinh thiết... Nếu ký sinh ở máu có thể lấy máu soi trực tiếp.

Nguyên tắc của phương pháp xét nghiệm trực tiếp là phải hòa loãng bệnh phẩm bằng các dung dịch sinh lý để quan sát dễ dàng và nguyên dạng tế bào. Trong trường hợp cần thiết có thể thêm glycerin để làm trong trứng để cho dễ nhận biết. Phóng đại ảnh của mầm bệnh qua kính hiển vi.

Hiện nay thường dùng kỹ thuật xét nghiệm phân trực tiếp bằng dung dịch nước muối sinh lý và dung dịch lugol, có thể dùng kỹ thuật kato xét nghiệm phân trực tiếp. Dùng giấy bóng kính để xét nghiệm giun kim...

Trong trường hợp mật độ trứng giun, sán ít, phương pháp xét nghiệm trực tiếp có khi không có. Dùng phương pháp tập trung trứng chẩn đoán để cho kết quả chính xác hơn.

Trong các phương pháp tập trung trứng có thể dùng các kỹ thuật làm nổi trứng (kỹ thuật willis) hoặc dùng kỹ thuật làm lắng trứng (kỹ thuật fomol – ete hay MIF).

4.2.2. Làm sinh thiết tổ chức tìm ấu trùng

Có thể thực hiện dễ dàng trong các trường hợp ấu trùng ký sinh ở tổ chức cơ hoặc dưới da. Ví dụ ấu trùng sán dây lợn, ấu trùng giun xoắn.

4.2.3. Các phương pháp khác

Ngoài các phương pháp xét nghiệm trên có thể dùng phương pháp chẩn đoán miễn dịch học, chẩn đoán bằng X quang, chụp bạch mạch hoặc nuôi cấy tìm ấu trùng.

4.3. Chẩn đoán dịch tễ học

4.3.1. Điều tra vật trung gian truyền bệnh:

Cá mang ấu trùng sán lá gan.

4.3.2. Xét nghiệm một số phẩm bệnh người địa phương.

4.3.3. Điều tra tập quán sinh hoạt của địa phương:

Ngư tập quán ăn cá gỏi, ăn cua, tôm sống dễ mắc bệnh sán lá gan, sán lá phổi.

4.3.4. Điều tra các nguồn lây lan:

Nguồn bệnh có thể có ở người bệnh, người lành mang Ký sinh trùng bệnh gia súc.

4.3.5. Điều tra mầm bệnh ở ngoại cảnh.

5. Điều trị bệnh giun, sán

5.1. Nguyên tắc điều trị

5.1.1. *Chọn thuốc thích hợp*: chọn thuốc có hiệu quả điều trị cao, ít độc, có tác dụng với nhiều loại giun, sán. Thuốc dễ sản xuất, rẻ tiền, dễ sử dụng.

5.1.2. *Đa số thuốc được chiết xuất từ thảo mộc* hoặc tổng hợp, bản chất của nó ít nhiều vẫn có tính độc. Khi sử dụng điều trị phải chú ý chống độc cho người dùng. Đặc biệt chú ý trường hợp chống chỉ định.

5.1.3. *Nếu dùng thuốc nhuận tràng* kết hợp để tăng nhu động rồi tổng giun, sán ra ngoài.

5.1.4. Phải điều trị hàng loạt và điều trị làm nhiều đợt.

5.1.5. *Điều trị giun, sán có kích thước lớn trước*; giun, sán có kích thước nhỏ sau để tránh biến chứng do điều trị gây nên.

Ví dụ: muốn điều trị giun móc phải điều trị giun đũa trước vì giun đũa khi phản ứng với thuốc hay di chuyển dễ lạc chỗ gây tai biến như giun chui ống mật.

5.1.6. Với một số loại giun, sán phải tiến hành điều trị trong bệnh viện hoặc cơ sở y tế Tốt nhất là điều trị tại cơ sở y tế có sự theo dõi của cán bộ y tế để phát hiện kịp thời những trường hợp dị ứng thuốc hoặc ngộ độc thuốc được tung ra thị trường mà chưa qua thử nghiệm, nhiều người dùng bị dị ứng hoặc tai biến khi dùng thuốc.

5.2. Các loại thuốc thường dùng

Diethylcarbamazin (Banocil; Notezin; Hetrazan); Mebendazon (Vermox); Praziquantel; Albendazon (Zentel); Tiabendazol (Foldan)

6. Phòng bệnh giun, sán

Tùy theo phương thức nhiễm bệnh, dùng biện pháp phòng bệnh khác nhau.

6.1. Với phương thức nhiễm qua đường tiêu hóa:

Biện pháp phòng bệnh chủ yếu tập trung vào:

Quản lý và xử lý tốt nguồn phân.

Vệ sinh ăn uống.

Vệ sinh ngoại cảnh (vệ sinh môi trường).

6.2. Phương thức nhiễm qua côn trùng đốt

Phòng chống côn trùng đốt.

Phát hiện và điều trị kịp thời cho người nhiễm bệnh.

Diệt côn trùng trung gian.

6.3. Phương thức nhiễm qua da

Vệ sinh môi trường.

Quản lý, xử lý phân.

Trang bị bảo hộ lao động.

Việc phòng chống bệnh giun, sán phải được tiến hành trên qui mô rộng lớn với sự tham gia của đông đảo quần chúng, sự quan tâm của nhiều ngành mới có hiệu quả.

GIUN Đũa

(*Ascaris lumbricoides*)

1. Hình thể

1.1. Giun trưởng thành

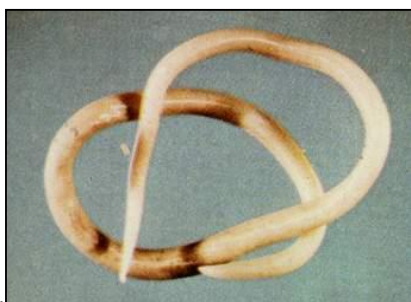
Hình ống, 2 đầu thon nhọn, màu trắng sữa hoặc hơi màu hồng. Kích thước: con đực dài 15 – 20 cm. Con cái dài 20 – 25cm.

Cấu tạo: bao bọc bên ngoài là lớp vỏ cứng, chia thành những ngăn vòng quanh thân. Dưới lớp vỏ là lớp hạ bì cấu tạo thành túy mô, dưới lớp hạ bì là lớp cơ, bên trong là xoang thân.

Đầu giun đũa tận cùng bằng 3 môi bao quanh vùng miệng trong đó có 1 môi lưng và 2 môi bụng. Trên môi lưng có 2 núm môi, trên môi bụng có 1 núm môi.

Đuôi nhọn, hậu môn ở gần cuối đuôi gần sát với bụng. Con đực đuôi thường cong, có gai sinh dục.

Con cái đuôi hình nón thẳng. Con cái có lỗ sinh dục (lỗ đẻ) ở 1/3 dưới mặt bụng, ở vị trí này thân giun hơi thắt lại.



a) Giun cái

b) Giun đực



Hình 5.1. Giun đũa trưởng thành

Bộ phận sinh dục cái phát triển gồm 2 ống chia làm 2 phần, phần đầu nhỏ coi như buồng trứng, phần sau lớn dần được coi như là ống dẫn trứng. Hai ống dẫn trứng đổ vào âm đạo. Bộ phận sinh dục đực là một ống nhỏ, phần đầu nhỏ hơn có tác dụng như tinh hoàn, phần sau to có tác dụng như ống dẫn tinh, cuối cùng là ống phóng tinh đổ ra phía sau của lỗ hậu môn.

Các cơ quan khác phát triển đơn giản.

1.2. Trứng: có 2 loại

1.2.1. Trứng giun đũa đã được thụ tinh

Hình bầu dục hoặc hơi tròn. Kích thước trung bình $45 - 75 \mu\text{m} \times 40 - 60 \mu\text{m}$.

Vỏ dày, ngoài là lớp albumin xù xì, bên trong là khối nhân mịn. Màu vàng tươi.

Ngoài ra còn gặp trứng giun đũa đã thụ tinh bị bóc vỏ bán phần

Hình thể giống trứng đã thụ tinh. Lớp vỏ ngoài bị mất, chỉ còn lại một lớp vỏ gầy, nhẵn không màu.

1.2.2. Trứng giun đũa chưa được thụ tinh

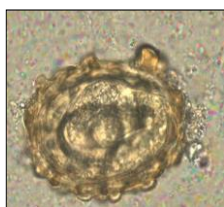
Hình bầu dục. Kích thước lớn hơn trứng giun đũa đã được thụ tinh khoảng $90 \mu\text{m}$.

Vỏ có 2 lớp, ngoài là lớp albumin xù xì, vỏ lớp trong mảnh hơn.

Bên trong chứa đầy hạt to, tròn, chiết quang.

Ngoài ra còn gặp trứng giun đũa chưa thụ tinh bị bóc vỏ bán phần mất lớp albumin.

Hình thể giống trứng giun đũa chưa được thụ tinh. Lớp vỏ ngoài bị mất, chỉ có một lớp vỏ nhẵn, mỏng có hai đường viền, không màu, bên trong có các hạt to, tròn, chiết quang.



a) Trứng có vỏ albumin



b) Trứng mất vỏ albumin



c) Trứng không thụ tinh

Hình 5.1. Trứng giun đũa

2. sinh thái

2.1. Dinh dưỡng của giun đũa

Giun đũa sống trong ruột người, thức ăn chủ yếu là thức ăn cơ thể đang tiêu hóa dở dang.

Thích nghi trong điều kiện yếm khí

2.2. Chu kỳ phát triển

2.2.1. *Vị trí ký sinh*: giun đũa trưởng thành ký sinh ở ruột non.

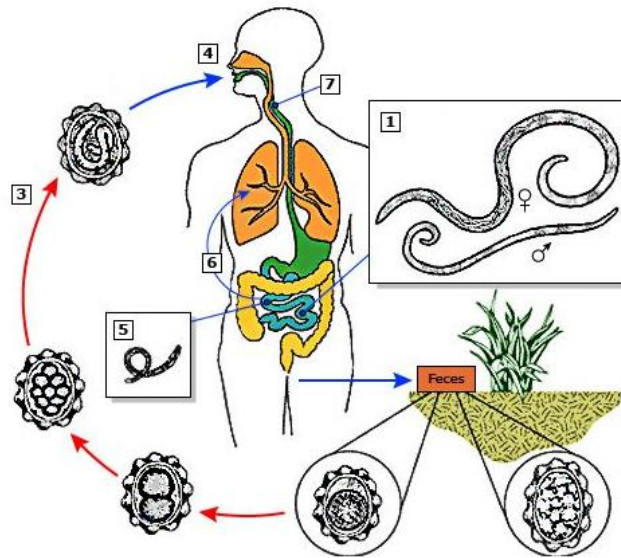
2.2.2. Sinh sản hữu giới, con đực và con cái giao hợp. Con cái đẻ trứng.

2.2.3. *Diễn biến chu kỳ*: Giun đũa cái đẻ trứng trong lòng ruột, trứng theo phân ra ngoài cảnh. Gặp điều kiện thuận lợi trứng phát triển thành trứng có ấu trùng. Nhờ có lớp vỏ dày, trứng giun đũa có khả năng tồn tại lâu ở ngoài cảnh.

Người ăn phải trứng ấu trùng vào dạ dày, nhờ tác dụng của dịch vị và sự co bóp của dạ dày ấu trùng thoát vỏ. Ấu trùng xâm nhập vào mạch máu ruột, theo đường tĩnh mạch mạc treo tới tĩnh mạch cửa, lên gan, tới tĩnh mạch trên gan lên tim phải lên phổi. Tại phổi ấu trùng dừng lại phát triển 5 – 10 ngày (còn gọi là Hội chứng Loeffler), ấu trùng thay vỏ 2 lần và lớn lên ở các phế nang, lúc này ấu trùng có kích thước 1 – 2mm. Ấu trùng theo đường phế quản lên khí quản, sang hầu họng, theo thực quản xuống ruột non phát triển thành giun đũa trưởng thành. Toàn bộ quá trình trên gọi là *quá trình chu du trong cơ thể*.

Thời gian hoàn thành chu kỳ trong cơ thể khoảng 60 – 75 ngày.

Tuổi thọ của giun đũa khoảng 12 – 18 tháng.



Hình 5.2. Chu trình phát triển của Giun đũa

3. Tác hại của giun đũa

3.1. Gây dị ứng

Do ấu trùng giun đũa chu du trong cơ thể gây hiện tượng dị ứng quá mẫn, nhất là giai đoạn ấu trùng ở phổi gây hội chứng Loeffler. Bệnh biểu hiện ho, đau ngực, chụp X quang có hình ảnh thâm nhiễm ở phổi. Xét nghiệm máu bạch cầu toan tính tăng cao. Những triệu chứng trên kéo dài 1 tuần thì hết. Ngoài ra bệnh nhân có thể mẫn ngứa, đau bụng, dị ứng.

3.2. Chiếm sinh chất của cơ thể

Lượng sinh chất của cơ thể bị mất nhiều hay ít phụ thuộc vào mật độ giun. Nếu bị chiếm nhiều trẻ em sẽ chậm lớn, suy dinh dưỡng.

3.3. Rối loạn tiêu hóa

Bệnh biểu hiện đau bụng, kém ăn, ăn khó tiêu, ứa nước miếng.

3.4. Biến chứng

Ấu trùng giun đũa chu du lạc chỗ vào mạch máu, não, thận, tim, gây biến chứng nghiêm trọng.

Giun trưởng thành di chuyển lạc chỗ có thể gây viêm đường mật, viêm ruột thừa, áp xe gan.

Gây tắc ruột do mật độ giun quá nhiều.

Thủng ruột, lồng ruột do giun.

Nhiễm độc do độc tố của giun.

Gây tổn thương thần kinh: trẻ em có thể co giật, động kinh. Một vài trường hợp có triệu chứng như viêm màng não.

4. Chẩn đoán

4.1. *Lâm sàng*: dựa vào triệu chứng lâm sàng khó xác định bệnh vì dễ nhầm với các bệnh khác trừ những trường hợp biến chứng cấp tính như giun chui ống mật, tắc ruột do giun.

