

PHẦN II

CÁC VI KHUẨN GÂY BỆNH THƯỜNG GẶP

CÁC CẦU KHUẨN GÂY BỆNH

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được một số tính chất vi khuẩn học của một số cầu khuẩn gây bệnh.
2. Nêu được khả năng gây bệnh của các cầu khuẩn này.
3. Trình bày được một số phương pháp chẩn đoán vi khuẩn học đối với các cầu khuẩn gây bệnh.

Cầu khuẩn gây bệnh bao gồm Tụ cầu, Liên cầu, Phế cầu và *Neisseria*. Đó là những vi khuẩn hình cầu và được gọi chung là cầu khuẩn sinh mũ. Trừ *Neisseria*, các cầu khuẩn sinh mũ đều Gram dương.

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 tự nhiên 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 thuôn, đường kính 0,8-1µm, ở canh thang thường họp thành từng cụm như chùm nho, hình thức tập hợp 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 37°C nhưng tạo sắc tố tốt ở 20°C. 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 phage, người ta chia tụ cầu thành typ phage. Những bộ phage cho phép xếp loại phần lớn các chủng tụ cầu thành 4 nhóm phage 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 băng băng dày, băng 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 (gốc 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 chóc 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, bẩn, 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 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. Phẩm vật T

Bản chất protein, không liên quan đến độc lực, thu được bằng cách thủy phân để phá hủy protein M. Phẩm 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 làm 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 bành trướng sâu 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 đỏ :

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 điểm 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. PHẾ 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 tỉ lệ cao 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 phế 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 phế viêm cần mặc ấm về mùa đông, lúc có sự thay đổi đột ngột nhiệt độ.

4.2. Điều trị

Cần điều trị sớm. Phế 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 x 0,6 μ 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 chocolate, Thayer - Martin ủ ở 37°C ở khí trường 5 -10% CO₂. 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 thạch chocolate, ủ ở 37°C ở bình ủ có 5-10% CO₂. 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 đôi 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 nấm mô cầu, lậu cầu là cầu khuẩn Gram âm hình hạt cà phê, kích thước $0,8 \times 0,6 \mu\text{m}$, 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 chocolate, thạch Thayer-Martin. Vi khuẩn phát triển tốt trong điều kiện hiếu khí ở pH 7,2-7,6, nhiệt độ 35-36°C và khí trường có 5-