4.2. Xét nghiệm:

Chẩn đoán xác định dựa vào xét nghiệm phân phải có trứng giun đũa.

Dùng kỹ thuật xét nghiệm phân trực tiếp bằng nước muối sinh lý hoặc dùng kỹ thuật tập trung trứng (Willis hay formol – ete).

Giai đoạn lạc chỗ cần chẩn đoán bằng X-quang hoặc siêu âm.

5. Dịch tễ

5.1. Chu kỳ phát triển của giun đũa bắt buộc có giai đoạn phát triển ở ngoại cảnh

5.2. Điều kiện phát triển của trứng ở ngoại cảnh:

+ Hiếu khí (có oxy).

+ Ẩm độ cao: 70 - 80%.

+ Nhiệt độ thích hợp 25 – 30°C: ở nhiệt độ này sau 10 – 15 ngày trứng phát triển thành trứng có ấu trùng, ở nhiệt độ thấp hơn trứng phát triển chậm, ở nhiệt độ cao 60°C trứng dễ bị diệt.

5.3. Khả năng phát triển ở ngoại cảnh

Do có lớp vỏ dày, trứng giun đũa tồn tại lâu ở ngoại cảnh. Hóa chất sát khuẩn ít có khả năng diệt trứng.

5.4. Điều kiện khuếch tán của trứng giun đũa ra ngoại cảnh

- Quản lý và xử lý phân chưa hợp vệ sinh; hiện tượng phóng uế bừa bãi, dùng hố xí cầu dễ tạo điều kiện cho trứng giun đũa khuếch tán.

- Vệ sinh môi trường không tốt.

- Sinh vật truyền bệnh như ruồi, dán phát triển.

5.5. *Người nhiễm giun đũa qua đường ăn uống*: do tay bẩn có trứng giun đưa lên miệng, do thức ăn bị nhiễm bẩn, ruồi, dán đậu vào phân có trứng giun lại đậu vào thức ăn...

5.6. Bệnh giun đũa rất phổ biến trên thế giới và Việt Nam

Theo nhiều kết quả điều tra, tỷ lệ nhiễm trung bình từ 70 – 80%; ở vùng đồng bằng tỷ lệ nhiễm 90 – 100%.

6. Phòng bệnh

Quản lý và xử lý phân hợp vệ sinh.

Vệ sinh môi trường.

Vệ sinh ăn uống.

Diệt côn trùng truyền bệnh: ruồi, nhặng, gián.

Điều trị hàng loạt để hạn chế nguồn bệnh.

7. ĐIỀU TRỊ: Vermox (Biệt dược: Mebendazon) hoặc Albendazol (Biệt dược: Zentel)

GIUN TÓC

(*Trichuris trichiura*)

1. HÌNH THỂ

1.1. Con trưởng thành

Hình ống, cơ thể chia làm hai phần rõ rệt, phần đầu nhỏ và dài chiếm 3/5 chiều dài cơ thể, phần đuôi to và ngắn hơn. Con đực dài 30 – 45 mm, con cái dài 30 – 50 mm. Cấu tạo cơ thể giống các loại giun khác. Đuôi cong, đuôi con đực có gai giao hợp.

1.2. Hình thể của trứng

Hình bầu dục, hai cực có hai nút trong. Vỏ dày có hai lớp. Kích thước 30 x 50 µm.

Cấu tạo: Khi mới bài xuất bên trong là một khối nhân có hạt, để lâu có hình phôi hoặc hình ấu trùng.

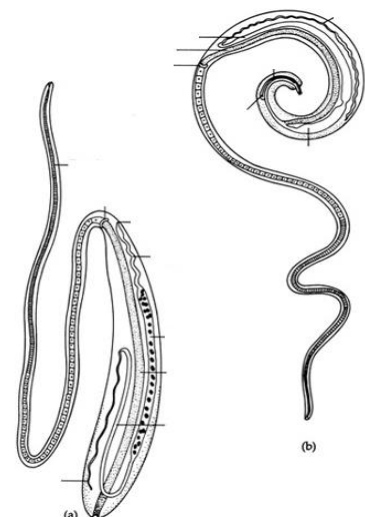
Màu vàng sẫm.

2. SINH THÁI CỦA GIUN TÓC

2.1. *Dinh dưỡng*: Giun tóc ký sinh bằng cách cắm sâu đầu vào niêm mạc ruột để hút máu.

2.2. Chu kỳ phát triển

2.2.1. *Vị trí ký sinh*: Giun tóc ký sinh ở đại tràng chủ yếu là vùng manh tràng. Cá biệt khi mật độ giun tóc nhiều có thể gặp ở ruột non.



a) Giun tóc cái; b) Giun tóc đực

2.2.2. *Phương thức ký sinh*: Cắm đầu vào niêm mạc ruột để hút máu và tránh nhu động ruột.

2.2.3. *Diễn biến chu kỳ*: Giun tóc sinh sản hữu giới, con cái đẻ trứng, trứng theo phân ra ngoài cảnh.

Ở ngoại cảnh gặp điều kiện thuận lợi trứng phát triển thành ấu trùng có ấu trùng. Nếu người ăn phải trứng có ấu trùng vào dạ dày, ấu trùng thoát vỏ phát triển thành giun tóc trưởng thành ký sinh ở mang tràng.

Thời gian hoàn thành chu kỳ khoảng 30 – 45 ngày.

Giun tóc có thể sống được rất lâu trong cơ thể. Tuổi thọ trung bình khoảng 5 – 7 năm.

3. TÁC HẠI CỦA GIUN TÓC

3.1. Tác hại tại chỗ

Do phương thức ký sinh giun tóc cắm đầu vào niêm mạc ruột, nên thường gây viêm ruột. Trên lâm sàng biểu hiện hội chứng ly: Đau bụng quặn từng cơn, mót rặn, phân nhày có thể có máu.

3.2. Toàn thân

Có thể thiếu máu nếu mật độ giun tóc nhiều. Một con giun tóc hút 0,005ml máu/ngày của vật chủ. Ngoài ra giun tóc có thể gây dị ứng, gây biến chứng như viêm ruột thừa, trĩ.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Lâm sàng

Các dấu hiệu lâm sàng không có giá trị chẩn đoán vì dễ nhầm với các bệnh khác.

4.2. *Xét nghiệm*: Xét nghiệm phân trực tiếp hoặc theo phương pháp tập trung.

5. DỊCH TỄ HỌC

Dịch tễ học do giun tóc gần giống giun đũa. Có thể nói ở đâu có giun đũa ở đó có giun tóc. Ở ngoại cảnh với điều kiện nhiệt độ 25 – 30°C trứng giun tóc phát triển mạnh. Vì có lớp vỏ dày nên trứng giun tóc tồn tại lâu ở ngoại cảnh, ở nhiệt độ của nắng mặt trời có thể diệt được trứng giun tóc. Tỷ lệ nhiễm giun tóc trung bình 30% - 40%, ở người lớn tỷ lệ nhiễm cao hơn trẻ em. Điều kiện lan tràn của trứng giun tóc cũng phụ thuộc vào điều kiện vệ sinh ngoại cảnh.

6. PHÒNG BỆNH

Vì đặc điểm dịch tễ học tương tự giống giun đũa nên các biện pháp phòng bệnh giun tóc cũng tương tự giun đũa.

7. ĐIỀU TRỊ GIUN TÓC

Do phương thức ký sinh, điều trị giun tóc thường khó. Chỉ điều trị khi mật độ giun tóc quá nhiều trong cơ thể và gây các tác hại trầm trọng.

Dùng Albendazol hoặc Mebendazole có hiệu quả tốt.

GIUN LƯƠN

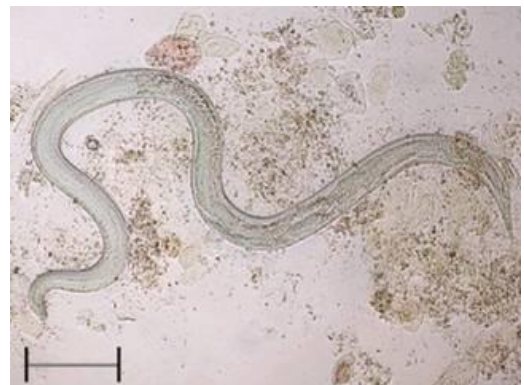
(*Strongyloides stercoralis*)

1. HÌNH THỂ

1.1. Giun trưởng thành

Thế hệ ký sinh: Hình ống, kích thước nhỏ, con đực dài 0,7 mm, con cái dài 2 mm, đầu và đuôi nhọn, vỏ thân giun có khía ngang. Miệng có 2 môi, tiếp theo là thực quản. Hậu môn ở gần phía đuôi. Con cái có lỗ sinh dục nằm ở 1/3 phía sau của thân, tử cung chỉ có 5 - 7 trứng. Đuôi con đực cong, có gai sinh dục.

Thế hệ tự do: Giun có kích thước nhỏ hơn thế hệ ký sinh, cấu tạo khác cơ bản là thực quản có u phình



Hình 5.3. Giun luơn trưởng thành

1.2. Trứng giun

Trứng giun lươn có hình thể giống trứng giun móc, kích thước dài 48-85 mm, chiều rộng bằng 1/2 chiều dài, ấu trùng giun lươn phát triển nhanh trong trứng và thường nở ngay trong ruột. Chỉ những trường hợp ỉa chảy mới có thể gặp trứng trong phân.

Ở thể hệ tự do, trứng giun lươn có kích thước lớn hơn, ấu trùng có thể nở ngay trong tử cung giun cái.

2. CHU KỲ CỦA GIUN LƯƠN

2.1. Chu kỳ bình thường của giun lươn

Chu kỳ giun lươn gồm giai đoạn ký sinh và giai đoạn tự do ở ngoại cảnh. Giun lươn ký sinh ở niêm mạc ruột non và ăn các sinh chất của ruột. Giun cái đẻ trứng, trứng nở thành ấu trùng trong lòng ruột rồi theo phân ra ngoài. Ra ngoại cảnh, ở điều kiện nhiệt độ, ẩm độ thích hợp, ấu trùng phát triển thành ấu trùng có thực quản hình trụ. Ấu trùng này có khả năng xâm nhập qua da vào cơ thể người để phát triển thành giun trưởng thành giống diễn biến chu kỳ của giun móc: ấu trùng theo đường tĩnh mạch về tim phải, theo động mạch phổi tới phổi. Sau một thời gian phát triển ở phổi, ấu trùng theo phế quản tới khí quản rồi lên hầu, được nuốt xuống đường tiêu hoá và dừng lại ở ruột non phát triển thành giun trưởng thành. Thời gian hoàn thành chu kỳ 2-4 tuần. Giun lươn có tuổi thọ rất ngắn nhưng bệnh kéo dài do tự tái nhiễm.

Nếu không gặp vật chủ ấu trùng có thể phát triển thành giun trưởng thành sống tự do ở ngoại cảnh, dinh dưỡng bằng các chất hữu cơ, vi khuẩn trong đất và tiếp tục sinh sôi thế hệ mới ở ngoại cảnh.

2.2. Chu kỳ bất thường của giun lươn

Trong một số điều kiện nhất định như bệnh nhân được chăm sóc kém. Ấu trùng giun lươn cư trú quanh hậu môn chuyển thành ấu trùng có thực quản hình trụ rồi gây tái nhiễm ngay cho bệnh nhân. Giun lươn thường ký sinh ở ruột non nhưng có thể ký sinh bất thường ở thực quản, ở phổi, ở hệ bạch huyết hoặc ở gan. Cá biệt có thể gặp giun lươn ở trong cơ tim.

3. DỊCH TỄ

Giun lươn đòi hỏi có những điều kiện địa lý, khí hậu nhất định cho sự phát triển ở ngoại cảnh vì vậy mức độ nhiễm khác nhau tùy từng vùng. Bệnh thường có ở các nước khí hậu nóng ẩm. Vì không cần nhiệt độ ở ngoại cảnh cao như giun móc nên giun lươn vẫn có ở các nước có khí hậu lạnh.

4. BỆNH HỌC

Tính chất gây bệnh của giun lươn khó xác định vì giun lươn dễ phối hợp với các ký sinh trùng đường ruột khác. Đa số trường hợp nhiễm giun lươn không có triệu chứng lâm sàng. Nếu số lượng giun nhiều có biểu hiện viêm tá tràng, viêm ruột. Bệnh nhân đau bụng, ỉa lỏng ngày 5-7 lần, có biểu hiện thiếu máu nhẹ. Giun lươn có thể gây viêm ruột mạn tính. Khi ấu trùng giun lươn qua da có thể gây viêm ngứa kiểu dị ứng. Người nhiễm giun lươn có thể thần kinh dễ bị kích thích, suy nhược. Giun lươn ký sinh lạc chỗ có thể gây những triệu chứng như viêm phổi. Ở người có cơ địa dị ứng có thể xuất hiện cơn hen khi nhiễm giun lươn.

* Triệu chứng lâm sàng: Thường không triệu chứng.

Các triệu chứng sau đây thường gặp nhất:

- + Các triệu chứng dạ dày ruột bao gồm đau bụng vùng thượng vị trên rốn và tiêu chảy.
- + Các triệu chứng ở phổi (bao gồm hội chứng Loeffler) có thể xảy ra khi ấu trùng filariform di chuyển trong phổi.
- + Các biểu hiện ngoài da bao gồm nổi mề đay ở vùng mông và thắt lưng.

+ Nhiễm giun lươn lan tỏa xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, biểu hiện bằng đau trứng bụng, shock, biến chứng phổi và thần kinh, nhiễm trùng huyết, có thể dẫn đến tử vong.

+ Tăng bạch cầu ái toan (Eosinophile) thường hiện diện trong giai đoạn cấp và mạn tính, nhưng có thể không xảy ra ở thể bệnh lan tỏa.

Tam chứng nhiễm giun lươn = Tiêu chảy + Đau bụng + Nổi mề đay

5. CHẨN ĐOÁN

Xét nghiệm phân tìm ấu trùng: Cần phân biệt giữa ấu trùng giun lươn với ấu trùng giun móc, giun mỏ trong phân: ấu trùng giun lươn xuất hiện ngay sau khi lấy phân, ấu trùng giun móc, giun mỏ xuất hiện muộn sau 24 - 48 giờ.

Xét nghiệm dịch tá tràng tìm ấu trùng.

6. PHÒNG BỆNH

Giống như phòng giun móc, cần chú ý các biện pháp phòng như quản lý, xử lý phân tốt, bảo vệ da tránh bị ấu trùng xâm nhập.

7. ĐIỀU TRỊ

Các thuốc diệt giun lươn như: Mebendazol, Albendazol.

Chú ý không dùng thuốc điều trị cho phụ nữ có thai, trẻ em dưới 24 tháng tuổi. Hiện nay có khuyến cáo không nên dùng levamisol vì có thể gây tai biến viêm não hoặc ung thư.

BÀI 10: GIUN KIM, GIUN MÓC, GIUN CHỈ

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Mô tả được hình thể của giun kim, giun móc, giun chỉ.
- 1.2. Trình bày được chu trình phát triển của giun kim, giun móc, giun chỉ.
- 1.3. Nêu được đặc điểm dịch tễ học và triệu chứng lâm sàng của bệnh kim, giun móc, giun chỉ.
- 1.4. Nêu được phương pháp chẩn đoán và dự phòng của giun kim, giun móc, giun chỉ.

2. Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

GIUN KIM

(*Enterobius vermicularis*)

1. HÌNH THỂ

1.1. Giun trưởng thành

Hình ống, màu trắng sữa. Kích thước: con đực dài 2 – 5mm, con cái dài 9 – 12mm

Cấu tạo: giun kim không có bao miệng, miệng có 3 môi, 2 đầu thon nhọn. Thực quản phần sau có ụ phình. Bộ phận sinh dục gồm 2 buồng trứng, 2 ống dẫn trứng tiếp nối với ống dẫn trứng chung đổ ra lỗ hậu môn ở nửa trước của thân.

Đuôi con đực cong, nhọn có gai sinh dục. Đuôi con cái thẳng, nhọn.

1.2. Trứng

Hình bầu dục, không cân đối, thường bị lép ở 1 góc. Kích thước: 30 - 32 μ m x 50 - 60 μ m. Cấu tạo: vỏ mỏng có 2 lớp. Bên trong là khối nhân mịn hoặc hình ấu trùng.

Trứng giun kim phát triển nhanh nên thường thấy trứng có hình ảnh ấu trùng hoặc ở giai đoạn phôi dâu. Màu trong.

2. sinh thái

2.1. Dinh dưỡng:

Giun kim chủ yếu dinh dưỡng bằng các chất có sẵn trong đại tràng. Không hút máu và các sinh chất của vật chủ.

2.2. Chu kỳ phát triển

2.2.1. Vị trí ký sinh:

Giun kim sống ở phần cuối ruột non và đầu ruột già. Chủ yếu gặp ở mang tràng.

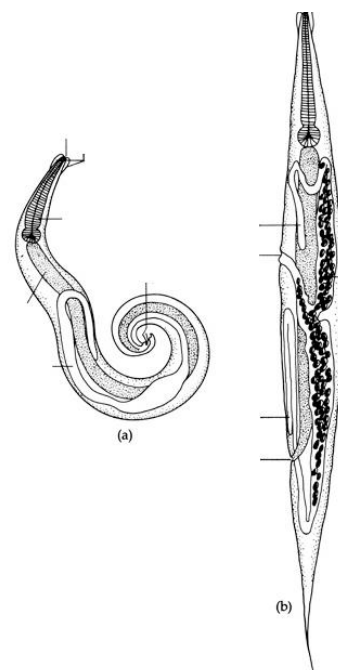
2.2.2. Phương thức sinh sản: sinh sản hữu giới.

Sau khi giao hợp giun kim đực chết và đào thải ra ngoài. Giun cái theo đường tiêu hóa đẻ ở nếp nhăn của hậu môn. Sau khi đẻ hết trứng giun cái cũng chết. Vì vỏ trứng giun kim mỏng nên phát triển nhanh thành trứng có ấu trùng ngay sau khi đẻ. Ở điều kiện thuận lợi 30⁰C ẩm độ cao, hiếu khí sau 6 - 8 giờ trứng giun kim đã có khả năng gây nhiễm. Người ăn phải trứng giun kim có ấu trùng vào đường tiêu hóa, ấu trùng phá vỏ phát triển nhanh thành giun kim trưởng thành.

Thời gian hoàn thành chu kỳ rất nhanh. Một con giun kim chỉ có thể sống được trong vòng 1 – 2 tháng.

3. Tác hại

3.1. Gây rối loạn tiêu hóa



a) Giun kim đực; b) Giun kim cái

Trong đời sống ký sinh giun kim hay di chuyển chỗ nên gây kích thích ruột, gây viêm ruột, làm rối loạn quá trình tiêu hóa, hấp thu thức ăn của cơ thể. Những trẻ em nhiễm giun kim ở mức độ nhiều thường biếng ăn, người gầy, da xanh, hay rối loạn tiêu hóa.

3.2. Gây kích thích thần kinh

Trẻ hay giật mình, quấy khóc. Trường hợp nặng có thể gây co giật kiểu động kinh, run chân tay,... Một trong những biểu hiện lâm sàng khác là trẻ hay đái dầm do giun kim kích thích vào vùng thần kinh chỉ huy bài tiết.

3.3. *Gây viêm ngứa*: Bệnh nhân thường ngứa hậu môn vào ban đêm, trẻ em gái có thể viêm ngứa vùng sinh dục ngoài do giun kim lạc chỗ.

3.4. *Gây biến chứng*: Viêm ruột thừa, u phúc mạc do giun kim chui vào ruột thừa hoặc chui qua thành ruột vào ổ bụng.

4. CHẨN ĐOÁN

4.1. Chẩn đoán lâm sàng

Ngứa hậu môn về ban đêm. Trẻ hay quấy khóc về ban đêm hoặc đái dầm. Khi trẻ ngứa hậu môn dùng đèn pin soi vùng hậu môn có thể thấy giun kim.

4.2. Chẩn đoán xét nghiệm:

Do giun kim đẻ trứng ở nếp nhăn hậu môn nên phải có kỹ thuật phù hợp để thu hồi trứng ở vùng niêm mạc hậu môn.

- Kỹ thuật Graham

- Kỹ thuật dùng que tăm bông

5. DỊCH TỄ HỌC

5.1. Bệnh giun kim thường mang tính gia đình và tập thể nhỏ

Trong một gia đình nếu con bị nhiễm giun kim thì bố mẹ cũng dễ mắc vì trứng giun kim khi trẻ gãi rơi ra giường chiếu. Hoặc trong tập thể nhà trẻ, mẫu giáo các cháu dùng chung hoặc chơi chung đồ chơi dễ lây truyền.

5.2. Khả năng phát triển của trứng giun kim ở ngoại cảnh

Do vỏ trứng giun kim mỏng nên phát triển nhanh ở ngoại cảnh với nhiệt độ thích hợp 30⁰C. Ở nhiệt độ dưới 20⁰C và trên 40⁰C trứng giun kim không phát triển. Trên 60⁰C trứng bị chết nhanh. Một số hóa chất có thể diệt trứng giun kim như crezyl 10% sau 5 – 10 phút trứng bị chết.

5.3. Người nhiễm giun kim qua 2 đường lây truyền

5.3.1. Lây truyền trực tiếp:

Cách mắc bệnh thông thường nhất là trứng giun kim ở nếp nhăn hậu môn, bệnh nhân gãi hậu môn hoặc đụng chạm vào các vật dùng như chăn, chiếu có trứng giun kim trứng dính vào tay, tay đưa lên miệng.

5.3.2. Lây truyền gián tiếp:

Chủ yếu trứng giun kim qua tay bản từ người này sang người khác. Trứng giun kim theo bụi bám vào thức ăn, nước uống, hoa quả, người ăn phải bị nhiễm giun kim. Ngoài ra giun kim có thể tự tăng sinh ngay trong lòng ruột hoặc trứng giun kim nở thành ấu trùng ở nếp nhăn hậu môn, ấu trùng bò ngược khung đại tràng lên ký sinh ở góc hồi manh tràng.

5.4. Bệnh giun kim chủ yếu gặp ở trẻ em và phụ nữ:

Tỷ lệ nhiễm ở trẻ em khoảng 45 – 40%. Trẻ em ở lứa tuổi 3 – 8 tuổi tỷ lệ nhiễm cao nhất.

6. PHÒNG BỆNH

6.1. *Phải phòng bệnh với qui mô cả gia đình hoặc tập thể* trong đó chú ý vệ sinh nhà cửa, vệ sinh nhà trẻ, mẫu giáo. Vệ sinh các đồ chơi, chăn chiếu. Giáo dục các cháu bỏ thói quen mút tay ngâm áo.

6.2. *Vệ sinh cá nhân*: Tắm rửa thường xuyên, không mặc quần thũng đũng, cắt ngắn móng tay, rửa hậu môn bằng nước xà phòng.

6.3. Vệ sinh ăn uống: Ăn chín, uống sôi, rửa tay sạch sẽ trước khi ăn.

6.4. Điều trị hàng loạt, triệt để

7. ĐIỀU TRỊ

7.1. Nguyên tác điều trị:

Bệnh giun kim mang tính chất gia đình và tập thể, bệnh tập thể, bệnh rất dễ tái nhiễm nên phải điều trị hàng loạt kết hợp với vệ sinh cá nhân, vệ sinh môi trường và vệ sinh ăn uống. Giun kim ký sinh ở manh tràng, thuốc giun dễ bị phân hủy khi đi qua ruột non nên phải uống thuốc nhiều ngày mới có kết quả.

7.2. Thuốc thường dùng: Piperazin, Albendazol, Vermox, Levamisol

GIUN MÓC

(*Ancylostoma duodenale*)

1. HÌNH THỂ

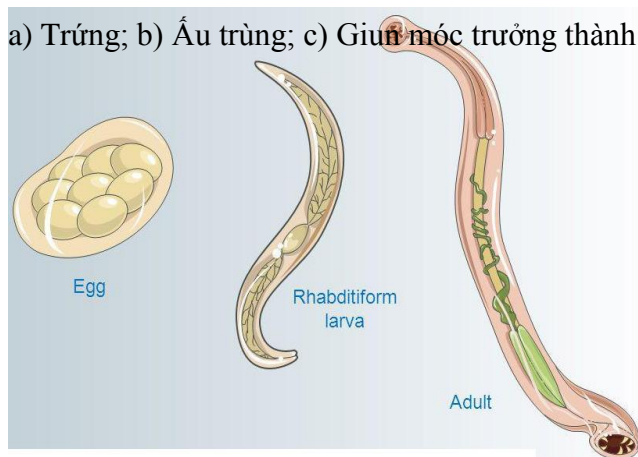
1.1. Con trưởng thành

Hình ống, có màu trắng sữa, hơi hồng hoặc có màu đỏ nếu đã hút máu. Kích thước: Con cái dài 10 – 18mm; Con đực dài 8 – 12mm.

Cấu tạo cơ quan:

- Đầu có bao miệng, phí mặt lưng xếp 2 bên cân đối. có tuyến tiết chất Thực quản tiếp nối chiều dài cơ thể, là ruột, hậu môn ở cùng đuôi.

- Đuôi con cái thon xòe rộng, phân xòe như chân ếch với nhau. Bộ phận sinh



hơi phình và cong về Miệng có 4 móc sấp Hai bên bao miệng chống đông máu. với miệng chiếm 1/6 tiếp theo thực quản ra phía bụng gần tận

nhọn. Đuôi con đực của đuôi có cốt cứng hình dáng khác dục phát triển, con

cái có 2 buồng trứng đổ vào ống sinh dục ở 1/3 giữa thân về phía bụng. Con đực có tinh hoàn, ống dẫn tinh dẫn tới lỗ sinh dục ở hậu môn. Phần cuối của bộ phận sinh dục là đôi gai sinh dục. Ngoài ra giun móc còn có thần kinh, bài tiết phát triển đơn giản. Bao bọc bên ngoài là lớp vỏ cứng, dưới lớp vỏ là lớp hạ bì, lớp cơ.

1.2. Hình thể của trứng

Hình bầu dục. Vỏ mỏng, kích thước 50 -60 μm .

Cấu tạo: Khi trứng mới bài xuất ra khỏi cơ thể có từ 4 – 8 nhân. Sau 4 – 8 giờ trứng có hình phôi dâu. Sau 12 – 48 giờ trứng có hình ảnh ấu trùng. Màu: trứng giun móc thường có màu xám nhạt. Giữa nhân và vỏ có khoảng trống sáng.

1.3. Hình ảnh ấu trùng

Khi mới thoát vỏ, ấu trùng có kích thước dài 0,2 – 0,3mm, chiều ngang 17 – 20 μm . Thực quản có 2 ụ phình có 1 eo thắt gọi ấu trùng giai đoạn I.

Ấu trùng giai đoạn II dài 0,4 – 0,5mm, chiều ngang 20 μm . Thực quản có hình trụ.

Ấu trùng giai đoạn III: kích thước lớn hơn khoảng 560 μm , chiều ngang 24 μm .

2. sinh thái của giun móc

2.1 Chu kỳ phát triển

2.1.1. Vị trí ký sinh

Giun móc ký sinh chủ yếu ở tá tràng và phần đầu của ruột non. Trường hợp mật độ giun móc quá nhiều có thể gặp giun ở phần thân giữa ruột non.

2.1.2. Phương thức ký sinh

Giun móc ngoạm miệng vào niêm mạc ruột để hút máu và chống lại nhu động ruột.

2.1.3. Diễn biến chu kỳ

Giun móc sinh sản hữu giới, sau khi giao hợp, con cái đẻ trứng, trứng theo phân ra ngoài cảnh. Ở ngoài cảnh, gặp điều kiện thuận lợi (âm độ, nhiệt độ thích hợp) trứng phát triển nhanh thành ấu trùng có ấu trùng.

Ấu trùng thoát vỏ, phát triển từ giai đoạn I sang giai đoạn II. Ấu trùng giai đoạn này ăn các chất hữu cơ trong đất, sau 5 ngày thay vỏ phát triển vỏ thành ấu trùng giai đoạn III. Ấu trùng giai đoạn III chủ động tìm vật chủ. Ấu trùng giun móc có những đặc điểm sau: luôn hoạt động tìm đến vị trí cao nhất (ngọn cỏ, lá cây).

+ Tìm đến chỗ ẩm, giọt nước ở gần nếu có (giọt sương).

+ Nhiệt độ thích hợp 35 – 37⁰C.

+ Tìm đến vật chủ gần nhất.

Nếu ấu trùng không gặp vật chủ, tồn tại khá lâu ở ngoài cảnh (ấu trùng có thể sống ở ngoài cảnh từ 6 tháng đến 18 tháng). Khi gặp vật chủ, ấu trùng xâm nhập qua da, vào hệ thống tĩnh mạch tới tim phải, theo động mạch phổi lên phổi, tới các vi quản và các phế nang.

Ấu trùng phát triển ở các phế nang một thời gian chui ngược lên phế quản, lên hầu và xuống thực quản, xuống dạ dày, tá tràng. Ở tá tràng ấu trùng phát triển thành ấu trùng giai đoạn IV.

Thời gian từ khi ấu trùng xâm nhập qua da tới giai đoạn IV mất khoảng 5 – 6 ngày. Sau 10 – 13 ngày ấu trùng có bao miệng và móc trở thành ấu trùng giai đoạn V. Sau 3 – 4 tuần lễ phát triển thành giun móc trưởng thành.

2.1.4. Thời gian hoàn thành chu kỳ khoảng 3 – 4 tuần.

2.1.5. Tuổi thọ của giun móc trung bình 4 – 5 năm, có thể sống lâu hơn 10 – 15 năm.

2.2. Dinh dưỡng của giun móc

+ Giun móc hút máu để sống: Một con giun móc sau 24 giờ có thể hút 0,20 – 0,30ml máu. Ngoài ra khi hút máu, giun móc tiết chất chống đông làm cho lượng máu của cơ thể mất nhiều hơn.

+ Ở ngoài cảnh, ấu trùng ăn các chất hữu cơ trong đất để sống.

3. Tác hại của giun móc

3.1. Gây thiếu máu

Đây là tác hại chủ yếu của giun móc đối với cơ thể. Mức độ thiếu máu nặng hay nhẹ phụ thuộc vào mật độ giun móc ký sinh. Hơn nữa trong quá trình ký sinh giun móc còn tiết chất độc gây nhiễm độc tủy xương. Một con giun móc hút 0,03 – 0,2 ml máu/ngày. Nếu nhiễm 500 con giun móc có thể mất 40 – 80 ml/ngày.

3.2. Nhiễm độc

Khi tủy xương bị nhiễm độc, khả năng sinh hồng cầu bị giảm. Nếu nhiễm độc nặng có thể gây suy tủy.

3.3. Viêm da

Do ấu trùng giun móc xâm nhập qua da nên nó gây viêm ngứa, nổi mẩn.

3.4. Viêm phổi không điển hình

Hội chứng Loeffler ở phổi giống giun đũa.

3.5. Đau bụng

Do giun móc ngoạm sâu vào niêm mạc ruột nhất là ở vùng thượng vị. Triệu chứng này dễ nhầm với các bệnh đường tiêu hóa khác. Ví dụ như đau dạ dày.

3.6. Rối loạn tiêu hóa

Bệnh nhân kém ăn, đi lỏng hoặc táo bón.

3.7. Các tác hại khác

Bệnh giun móc có thể gây suy nhược thần kinh, phản xạ giảm. Có thể rối loạn nội tiết, rối loạn kinh nguyệt và trẻ em chậm lớn do nhiễm giun móc.

4. CHẨN ĐOÁN BỆNH GIUN MÓC

4.1. Dựa vào lâm sàng:

Bệnh nhân có dấu hiệu đau bụng vùng thượng vị, thiếu máu biểu hiện da xanh, niêm mạc nhợt.

4.2. Chẩn đoán xét nghiệm

4.2.1. Xét nghiệm phân tìm trứng

Dùng kỹ thuật xét nghiệm phân trực tiếp với dung dịch muối sinh lý 0,85%. Chính xác hơn, dùng kỹ thuật xét nghiệm phân phong phú để tập trung trứng (kỹ thuật willis). Đây là kỹ thuật chọn lọc tìm trứng giun móc dựa trên nguyên tắc trứng giun móc có tỷ trọng thấp hơn tỉ trọng của nước muối bão hòa vì vậy trứng nổi lên trên và dính vào thành ống thủy tinh.

4.2.2. Nuôi cấy phân tìm ấu trùng

Dùng môi trường than ẩm trộn đều với phân bệnh nhân, để ủ ấm 37°C sau 24 giờ, lấy giọt nước trên nắp hộp petri làm tiêu bản soi trực tiếp trên kính hiển vi. Nếu bệnh nhân có giun móc sẽ thấy ấu trùng di động trong giọt nước đó.

5. DỊCH TỄ HỌC

5.1. Người nhiễm giun móc do ấu trùng chui qua da

5.2. Điều kiện khuếch tán mầm bệnh

+ Vệ sinh môi trường kém: xử lý, quản lý phân chưa tốt.

+ Ủ phân chưa đủ thời gian quy định.

+ Dùng phân tươi bón cây trồng.

5.3. Điều kiện phát triển của trứng và ấu trùng ở ngoại cảnh

Nhiệt độ thích hợp 25 – 30°C (thích hợp nhất 27°C), ít ánh sáng, ẩm độ cao, hiếu khí, ở điều kiện này 1 – 3 ngày trứng nở thành ấu trùng. Ở điều kiện nhiệt độ dưới 14°C trứng không phát triển, ánh nắng mặt trời có thể diệt được trứng giun móc.

Ấu trùng móc thích nghi với môi trường đất xốp, giàu chất hữu cơ như đất mùn, đất pha than, pha cát, ở nhiệt độ 20-30°C ấu trùng phát triển nhanh, nhiệt độ khô hanh dễ chết.

Ở điều kiện không thuận lợi, ấu trùng có thể chui sâu dưới đất. Ấu trùng có thể leo cao như bò trên lá cây, ngọn cỏ. Ở ngoại cảnh, ấu trùng có thể sống được 18 tháng. Ở môi trường mặn và nước ấu trùng không tồn tại.

5.4. Bệnh giun móc là một bệnh phổ biến ở Việt Nam

Tỷ lệ nhiễm trung bình theo các nhà Ký sinh trùng học ở Việt Nam (qua nhiều kết quả điều tra) 20 - 40%. Bệnh thường gặp ở vùng đồng bằng nơi trồng nhiều rau xanh, trồng dâu nuôi tằm, vùng đồng bằng chiêm trũng ít gập. Bệnh phổ biến hơn về mùa hè vì điều kiện sống, ẩm rất thuận lợi cho trứng phát triển.

6. BIỆN PHÁP PHÒNG BỆNH

6.1. *Quản lý và xử lý nguồn phân:* Dùng hố xí hợp vệ sinh và ủ phân đúng thời hạn, trứng giun móc sẽ bị tiêu diệt. Không dùng phân tươi bón ruộng.

6.2. *Diệt trứng ở ngoại cảnh:* Tùy theo từng điều kiện cho phép có thể dùng hóa chất như vôi bột, crezyl, formol, muối mặn hoặc dùng nhiều môi trường nước để diệt trứng.

6.3. Phòng nhiễm ấu trùng qua da

+ Trang bị bảo hộ lao động khi tiếp xúc với phân, đặc biệt là những người chăm bón rau, thu hái rau vào buổi sáng dễ dàng tiếp xúc với ấu trùng.

+ Nên chăm sóc rau vào buổi chiều mức độ nhiễm hạn chế hơn.

6.4. Điều trị hàng loạt để diệt giun trưởng thành

7. Điều trị

7.1. Nguyên tắc điều trị

+ Chú ý phòng chống độc.

- + Điều trị: thuốc diệt giun móc kèm thuốc tẩy để tống nhanh giun móc ra ngoài, tránh ứ đọng thuốc.
- + Điều trị giun móc kết hợp điều trị triệu chứng và nâng cao thể trạng. Thiếu máu nặng có thể truyền máu trước khi điều trị.
- + Nếu cơ thể có cả giun đũa và giun móc nên điều trị giun đũa trước để tránh hiện tượng di chuyển lạc chỗ.
- + Sau 6 tháng có thể điều trị tiếp thêm 1 đợt nếu xét nghiệm phân vẫn còn trứng giun.

7.2. Thuốc điều trị

* *Thuốc diệt giun*: Ethylen tetraclorea (Didaken), Alkopar, Albendazol

* Chống thiếu máu và nâng cao thể trạng:

+ Truyền máu khi cần thiết.

+ Vitamin B1, B12.

+ Viên sắt dưới dạng oxalat.

Ngoài giun móc, ở Việt Nam còn gặp một loại giun khá phổ biến cùng họ là giun Mỏ (*Necator americanus*). Về cơ bản 2 loại này giống nhau, chỉ khác một số điểm về hình thể như bao miệng rất phát triển, miệng có 4 răng vuông xếp cân đối chứ không có móc nhọn. Điều trị và phòng bệnh tương tự giun móc.

GIUN CHỈ

(*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*)

Giun chỉ có nhiều loại, ở Việt Nam gặp hai loại ký sinh và gây bệnh cho người là *W.bancrofti* và *B.malayi*. Về cơ bản hai loại này giống nhau về hình thể, chu kỳ phát triển, tác hại và dịch tễ học. Chỉ có thể phân biệt sự khác nhau của ấu trùng.

1. Hình thể

1.1. Giun trưởng thành

Hình sợi, màu trắng hoặc trắng sữa, thân giun mềm mại giống như sợi chỉ. Thân có xoang thân và không chia đốt. Kích thước: Con cái dài 8 – 10cm, chiều ngang 0.25mm. Con đực dài khoảng 4cm, chiều ngang 0.1mm.

Cấu tạo: bao bọc bên ngoài là lớp vỏ, tiếp đến lớp dưới vỏ (lớp hạ bì), lớp cơ trong cùng có tử cung chiếm đại bộ phận của thân, trong tử cung chứa nhiều trứng. Các bộ phận khác phát triển đơn giản.

1.2. Ấu trùng:

Ấu trùng giun chỉ *W.bancrofti* và *B.malayi* có nhiều điểm khác nhau, có thể phân biệt hai loại qua bảng so sánh sau:

Đặc điểm	<i>W. bancrofti</i>	<i>B. malayi</i>
Kích thước	200 – 300 μ m	220 – 250 μ m
Hình thể đường cong thân	Đều và mềm mại	Không đều và xoắn
Màng bao	Dài hơn thân ít	Dài hơn thân nhiều
Đầu	Có 1 gai	Có 2 gai
Hạt nhiễm sắc	Ít, tròn, tách biệt rõ rệt	Nhỏ, đứng sát vào nhau, không rõ
Đuôi	Thẳng và thon	Tương đối cong, thon
Hạch phí đuôi	Không đi tới tận cùng	Đi tới tận cùng đuôi
Thời gian xuất hiện ở máu ngoại vi	Ban đêm	Chủ yếu ban đêm
Bộ phận ký sinh	Máu ngoại vi và nơi có dịch bạch hạch	Máu ngoại vi



Hình 5.4 (a). Ấu trùng *W. bancrofti*, (b). Ấu trùng *B. malayi* b)

3. Chu kỳ chung

3.1. Vị trí ký sinh: Giun chỉ trưởng thành sống trong hệ bạch huyết, sống cuộn vào nhau như mớ chỉ rối, ấu trùng sống trong tuần hoàn máu nội tạng nhất là mạch máu phổi.

3.2. Phương thức sinh sản

Giun chỉ trưởng thành sinh sản hữu giới. Con cái đẻ ra ấu trùng, ấu trùng ban ngày sống trong mạch máu nội tạng, chỉ xuất hiện ở máu ngoại vi về ban đêm (từ 21 giờ đến 02 giờ sáng). Sự xuất hiện về ban đêm của ấu trùng giun chỉ được nhiều giả thuyết chứng minh, có giả thuyết cho rằng ban đêm bệnh nhân nghỉ ngơi tuyệt đối, mao mạch ngoại vi giãn nở, ấu trùng ra máu ngoại vi dễ dàng hơn.

3.3. Diễn biến chu kỳ

Khi muỗi hút máu người đồng thời hút cả ấu trùng, giun chỉ, ấu trùng vào dạ dày sau 2 – 6 giờ mất vỏ, xuyên qua vách dạ dày, sau 15 giờ ấu trùng di chuyển tới cơ ngực của muỗi, tại đây ấu trùng phát triển về chiều dài và chiều ngang, sau 10 ngày ấu trùng có kích thước khoảng 1 – 2 mm di chuyển về phía đầu muỗi, cư trú ở vòi chờ cơ hội xâm nhập vào vật chủ.

Khi ấu trùng xâm nhập vào được cơ thể người (qua muỗi đốt), ấu trùng theo mạch máu ngoại vi tới hệ bạch huyết phát triển thành giun chỉ trưởng thành. Thời gian ấu trùng giun chỉ phát triển trên cơ thể muỗi phụ thuộc vào điều kiện nhiệt độ và ẩm độ tự nhiên.

3.4. Tuổi thọ của giun chỉ: Trưởng thành sống rất lâu (hàng chục năm). Tuổi thọ của ấu trùng ngắn hơn, nếu ấu trùng không được muỗi hút sống được 7 – 10 tuần lễ.

4. tác hại

4.1. Giai đoạn khởi phát:

Từ khi ấu trùng xâm nhập vào cơ thể tới khi biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng, thời gian này kéo dài khoảng 3 – 10 tháng. Bệnh nhân biểu hiện sốt, sưng hạch bẹn hoặc hạch nách, người mệt mỏi, nhức đầu. Những triệu chứng này mất đi sau 5 – 7 ngày. Những lần tái phát sau triệu chứng thường nặng hơn.

4.2. Giai đoạn toàn phát: Bệnh biểu hiện có:

- + Sốt cao.
- + Dị ứng: ngứa, nổi mẩn.
- + Viêm tắc hệ thống bạch huyết: đau cơ, cử động hạn chế.
- + Phù chi dưới.

4.3. Giai đoạn biến chứng và di chứng

+ Biểu chứng: Vỡ hạch bạch huyết: bệnh nhân có thể đái, nôn hoặc ỉa ra bạch huyết.
+ Di chứng: Phù voi. Có thể gặp phù voi ở chi, bộ phận sinh dục do giun trưởng thành chết, xác bị vô hóa vón cục lại gây tắc. Tổ chức liên kết tăng sinh, xơ cứng dày lên tuần hoàn đều bị thiếu hụt. Tại nơi đó có thể gây viêm loét.
Đối với *W. bancrofti* hay bị phù voi ở bộ phận sinh dục nam. *B. malayi* hay gặp ở chi và ở nữ giới nhiều hơn.

5. chẩn đoán

5.1. Lâm sàng: Chỉ chẩn đoán chính xác khi có biểu chứng hoặc di chứng. Giai đoạn khởi phát dễ bỏ qua.

5.2. Xét nghiệm:

- Tìm ấu trùng giun chỉ ở máu ngoại vi.
- Ngoài ra có thể xét nghiệm bạch huyết để tìm giun chỉ trưởng thành hoặc ấu trùng nếu vỡ hạch bạch huyết. Chụp ảnh mạch để phát hiện cục vô hóa, chẩn đoán bằng kháng nguyên hay miễn dịch huỳnh quang

6. dịch tễ học

6.1. Chu kỳ phát triển của giun chỉ: là một chu kỳ phức tạp có hai vật chủ là người và muỗi. Người là vật chủ chính. Muỗi là vật chủ trung gian truyền bệnh.

Với giun chỉ *W. bancrofti*: muỗi truyền bệnh chủ yếu là *Culex fatigans* và một số loại muỗi khác (*Aedes aegypti*, *Anopheles hyrcanus*). Muỗi truyền *B. malayi* chủ yếu là *Mansonia*, ở Việt Nam có hai loại là (*M. annurifera* và *M. uniformis*).

6.2. Điều kiện lan tràn: + Người mang ấu trùng.

+ Người làm công việc dễ bị muỗi đốt.

+ Muỗi truyền bệnh có mật độ cao.

6.3. Mức độ nhiễm

Ở Việt Nam người nhiễm *B. malayi* chiếm 78% trong tổng số bệnh nhân nhiễm giun chỉ. Tỷ lệ nhiễm chung 1 – 2%. Giun chỉ *W. bancrofti* gặp ở thành phố nhiều hơn vì mật độ muỗi *Culex fatigans* thường tập trung ở nơi đông dân cư nhất là thành phố. Giun chỉ *W. bancrofti* gặp ở nông thôn nhiều hơn muỗi *Mansonia* thích sống ở vùng có nhiều ao bèo, ấu trùng của muỗi lấy không khí qua rễ cây thủy sinh (bèo). Ở những nơi nuôi lợn bằng bèo, có nhiều ao bèo ở đó tỷ lệ nhiễm cao hơn.

7. PHÒNG BỆNH:

- Phòng, chống muỗi đốt.

- Phát hiện và điều trị người mang giun chỉ.

8. điều trị

8.1. Dùng thuốc diệt giun chỉ: Hetrazan (biệt dược Banocid, Notezin).

8.2. Điều trị dị ứng:

Có thể dùng thuốc nâng cao thể trạng, chống phù voi như vitamin B, filatốp. Trường hợp dị ứng lâu nên kết hợp điều trị phẫu thuật.

BÀI 11: SÁN LÁ, SÁN DÂY

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Mô tả được đặc điểm hình thể sán trưởng thành, ấu trùng và trứng.
- 1.2. Trình bày được chu trình phát triển của các loài sán.
- 1.3. Trình bày được bệnh lý do sán trưởng thành gây ra.
- 1.4. Nêu được phương pháp chẩn đoán và dự phòng của sán.

2. Thái độ

Có thái độ tích cực nghiên cứu tài liệu và học tập tại lớp.

SÁN LÁ NHỎ

(*Clonorchis sinensis*)

1. HÌNH THỂ

1.1. Con trưởng thành

Thân dẹt, hình lá, màu đỏ nhạt. Kích thước: Dài 10 – 20mm, ngang 2 – 4mm.

Cấu tạo: Cơ thể có hai hấp khẩu, hấp khẩu ăn liền với miệng gọi là mồm hút, hấp khẩu ở phía sau để bám hội là miệng bám. Hai ống tiêu hóa chạy dọc hai bên thân, tất không dẫn ra ngoài.

Ngoài ra hai bên thân còn có nhiều tuyến tiêu hóa. Trên cơ thể còn có cả cơ quan sinh dục đực và cái. Cơ quan sinh dục đực có 2 tinh hoàn chia nhánh chiếm khoảng $\frac{1}{2}$ thân sau. Cơ quan sinh dục cái có buồng trứng ở giữa thân. Tử cung dài, ngoằn ngoèo đổ vào lỗ sinh dục ở gần hấp khẩu bụng. Trong tử cung chứa đầy trứng.

1.2. Hình thể của trứng

Hình bầu dục, giống lọ phình đáy. Kích thước nhỏ 25 – 30 μm x 17 μm .

Cấu tạo: Một cực tròn có vết tích của gai (P), một cực có nắp giống như chóp mũ. Vỏ mảnh, nhẵn, có đường viền kép. Bên trong có hình ảnh ấu trùng có lông.

2. Chu kỳ phát triển

2.1. Vị trí ký sinh: Sán lá gan nhỏ ký sinh ở những ống mật nhỏ trong gan. Nếu mật độ sán lá gan nhiều có thể phá hủy nhu mô gan và sống ở đó.

2.2. Phương thức sinh sản: Lưỡng giới.

2.3. Diễn biến chu kỳ:

Sán lá gan đẻ trứng ở ống mật, theo mật xuống ruột và theo phân ra ngoài cảnh. Gặp môi trường nước, ấu trùng lông thoát vỏ bơi trong nước tới ký sinh ở một số loại ốc (ốc *Bythiria*, *Bulimus* ...). Ở ốc ấu trùng lông sống ở ruột, gan, tụy. Sau 20 – 30 ngày phát triển thành ấu trùng đuôi, ấu trùng đuôi rời ốc tới ký sinh ở một số loài cá nước ngọt (cá diếc, cá rô, cá trê, cá chép, cá trôi ...). Ở cá ấu trùng phát triển thành nang trùng, ký sinh ở các thớ cơ. Người ăn phải cá nang trùng chưa nấu chín vào ruột sau 15 giờ nang trùng di chuyển tới ống mật, lên gan và phát triển ở ống mật trong gan trưởng thành sau 26 ngày. Thời gian hoàn thành chu kỳ khoảng 28 ngày kể từ khi ấu trùng xâm nhập vào cơ thể tới khi phát triển thành con trưởng thành.

3. Tác hại

3.1. Gây tổn thương gan mật: Gây viêm loét đường mật do mồm hút bám vào niêm mạc, nhiễm độc do độc tố của sán. Hiện tượng này kéo dài dần dần gây xơ hóa gan, thoái hóa mỡ ở gan, cổ trướng. Biểu hiện lâm sàng bệnh nhân thấy đau vùng gan, vàng da, chảy máu cam, thiếu máu. Xét nghiệm máu thấy số lượng hồng cầu giảm, bạch cầu toan tính cao.

3.2. Rối loạn tiêu hóa: Bệnh nhân đau bụng, chán ăn, ăn khó tiêu.

3.3. Toàn thân: Nhiễm độc, thiếu máu.

4. Chẩn đoán:

4.1. Lâm sàng: Khó chẩn đoán xác định vì dễ nhầm với các bệnh gan, mật khác.

4.2. *Xét nghiệm*: Có giá trị chẩn đoán cao. Có thể áp dụng các kỹ thuật:

- + Xét nghiệm phân tìm trứng.
- + Xét nghiệm dịch tá tràng tìm trứng.
- + Chẩn đoán bằng kháng nguyên.

5. Dịch tễ học

5.1. *Chu kỳ của sán lá gan*: Thuộc loại chu kỳ phức tạp. Chu kỳ phát triển qua 3 vật chủ. Chỉ cần tập trung vào một khâu trong chu kỳ có thể hạn chế được bệnh.

5.2. *Điều kiện lan tràn của bệnh*: Quản lý và xử lý phân không tốt như phóng uế bừa bãi, phóng uế xuống ao, dùng phân tươi bón ruộng hay nuôi cá. Có môi trường nước tạo điều kiện cho sán lá gan phát triển ở dưới nước. Phong tục, tập quán thiếu vệ sinh: ăn cá gỏi, cá muối hoặc cá nướng chưa chín.

5.3. *Mức độ nhiễm*: Nói chung ít phổ biến. Bệnh có tính chất khu trú từng vùng dân cư. Ở Việt Nam trước đây có vùng chiêm trũng tỷ lệ nhiễm tới 50%. Hiện nay tỷ lệ nhiễm thấp hơn. Tỷ lệ nhiễm chung 1 – 2%.

6. Phòng bệnh

6.1. *Quản lý và xử lý phân hợp vệ sinh*: Vận động nhân dân xây dựng hố xí hợp vệ sinh, ủ phân đúng thời gian quy định. Không phóng uế xuống ao hoặc dùng phân tươi bón ruộng.

6.2. *Vệ sinh ăn uống*: Ăn cá nấu chín, không ăn cá gỏi.

6.3. *Bảo vệ vật nuôi (chó, mèo)*: Do ăn cá sống, chó mèo cũng có khả năng nhiễm bệnh.

7. ĐIỀU TRỊ: Hexacoloroparaxylon; Praziquantel.

SÁN LÁ RUỘT

(*Fasciolopsis buski*)

1. Hình thể

1.1. *Con trưởng thành*: Là loại sán lá có kích thước lớn nhất ký sinh ở người.

+ Hình lá, dẹt, màu hồng đỏ. Kích thước: dài 2 – 7cm, rộng 8 – 20mm. dày 0,5 – 3mm.

+ Cấu tạo: Bộ máy tiêu hóa tương tự sán lá gan nhỏ. Bộ phận sinh dục tính hoàn chia nhiều nhánh chiếm hết phần giữa và phần sau của thân, buồng trứng chia nhánh, trong tử cung chứa đầy trứng.

1.2. Hình thể của trứng:

+ Hình bầu dục, 1 cực có nắp nhỏ, cực đối diện trong có vết tích của gan. Kích thước: Trứng sán lá ruột có kích thước lớn nhất trong số các loại trứng. Chiều dài 130 – 140 µm, chiều ngang 75 µm đến 90 µm.

+ Cấu tạo: Vỏ mỏng có đường viền đơn. Bên trong chứa một khối tế bào chiết quang với một số tế bào sáng ở giữa.

2. chu kỳ

2.1. *Vị trí ký sinh*: Sán lá ruột ký sinh chủ yếu ở ruột non, bám mồm hút vào niêm mạc ruột để hút thức ăn.

2.2. *Diễn biến chu kỳ*: Sán lá ruột sinh sản lưỡng giới, đẻ trứng ở ruột non, trứng theo phân ra ngoài cảnh.

Ở ngoại cảnh: Gặp môi trường nước phát triển thành trứng có ấu trùng, ở điều kiện nhiệt độ 27 – 30°C sau 3 -7 tuần ấu trùng thoát vỏ bơi trong nước phát triển thành ấu trùng lông tới ký sinh ở ốc (*Planorbis*, *segmentina*); ở ốc ấu trùng lông phát triển thành ấu trùng đuôi, ấu trùng đuôi rời ốc tới bám vào những thực vật sống trong nước như bèo, củ ấu, ngó sen, niễng... để phát triển thành nang trùng.

Nếu người hoặc súc vật ăn phải nang trùng nấu chưa chín vào đường tiêu hóa, nang trùng sẽ phát triển thành sán trưởng thành. Thời gian hoàn thành chu kỳ khoảng 90 ngày.

3. Tác hại

3.1. *Rối loạn tiêu hóa*: Bệnh nhân đau bụng, thỉnh thoảng bị ỉa chảy, ăn khó tiêu, đầy hơi.

3.2. *Nhiễm độc*: Độc tố của sán có thể gây thiếu máu, phù.

3.3. *Viêm ruột*: Ở vị trí bám của sán có thể vị viêm loét.

3.4. *Nếu mật độ sán quá nhiều*: có thể gây biến chứng tắc ruột.

4. *Chẩn đoán*:

4.1. *Chính xác nhất là xét nghiệm phân tìm trứng*: Dùng kỹ thuật xét nghiệm phân trực tiếp có thể tìm thấy trứng sán lá ruột dễ dàng.

4.2. *Chẩn đoán bằng kháng nguyên*.

5. *Dịch tễ học*

5.1. *Chu kỳ của sán lá ruột*

Phải qua 2 vật chủ và 1 sinh vật trung gian truyền bệnh. Người là vật chủ chính (hoặc lợn), ốc là vật chủ phụ, các cây thủy sinh là sinh vật trung gian. Bệnh gặp nhiều ở lợn, khi người tiếp xúc với heo (chăn nuôi) hoặc có tập quán ăn rau cần, củ niễng hay ngó sen sống có khả năng nhiễm bệnh, lợn ăn bèo sống nên nhiễm bệnh nhiều.

5.2. *Tỷ lệ nhiễm sán lá ruột ở Việt Nam rất thấp*

6. *Phòng bệnh*

6.1. *Vệ sinh ăn uống*:

Người không nên ăn thực vật thủy sinh sống hoặc chưa nấu chín, không uống nước lã. Đối với heo nếu nấu chín bèo sẽ hạn chế tỷ lệ nhiễm.

6.2. *Quản lý và xử lý phân*:

Làm hố xí hợp vệ sinh, ủ phân tại chỗ, không nuôi heo thả rông.

7. *Điều trị*

Các thuốc diệt giun tóc, giun móc, sán lá gan đều có tác dụng điều trị.

SÁN LÁ PHỔI

(Paragonimus westermani)

1. *Hình thể*

1.1. *Con trưởng thành*

Hình lá, hân dày gần giống hạt cà phê có một mặt dẹt và một mặt lồi. Màu đỏ nâu. Kích thước: Dài 7 – 12mm, rộng 4 – 6mm, dày 3,5 – 5mm.

Cấu tạo: Cơ quan tiêu hóa phát triển, cơ quan sinh dục gồm có tinh hoàn và buồng trứng. Tinh hoàn chia nhánh ít. Buồng trứng to chia thành thùy. Lộ sinh dục ở gần hấp khâu bụng.

1.2. *Hình thể trứng*

Hình bầu dục, có 1 cực có nắp, 1 cực tròn. Kích thước: 80 - 100 µm x 50 - 7 µm. Cấu tạo: Vỏ mỏng, có đường viền kép. Bên trong là khối tế bào chiết quang.

2. *Chu kỳ phát triển*

2.1. *Vị trí ký sinh*: sán lá phổi sống trong các phế quản.

2.2. *Phương thức sinh sản*: lưỡng tính. Sán lá phổi đẻ trứng.

2.3. *Diễn biến chu kỳ*:

Sán lá phổi đẻ trứng trong phế quản, trứng theo đờm hoặc phân ra ngoài. Ở ngoại cảnh, gặp môi trường nước trứng phát triển một thời gian (mùa hè khoảng 15 – 17 ngày, mùa đông khoảng 60 ngày) phát triển thành ấu trùng lông, ấu trùng lông phá vỏ tới ký sinh ở ốc (*Melania*); sau đó phát triển thành ấu trùng đuôi.

Ấu trùng đuôi rời ốc tới ký sinh ở cua, tôm nước ngọt và phát triển thành nang trùng, ký sinh ở cơ ngực của tôm hoặc cua.

Người ăn phải tôm, cua có nang trùng chưa nấu chín hoặc uống nước có nang trùng vào ruột, nang trùng xuyên qua thành ruột qua cơ hoành qua phổi, tới các phế quản phát triển thành sán lá phổi trưởng thành. Ngoài phổi nang trùng có thể di chuyển lạc chỗ tới các tổ chức khác như não, tinh hoàn, cơ,...

3. *Tác hại*

3.1. *Gây viêm phế quản*:

Biểu hiện lâm sàng và X-quang giống bệnh cảnh của lao phổi. Bệnh nhân ho, khạc ra máu, đau ngực, X quang phổi thấy hình ảnh thâm nhiễm phổi.

3.2. Có thể ký sinh lạc chỗ gây biến chứng nặng.

4. Chẩn đoán:

Chủ yếu dựa vào kết quả xét nghiệm.

4.1. Xét nghiệm đờm tìm trứng:

Bệnh phẩm đờm phải được dung giải bằng NaOH hay KOH, sau đó đem ly tâm lấy cặn làm tiêu bản soi trực tiếp.

4.2. Xét nghiệm phân tìm trứng.

4.3. Chẩn đoán bằng kháng nguyên.

5. Dịch tễ học:

Người nhiễm sán lá phổi do ăn phải tôm, cua có nang trùng chưa nấu chín, tỷ lệ nhiễm thấp.

6. phòng bệnh:

- Vệ sinh ăn uống: không ăn tôm, cua sống.
- Quản lý và xử lý phân.
- Xử lý đờm của bệnh nhân.

7. Điều trị:

- Điều trị khó vì sán lá phổi ký sinh ở sâu.
- Có thể dùng Emetin, Hexacloroparaxylon.

SÁN DÃI

(Toenia sp)

1. Đặc điểm sán dải

1.1. Đặc điểm hình thể:

Sán dải là những loại sán dài, thân dẹt, có thể chia nhiều đốt. Mỗi đốt của thân có đầy đủ bộ phận sinh dục đực và cái.

1.1.1. *Đầu sán*: Có 2 loại, đầu tròn có 4 hấp khẩu và đầu dài có 2 rãnh ở 2 bên.

a) *Đầu tròn*: tùy theo từng loại sán có thể mang thêm một bộ phận nhô ra hoặc vòng móc. Những sán có loại này là sán *Toenia* (sán dải heo và sán dải bò).

b) *Đầu dài*: Có 2 rãnh 2 bên được gọi là rãnh ngoạm.

1.1.2 *Cổ sán*: Không có bộ phận rõ rệt. Là nơi nảy sinh các đốt sán mới.

1.1.3. *Đốt sán*: Có sự khác nhau của đốt sán giữa các loại.

- Các đốt sán đầu (đốt sán non): Các bộ phận chưa phát triển hoàn chỉnh, ở nhưng đốt này chiều dài ngắn hơn chiều ngang.

- Các đốt sán sau (đốt sán trưởng thành): Các bộ phận đã phát triển rõ rệt, chiều dài bằng chiều rộng hoặc chiều dài hơn chiều rộng.

* Cấu tạo :

Trong đốt sán có cả cơ quan sinh dục đực và cơ quan sinh dục cái. Cơ quan sinh dục cái. Cơ quan sinh dục đực bao gồm tinh hoàn và ống dẫn tinh đi ra một bên của đốt sán đổ vào lỗ sinh dục.

Cơ quan sinh dục cái bao gồm buồng trứng và tử cung.

Trong tử cung chứa đầy trứng. Tử cung của các đốt sán này tắc không có lỗ đẻ.

Cơ quan bài tiết phát triển mạnh. Cơ quan tiêu hóa không phát triển.

1.2 Chu kỳ chung

Vị trí ký sinh: sán dây trưởng thành ký sinh ở đường tiêu hóa. Ấu trùng sán dây ký sinh ở tổ chức, các cơ quan nội tạng của người hoặc vật chủ trung gian. Phương thức sinh sản: Giao hợp chéo giữa các đốt vì cơ quan sinh dục đực và cái nên cùng 1 đốt sán phát triển không đồng đều.

Diễn biến chu kỳ:

Trứng theo đốt sán già (sán *Toenia*) hoặc theo phân sán (*Bothriocephalus*) ra ngoài cảnh. Gặp điều kiện thuận lợi phát triển thành trứng có ấu trùng. Người hoặc gia súc ăn phải trứng có ấu trùng vào cơ thể, ấu trùng thoát vỏ tới ký sinh ở các tổ chức như cơ, não. Nếu vật chủ khác (người hoặc gia súc) ăn phải thịt có ấu trùng chưa nấu chín vào cơ thể, kén lộn đầu phát triển thành sán dây trưởng thành ký sinh ở đường tiêu hóa.

Chu kỳ chung của sán dây có thể tóm tắt như sau:

Trứng → ngoại cảnh → trứng có ấu trùng → vật chủ → ấu trùng (kén) → vật chủ → sán dây trưởng thành.

2. SÁN DÃI HEO (*Toenia solium*)

2.1. Hình thể:

2.1.1. Con trưởng thành:

Dài 1 – 3 m, có thể dài tới 8m. Có từ 700 – 1000 đốt. Đầu có hình 4 góc, có 4 hấp khẩu, chiều ngang của đầu khoảng 1mm. Ở đầu có một bộ phận nhô ra có 2 vòng móc với từ 20 – 50 móc. Cổ sán mảnh và ngắn.

Những đốt giữa chiều ngang và chiều dài bằng nhau, những đốt cuối chiều ngang bằng một nửa chiều dài, lỗ sinh dục ở cạnh đốt. Các lỗ sinh dục xen kẽ đều giữa các đốt sán.

2.1.2. Hình thể trứng:

Trứng tương đối tròn. Đường kính khoảng 30 – 55 μm .

Cấu tạo: Vỏ dày có 2 lớp, có những khía ngang, nhẵn. Chất chứa bên trong là 1 khối tròn có hạt được bao bọc bởi một màng mỏng có 6 móc chiết quang, hình que, màu vàng.

2.1.3. Ấu trùng: (còn gọi là kén gạo)

Ấu trùng trong tổ chức cơ giống hạt gạo rang hoặc hạt đu đủ non, mọng nước. Bên trong có đầu ấu trùng, bên ngoài là màng kén.

Kích thước của ấu trùng thay đổi tùy theo vị trí ký sinh trùng, ở trong tổ chức cơ chắc ấu trùng dài hơn.

2.2. Chu kỳ phát triển

Vị trí ký sinh: Sán dải heo trưởng thành ký sinh ở ruột non, ấu trùng sán dải heo ký sinh ở các tổ chức cơ và nội tạng.

Diễn biến chu kỳ:

Khi đốt sán già rụng ra ngoài mang theo trứng ra ngoài cảnh. Đốt sán thời rữa giải phóng trứng. Trứng phát triển thành trứng có ấu trùng 6 móc.

Người (hoặc heo) ăn phải trứng có ấu trùng, ấu trùng phá vỏ theo đường máu tới tổ chức cơ và cơ quan nội tạng làm thành kén (*Cysticercus cellulosae*), kén sán dải heo tồn tại lâu trong cơ thể.

Người (hoặc heo) ăn phải thịt có kén chưa nấu chín, kén vào cơ thể, dưới tác dụng của dịch vị dạ dày ấu trùng lộn đầu phát triển thành sán dải heo trưởng thành.

Cá biệt có trường hợp đốt sán bị phá hủy ngay trong lòng ruột giải phóng trứng, trứng ra ngoài cảnh theo phân.

Thời gian hoàn thành chu kỳ khoảng 3 tháng.

Tuổi thọ của sán dây rất dài có trường hợp sán dây có thể tồn tại 20 năm.

2.3. Tác hại

2.3.1. *Sán dải heo trưởng thành:* gây rối loạn tiêu hóa, cá biệt gây tắc ruột.

2.3.2. Ấu trùng:

Ký sinh ở cơ gây đau mỏi cơ, viêm cơ. Ký sinh ở nội tạng: gây những biến chứng trầm trọng như rối loạn thị giác, mù, tụ máu não có thể gây nhũn não...

2.4. Chẩn đoán

- Xét nghiệm phân tìm đốt sán hoặc tìm trứng do phân ứ đọng lâu đốt sán có thể bị phân hủy ngay trong lòng ruột.

- Tìm kén ở tổ chức dưới da, cơ ở nông.

- Sinh thiết cơ tìm ấu trùng.
- Kháng nguyên chẩn đoán.

2.5. Dịch tễ học

- + Người nhiễm sán dải do ăn phải thịt heo gạo chưa nấu chín như ăn nem, thịt tái.
- + Người (hay heo) ăn phải trứng có ấu trùng sẽ mắc bệnh ấu trùng.
- + Điều kiện nhiễm bệnh phụ thuộc vào: Tập quán vệ sinh: Quản lý và xử lý phân không tốt. Phương thức chăn nuôi: Nuôi lợn thả rông. Vệ sinh ăn uống: Tập quán ăn thịt lợn tái, nem dễ nhiễm sán dây trưởng thành.
- + Bệnh gặp nhiều ở miền núi, tỷ lệ nhiễm khoảng 6%.

- 2.6. Phòng bệnh:
- + Quản lý và sử lý phân.
 - + Không nuôi heo thả rông.
 - + Kiểm tra sát sinh chặt chẽ.
 - + Thức ăn là thịt heo phải nấu chín.

2.7. Điều trị: Praziquantel

3. SÁN DẢI BÒ (*Toenia saginata*)

3.1. Hình thể

3.1.1. Con trưởng thành:

Dài 6 – 12, có khoảng 1000 – 2000 đốt. Đầu không có vòng móc, có 4 mồm hút hình thuẫn. Cổ sán dài và hẹp. Lỗ sinh dục ở các đốt sán xen kẽ không đều bên phải với bên trái.

3.1.2. Hình thể trứng:

Tương đối giống sán dải heo, hơi bầu dục. Kích thước 30 – 40 μm x 20 – 30 μm .

3.1.3. Ấu trùng sán bò (*cysticercus bovis*): Khó nhận biết hơn ấu trùng sán dải heo.

3.2. Chu kỳ

3.2.1. Vị trí ký sinh:

Sán dải bò trưởng thành ký sinh ở ruột non. Ấu trùng ký sinh ở trong tổ chức cơ và nội tạng của bò.

3.2.2. Diễn biến chu kỳ:

Đốt sán già rụng tự động ra ngoài mang theo trứng. Trong đốt sán già trứng phát triển thành trứng có ấu trùng. Khi đốt sán bị phân hủy, trứng được giải phóng. Khi bò, trâu ăn phải trứng có ấu trùng vào dạ dày, ấu trùng thoát vỏ qua hệ thống tuần hoàn tới ký sinh ở cơ. Người ăn thịt có ấu trùng chưa nấu chín vào cơ thể, ấu trùng lột đầu phát triển thành sán dải và trưởng thành. Thời gian hoàn thành chu kỳ và tuổi thọ giống sán dải heo.

3.3. Tác hại:

- + Gây rối loạn tiêu hóa.
- + Có thể gây suy nhược cơ thể, thiếu máu nhẹ.
- + Gây cảm giác khó chịu khi đốt sán bò ra ngoài.

- 3.4. Chẩn đoán:
- + Dựa vào lâm sàng: Thấy đốt sán bò ra ngoài hậu môn.
 - + Chẩn đoán bằng kháng nguyên.

3.5. Dịch tễ học

- + Người chỉ mắc bệnh sán bò trưởng thành.
- + Người nhiễm sán bò do ăn phải thịt bò có ấu trùng chưa nấu chín. Do ấu trùng sán bò khó nhận biết, tập quán ăn thịt bò tái phổ biến nên tỷ lệ nhiễm sán bò nhiều hơn, chiếm tới 99% trong các bệnh sán.
- + Ấu trùng sán bò chết nhanh ở nhiệt độ cao.

- 3.6. Phòng bệnh:
- + Không ăn thịt bò tái.
 - + Quản lý và kiểm tra sát sinh.
 - + Vệ sinh ăn uống.
 - + Điều trị người bệnh.

3.7. Điều trị: Giống điều trị sán dải heo.

BÀI 12: CÁC LOẠI VI NẤM GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Kiến thức

- 1.1. Trình bày được đặc điểm sinh học của vi nấm gây bệnh
- 1.2. Nêu được các phương thức lây truyền của vi nấm
- 1.3. Trình bày được đặc điểm lâm sàng của bệnh do nấm *Aspergillus sp* và *Candida sp* gây ra
- 1.4. Trình bày được đặc điểm lâm sàng của vi nấm gây bệnh ngoài da

2. Kỹ năng

Vận dụng các kiến thức trên trong phòng bệnh do vi nấm gây ra

3. Thái độ

- 3.1. Rèn luyện tác phong học tập nghiêm túc
- 3.2. Nhận thức được tầm quan trọng của bài học trong hoạt động nghề nghiệp

NẤM ASPERGILLUS

1. CĂN NGUYÊN

Chi *Aspergillus* thuộc lớp lớp bất toàn (*Fungi Imperfecti*), được chia làm 7 nhóm, có khoảng 100 loài, trong đó có 20-30 loài có thể gây bệnh như *A.aureus*, *A.flavus* gây viêm da, *A.niger* gây viêm tai, phổi, dị ứng, hen, *A.nidulans*, *A.versicolerr*, *A.terreuss* gây viêm da ở chân, tay, viêm quanh móng, *A.keratitis* gây viêm giác mạc, đặc biệt *A.fumigatus* và *A.flavus* hay gây viêm phổi.

Phương thức gây bệnh của *Aspergillus* là đầu tiên có thể gây bệnh ở da sau đó tiến triển gây bệnh hệ thống hoặc ngược lại. Trong một số trường hợp nấm gây bệnh cơ hội có khi có điều kiện thuận lợi như ở người nhiễm HIV/AIDS.

2. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

2.1. Gây viêm da

Tổn thương là những đám đỏ, đôi khi hình thành các dát trắng bong vảy cám như lang ben, hoặc có hình đa cung như nấm da. Trong một số trường hợp xuất hiện các gôm, sùi, áp xe hay vết loét ở da. Người bị AIDS thường hay bị *A.fumigatus* và *A.flavus* gây bệnh nấm ở da và ở đầu.

2.2. Nấm tai:

Nấm thường gây bệnh ở ống tai, ống tai sưng nề, vảy xuất hiện nhiều, hơi ẩm, rất ngứa. Nấm có thể lan ra vành tai, hoặc lan vào trong màng nhĩ, nếu không điều trị kịp thời sẽ gây thủng màng nhĩ. Nấm *Aspergillus* còn gây bệnh viêm xoang.

2.3. Nấm mắt:

Aspergillus thường gây viêm hốc mắt rồi lan ra nhãn cầu gây viêm loét giác mạc, viêm kết mạc và tuyến lệ.

2.4. Nấm gây bệnh ở hệ thần kinh :

Thông qua các hốc ở mặt hay hốc sọ, nấm có thể xâm nhập vào bên trong gây viêm tiểu não, não.

2.5. **Nấm gây bệnh ở lưỡi:** với bệnh lưỡi "lông đen", niêm mạc lưỡi thường có màu đen với các nhung mao đen.

2.6. **Nấm gây bệnh ở tim:** thường gây viêm màng trong tim, viêm cơ tim.

2.7. **Nấm gây bệnh ở xương:** viêm xương, viêm màng xương.

2.8. **Nấm gây bệnh ở hệ tiết niệu:** chủ yếu là gây viêm bàng quang, viêm niệu quản.

2.9. **Viêm phổi:**

Ở phổi thường đầu tiên gây viêm phế quản với triệu chứng xuất tiết nhiều đờm, khò khè, trong dịch phế quản có nhiều tế bào nấm, bệnh nhân thường sốt, khó thở, ho, người xanh xao rồi dẫn đến viêm phổi với những triệu chứng giống như lao phổi. Bệnh nhân có thể dẫn đến viêm màng phổi, viêm mũ màng phổi rồi lan sang tim. Ngoài ra nấm còn có thể phát triển trong một hang sẵn có tạo thành búi nấm (fungus ball) ở phổi.

2.10. Hen dị ứng do *Aspergillus*:

Khi hít phải bào tử trong không khí thường gây ra các triệu chứng hen phế quản dị ứng như khó thở, sốt, ho khan, sút cân, phổi có ran.

3. XÉT NGHIỆM VÀ CHẨN ĐOÁN

3.1. Soi trực tiếp:

Bệnh phẩm là vảy da soi trực tiếp trong dung dịch KOH 20% tìm sợi nấm, các bệnh phẩm khác (dịch mũi, đờm...) nhuộm gram soi tìm sợi nấm, bào tử. Nếu là nấm nội tạng cần sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học, nhuộm PAS, Methenamine silver thấy các sợi nấm có vách ngăn, phân nhánh thành hai, tạo góc 45° , đôi khi có thể thấy bộ phận sinh bào tử của nấm.

3.2. Nuôi cấy: trên môi trường thích hợp để phát hiện nhiễm nấm và định loại nấm.

3.3. Chẩn đoán phân biệt

Ở da cần chẩn đoán phân biệt với sẩn ngứa do côn trùng, viêm da mủ và các bệnh nấm da khác. Bệnh nấm *Aspergillus* hệ thống cần phân biệt với các bệnh nấm hệ thống khác như *blastomycosis*, *histoplasmosis*, *coccidioidomycosis*...

4. ĐIỀU TRỊ

Thường dùng các thuốc uống như ketoconazol, itraconazol voriconazol, ngoài ra có thể dùng amphotericin B điều trị bệnh nấm hệ thống. Tại chỗ tùy trường hợp có thể bôi kem, mỡ có chứa dẫn chất imidazol.

CÁC BỆNH NẤM DA (Dermatomycoses)

1. ĐẠI CƯƠNG

Nấm là một loại thực vật bậc thấp, không có diệp lục tố nên không tổng hợp được chất hữu cơ, phải sống nhờ vào chất hữu cơ của sinh vật khác bằng cách hoại sinh hoặc bằng cách sống ký sinh vào vật chủ (parasita).

Nấm mọc thành sợi, chia đốt bởi các vách ngăn có lỗ thủng để nguyên sinh chất lưu thông trong lòng sợi nấm. Nhiều sợi chằng chịt tạo thành hệ sợi nấm, khi già hình thành bào tử, thường có hình tròn, 2 vỏ, vỏ ngoài dày, có sức chống đỡ cao với điều kiện ngoại cảnh, nguyên sinh chất cô đặc dự trữ nhiều chất dinh dưỡng, như vậy bào tử chính là cơ quan lây truyền và bảo vệ nòi giống của nấm.

2. PHƯƠNG THỨC LÂY TRUYỀN

- Nhiễm bào tử có trong thiên nhiên ở đất cát, không khí, cây cỏ mục nát....
- Người bệnh lây sang người lành (ngủ chung, dùng chung đồ), đây là vectơ chính.
- Súc vật (chó, mèo) bị bệnh lây cho người.
- Điều kiện thuận lợi để mắc bệnh nấm

Nấm dễ phát triển ở pH=6,9 - 7,2 hơi kiềm do đó người ta hay bị bệnh nấm ở da ở nếp kẽ.

Da bị xây sát, da khô, rối loạn cấu tạo lớp sừng.

Nhiệt độ 27 - 30 $^{\circ}$ C.

Vệ sinh thiếu sót, mặc áo lót quần chật.

Rối loạn nội tiết (candida), suy giảm miễn dịch, dùng kháng sinh lâu ngày, dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Miễn dịch trong bệnh nấm da

Có thể địa đễ "bất nấm" (liên quan yếu tố mồ hôi, tuyến bã, cấu tạo lớp sừng...).

Có miễn dịch nhưng tính kháng nguyên thấp và không đặc hiệu. Nên việc dùng kháng nguyên để chẩn đoán và phòng bệnh nấm da chưa có kết quả cao.

3. PHÂN LOẠI BỆNH DỰA VÀO TÍNH CHẤT VÀ ĐẶC ĐIỂM

3.1. Nấm chỉ gây nhiễm lớp sừng (*Keratomycoses*):

Nấm lang ben; Nấm vảy rồng; Trứng tóc.

3.2. Nấm da (*Dermatomycoses*):

Epidermophytie; Trichophytie; Microsporie.

3.3. Các bệnh nấm hệ thống: gây tổn thương da, tổ chức dưới da, phủ tạng.

Một số bệnh nấm da thông thường: Nấm hắc bào gồm nấm ben, nấm da thường, (trừ nấm tóc, nấm kẽ, nấm móng). Bệnh thường bị vào mùa hè.

Căn nguyên: gây nên do *Epidermophyton, Trichophyton* hoặc *Microsporum*.

Vị trí: thường xảy ra ở các nếp kẽ lớn, thường ở nếp bẹn 2 bên, kẽ móng, thắt lưng, nách, nếp vú phụ nữ, thân mình, các chi, đôi khi xuất hiện ở cổ gáy, mặt.

Tổn thương cơ bản: ban đầu khi nhiễm nấm trên da xuất hiện đám đỏ hình tròn như đồng xu đường kính 1-2 cm sau lan to ra, về sau các đám tổn thương liên kết thành mảng lớn bằng lòng bàn tay hay to hơn nữa, có hình đa cung.

Tính chất: đám đỏ có bờ viền ranh giới rõ, bờ gồ cao trên mặt da, bờ có một số mụn nước nhỏ li ti, giữa đám tổn thương có xu hướng lành, hơi bong vảy da. Tổn thương phát triển ly tâm dần ra ngoại vi.

Triệu chứng cơ năng: ngứa, đặc biệt khi nóng, ra mồ hôi thì rất ngứa khó chịu.

Tiến triển: lành tính nhưng nếu không điều trị triệt để dễ trở thành nấm da mạn tính hay tái phát.

Các thể lâm sàng:

Nấm da nhiễm khuẩn: do bệnh nhân già, tổn thương bị trợt dẫn đến nhiễm khuẩn phụ, xuất hiện một số mụn mủ trên đám tổn thương nấm.

Nấm da viêm da, eczema hoá: do bệnh nhân chà xát, gãi, hoặc bôi thuốc mạnh (axit, pin đèn, kiên khoáng...) làm tổn thương trợt, rôm dịch, chảy dịch, viêm lan toả, nề...

Nấm da mạn tính: bề mặt tổn thương thâm màu, giới hạn tổn thương kém rõ rệt, chẩn đoán khó, có khi xét nghiệm nấm âm tính.

* Chẩn đoán cận lâm sàng:

Cần cạo vảy da từ tổn thương để xét nghiệm soi tìm sợi nấm hoặc đem nuôi cấy bệnh phẩm để xác định loài nấm.

* Chẩn đoán phân biệt:

- Phong cù: vị trí hờ, giới hạn rõ nhưng bờ là củ nhỏ, mất cảm giác, xét nghiệm nấm (-).

- Vảy phấn hồng Gibert 1/2 trên, đám mẹ, đám con, đám có giới hạn, viền, vảy mỏng ở rìa đám.

- Vảy nến: cộm đỏ, giới hạn rõ, nhiều vảy trắng

- Nấm da mạn với eczema mạn cần chẩn đoán phân biệt

* Điều trị:

Nguyên tắc: phát hiện sớm, điều trị kịp thời để tránh lây lan trong đơn vị rồi mới điều trị.

Điều trị phải bôi đúng phác đồ, đủ thời gian, liên tục.

Điều trị nấm da 3 - 4 tuần, nấm móng 3 - 6 tháng.

Tránh cạo da trước khi bôi thuốc, nếu không dẫn đến dị ứng và nhiễm khuẩn phụ.

Khi nấm lây truyền trong tập thể thì phải điều trị hàng loạt, điều trị đột kích.

Bôi thuốc đúng nồng độ thích hợp.

Kết hợp biện pháp VSPB, giặt luộc quần áo phơi nắng, lộn trái khi phơi.

Tránh bôi các thuốc hại da như acid, pin đèn, kiến khoang, tránh thói quen mặc quần áo lót chặt, và không nên dùng đồ sợi nhân tạo.

Điều trị bôi: Cồn BSI 1 - 3% hoặc cồn ASA 1 - 3% kết hợp với mỡ benzosali. Đông y: dùng cồn là muồng trâu, lá chứt chít, rễ cây bạch hạc 30 - 50% điều trị nấm hắc bào có tác dụng.

3.4. Nấm kẽ chân

- Vị trí bệnh thường thấy xuất hiện ở kẽ ngón đặc biệt hay gặp ở kẽ ngón chân.

- Căn nguyên: do các loài *Epidermophyton*, *Trichophyton* gây nên. Bệnh hay gặp ở người lội nước, đi giày tất bí hơi (nấu ăn, công nhân cầu phà, công binh hành quân dã ngoại, vận động viên bơi lội).

- Triệu chứng lâm sàng: tổn thương bắt đầu ở giữa kẽ ngón 3 - 4, (hay gặp nhất ở một số người có cấu tạo giải phẫu ngón 3 - 4 sát nhau) rồi dần dần lan sang kẽ ngón khác. Tổn thương ban đầu bọt trắng hơi bong vảy, nổi một số mụn nước, ngứa nhiều, gãi trợt da, có nền đỏ, có khi viêm nề, sưng tấy do nhiễm khuẩn thứ phát, khi đó bệnh nhân có thể sốt, hạch bẹn sưng. Nấm có thể lan lên mu bàn chân, xuống mặt dưới bàn chân, đôi khi có mụn nước sâu dạng tổ đĩa ở lòng bàn chân (dị ứng thứ phát).

Trường hợp do loài nấm *Trichophyton* thì tổn thương thường đỏ, rách da ở gót chân, rìa bàn chân, các kẽ chân, và có khi có mụn nước sâu hoặc có tổn thương ở móng. Cần chú ý chẩn đoán phân biệt với các bệnh da khác: á sừng bàn chân, tổ đĩa thể khô, eczema tiếp xúc...

* Điều trị:

Nguyên tắc: phát hiện sớm, điều trị kịp thời để tránh lây lan trong đơn vị rồi mới điều trị.

Điều trị phải bôi đúng phác đồ, đủ thời gian, liên tục.

Điều trị nấm da 3 - 4 tuần, nấm móng 3 - 6 tháng.

Tránh cạo da trước khi bôi thuốc, nếu không dẫn đến dị ứng và nhiễm khuẩn phụ.

Khi nấm lây truyền trong tập thể thì phải điều trị hàng loạt, điều trị đột kích.

Bôi thuốc đúng nồng độ thích hợp.

Kết hợp biện pháp vệ sinh phòng bệnh, giặt luộc quần áo phơi nắng, lộn trái khi phơi.

Tránh bôi các thuốc hại da như acid, pin đèn, kiến khoang, tránh thói quen mặc quần áo lót chặt, và không nên dùng đồ sợi nhân tạo.

Bôi cồn BSI 2%, ASA dd castellani, nếu cần uống Griseofulvin 1g/ngày x 20 - 30 ngày, hoặc uống Nizoral hay Sporal.

3.5. Nấm lang ben: (*Pityriasis versicolor*, *Malassezia furfure*)

- Căn nguyên: bệnh do nấm men *Pityrosporum ovale* gây nên.

- Thường gặp ở người trẻ, thanh thiếu niên. Tổn thương thường bị ở 1/2 người phía trên như ở cổ, vai, ngực, lưng, cánh tay, có khi lan xuống đùi. Tổn thương ban đầu là các chấm, vết hình tròn đường kính 1 - 2 mm trông giống như bèo tấm, ăn khớp với lỗ chân lông, thường có màu trắng, hồng (nhất là khi đi nắng khi ra mồ hôi thì màu thường đậm hơn, đôi khi có màu nâu. Các thương tổn liên kết với nhau tạo thành các đám có hình vằn vè, hình bản đồ, giới hạn rõ, khi cạo bong ít vảy cám (dấu hiệu vỏ bào).

- Triệu chứng cơ năng: ngứa, nhất là khi nóng ra mồ hôi hay đi nắng về, ngứa râm ran.

- Tiến triển: hay tái phát do bào tử còn sót lại trong nang lông, ít lây lan.

- Cận lâm sàng: để chẩn đoán xác định cần cạo vảy da xét nghiệm tìm đoạn sợi nấm hay tế bào nấm men.

- Chẩn đoán phân biệt: cần chẩn đoán phân biệt nấm lang ben với các bệnh da khác như: bạch biến, á sừng liên cầu dạng vảy phấn, vảy phấn hồng Gibert hay erythrasma

- Điều trị:

Nguyên tắc: phát hiện sớm, điều trị kịp thời để tránh lây lan trong đơn vị rồi mới điều trị.

Điều trị phải bôi đúng phác đồ, đủ thời gian, liên tục.

Điều trị nấm da 3 - 4 tuần, nấm móng 3 - 6 tháng.

Tránh cạo da trước khi bôi thuốc, nếu không dẫn đến dị ứng và nhiễm khuẩn phụ.

Khi nấm lây truyền trong tập thể thì phải điều trị hàng loạt, điều trị đột kích.

Bôi thuốc đúng nồng độ thích hợp.

Kết hợp biện pháp vệ sinh phòng bệnh, giặt lược quần áo phơi nắng, lộn trái khi phơi.

Tránh bôi các thuốc hại da như acid, pin đèn, kiến khoang, tránh thói quen mặc quần áo lót chặt, và không nên dùng đồ sợi nhân tạo.

3.6. Nấm móng (*Onychomycosis*)

- Căn nguyên: thường do các loài *Trichophyton* hoặc *Microsporum* gây nên.

- Vị trí: thường xuất hiện ở móng tay và móng chân.

- Triệu chứng lâm sàng: bị một móng sau lan dần ra các móng khác (hàng tháng).

Thường bị bắt đầu ở bờ tự do của móng hoặc ở gốc móng ra, khi có đám nấm ở mu bàn tay lan xuống. Tổn thương ban đầu thường có điểm trắng, móng mất độ bóng, điểm trắng đục hoặc hơi vàng to dần, móng trắng mụn hoặc màu vàng mụn ra như ruột sậy. Móng dần dần bị ăn vẹt, xù xì biến dạng, đôi khi tách khỏi nền móng.

- Chẩn đoán cận lâm sàng: cần cạo vảy móng đem soi tìm sợi nấm hay bào tử đốt.

- Chẩn đoán phân biệt: cần phân biệt với bệnh vẩy nến móng, các móng cùng bị một lúc và trên da cũng có tổn thương, vẩy nến móng xét nghiệm nấm âm tính. Các bệnh móng khác: viêm quanh móng do vi khuẩn, hoặc bệnh móng do nấm men *Candida* (bệnh này thường gây viêm ở quanh chân móng, đôi khi có dịch mủ).

- Điều trị bảo tồn: khi tổn thương mới ít móng, vẹt ít (1/3 móng) thì tiến hành như sau: Ngâm móng vào nước ấm 40 - 50 °C, cạo gọt phần mụn đến khi đau rớm máu thì thôi sau đó chấm cồn iốt 10 %, mỡ arievich, hoặc bôi kem Nizoral kết hợp với uống thuốc chống nấm như gricin, sporal.

Khi toàn bộ móng nhiễm nấm thì bóc móng bằng phẫu thuật (nhẹ gọn nhưng đau, chảy máu, tai biến do phẫu thuật có thể xảy ra, sót sợi nấm lại tái phát) đắp dung dịch ureplast trước 3 ngày rồi bóc không đau, không chảy máu, kết hợp bôi thuốc tại chỗ và uống thuốc chống nấm.

NẤM CANDIDA

Những loài *Candida sp* thường tạp sinh. Nhưng trong điều kiện thuận lợi thì gây bệnh (gây bệnh cơ hội). *C. albicans* là một loại nấm men sinh sản bằng đơn bào nảy chồi. Ở bên cạnh đó có thể có sợi nấm giả gồm các tế bào dài dính vào nhau bởi một điểm nhỏ và dễ gãy. Tất cả các bệnh do nấm *Candida sp* gây ra thì gọi là bệnh Candidose.

6.1. HÌNH THỂ: *Candida albicans* khi xét nghiệm

Soi tươi hoặc nhuộm (theo phương pháp nhuộm gram hay nhuộm PAS) thấy tế bào tròn đơn lẻ kích thước 2 - 4 μ. Trong đó thành tế bào mỏng. Bên cạnh có một số tế bào nảy chồi. Cạnh đó có tế bào dài, ngắn, gắn vào nhau bằng điểm yếu dễ gãy.

Ở da có thể tìm thấy tế bào nảy chồi ở lớp: sừng, gai, trung bì.

* **Chú ý:** soi tươi hay ở trong tổ chức nấm khi chẩn đoán phải:

Thấy tế bào nấm men mọc chồi hình con lật đật, sợi "miến giả".

Số lượng phải nhiều so với tạp khuẩn khác.

Nếu bệnh phẩm lấy ở tổ chức kín (như túi mủ, màng não, khoang bụng, nước tiểu) mà thấy hình chồi nảy mầm- sợi "miến" coi là dương tính.

Trên da nếu thường thấy nhiều tế bào nấm nảy chồi và sợi "miến giả" cũng được coi là dương tính. Vì *Candida albicans* thường không thấy sống tạp sinh trên da lành.

6.2. CÁC YẾU TỐ THUẬN LỢI ĐỂ NHIỄM NẤM *CANDIDA SP*

6.2.1. Yếu tố bên trong

Bệnh nhiễm trùng cấp tính hay mãn tính.

Bệnh chuyên hoá: tiểu đường, mập phì.

Thiếu các sinh tố B (B2, B6, PP và C).

Sử dụng các kháng sinh có phổ rộng kéo dài.

Sử dụng cocticoit kéo dài.

Sử dụng các thuốc kháng tế bào (điều trị ung thư).

Bệnh đái đường, bong, ung thư, nhiễm HIV/AIDS, thai nghén.

Sau phẫu thuật thay van tim.

Bệnh nhân suy mòn, suy kiệt .

Viêm sau lậu.

Yếu tố bên ngoài

Người già, răng rụng hết.

Loét do bỏng ở bệnh nhân bỏng.

Người hay tiếp xúc với nguồn nước, hoa trái, thực phẩm, công nhân sản xuất bia, thợ giặt...

6.3. BỆNH HỌC:

6.3.1. Nấm *Candida sp* ở niêm mạc miệng lưỡi (hay còn gọi là tưa)

Thường gặp ở trẻ em, người già yếu hay người bị các bệnh khác làm suy nhược cơ thể, hoặc dùng kháng sinh, cocticoit dài ngày.

Triệu chứng khi bị nấm niêm mạc miệng đỏ, trên hàm ếch có thể có ít vết trợt nông tập hợp lại thành đám trông như sữa đọng lại, lấy ra dễ dàng. Hay khu trú vào lưỡi, vào mặt trong má, có khi lan xuống cả họng, thực quản, có khi kèm điêm loét, hoại tử.

Ở những người già yếu, trẻ em suy dinh dưỡng, có thể phối hợp với tụ cầu, liên cầu làm cho niêm mạc sần sùi lên.

6.3.2. Nứt mép do *Candida sp*:

Mép đỏ, nứt và loét trợt, hay kèm theo tưa trong miệng và có thể lan ra cả mặt. Thường hay phối hợp với tụ cầu gây viêm môi.

6.3.3. Nấm *Candida sp* trong các kẽ:

Thường gặp ở các kẽ lớn như bẹn, nách, dưới vú, khoeo, khuỷu và ngón tay, kẽ ngón chân. Thương tổn là những vết đỏ, ranh giới rõ, hơi gồ cao, có vảy, có khi có mụn nước hoặc mụn mủ. Bề mặt thương tổn đỏ và ướt. Bờ không đều, nhám nhỏ, xung quanh có một viền vảy mỏng dễ bong. Tổn thương thường khu trú vào các kẽ. Đáy của kẽ thường thành vết nứt chảy nước, ở kẽ chân do đi giày dép bị ẩm ướt nhiều, cho nên tình trạng bọt da tăng lên thành từng mảng, ở dưới da trợt đỏ tươi, dễ bị nhiễm trùng phụ làm cho tổn thương có mủ, vì vậy tìm nấm rất khó. Tổn thương còn lan lên cả mặt mu của các ngón.

6.3.4. Nấm *Candida sp* ở da đầu:

Ít gặp. Trên da đầu cả những vùng có tóc thấy những đám viêm chân tóc có mủ. Trong mủ ấy vừa tìm thấy cả tụ cầu và cả nấm men. Tóc bị rụng và không mọc lại. sợi tóc không bị tổn thương, tìm không thấy sợi nấm cũng như bào tử nấm.

6.3.5. Viêm móng do *Candida sp*:

Thương tổn bắt đầu thường là viêm quanh móng, có khi có mủ có khi không. Về sau móng dày lên có đường nứt, đôi khi lại thành nâu, nhưng không mất vẻ bóng và không gãy. Bên dưới móng không có vảy vụn như trong nấm móng khác. Cũng có khi móng dày trở nên đục và dưới móng cũng có những mảng vảy làm cho khó chẩn đoán phân biệt, đôi khi có dịch mủ ở gốc móng.

6.3.6. Nấm *Candida sp* âm hộ, âm đạo:

Triệu chứng chủ yếu là ngứa. Da âm hộ đỏ và nứt. Trong kẽ mép có bọt da trên phủ một chất như kem màu trắng. Bên dưới là tổn thương đỏ tươi hoặc đỏ sẫm, bờ không đều, nhám nhờ, xung quanh có viền vảy da. Âm đạo khi nhiễm nấm thì có những nốt trắng như tưa, dính vào thành âm đạo có khi không thấy rõ vì có bài tiết nhiều chất nhầy, lẫn mủ. Đối với phụ nữ có thai, cảm giác ngứa tăng lên làm rát như phải bỏng, khí hư ra nhiều.

Tổn thương có thể lan ra cả bên, nhất là ở những người bị bệnh đái đường. Bệnh rất dai dẳng, có khi hết triệu chứng lâm sàng nhưng nấm vẫn tồn tại trong âm đạo và trong điều kiện thuận lợi nào đấy, lại phát triển lên. Các triệu chứng lâm sàng thường không phụ thuộc vào số lượng nấm tìm thấy trong âm đạo.

6.3.7. Viêm qui đầu do *Candida sp*:

Hay gặp ở người có vợ bị viêm âm đạo do nấm men.

Tổn thương bắt đầu bằng mụn nước, mụn mủ, khi vỡ để lại các vết trợt tròn, ban đỏ rải rác hoặc liên kết thành đám màu đỏ tươi, có viền biểu bì, có chất bọt trắng, có khi có vảy khô, thường ngứa.

6.4. ĐIỀU TRỊ BỆNH NẤM *CANDIDA SP*: Sử dụng kháng sinh chống nấm:

- Nystatin (Mycostatin): có tác dụng kìm hãm hoặc diệt nấm. Chỉ định điều trị nấm ở niêm mạc, *Candida albicans* ở phổi, thực quản, ruột, dùng phối hợp với kháng sinh có hoạt phổ rộng trong thời gian khá dài.

- Amphotericin B, Nizoral, Ketoconazole: tác dụng kìm hãm nấm. Điều trị các bệnh nấm ở da và niêm mạc (*Candida*).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. PGS. TS. Huỳnh Minh Tuấn, 2021; Vi sinh đại cương y học; Nhà xuất bản y học
2. Đại học Y Dược TP. HCM. Khoa Y - Bộ môn vi sinh. (2014); Vi khuẩn học
3. Bộ y tế - Bệnh viện Chợ Rẫy. (2006); Quy trình kiểm soát nhiễm khuẩn. NXB y học
4. KTXN vi sinh y học; nhà xuất bản y học 2017
5. PGS. TS Trần Xuân Mai, 2015, Giáo trình ký sinh trùng học. Nhà xuất bản y học
6. PGS. TS Trần Thị Hồng, 2019: Sách ký sinh trùng học. Nhà xuất bản y học
7. Trần Xuân Mai, Ký sinh trùng y học, Nhà xuất bản y học, 2013
8. Nguyễn Đình Nga, Ký sinh trùng, Nhà xuất bản giáo dục, 2012
9. Trần Văn Hưng, Vi sinh y học, Nhà xuất bản giáo dục, 2010
10. Lê Hồng Hình, Vi sinh y học, Nhà xuất bản giáo dục, 2008
11. Lê Huy Chính, *Vi sinh vật y học*, Nhà xuất bản y học, 2007.
12. Phạm Văn Thân, Ký sinh trùng, Nhà xuất bản giáo dục, 2007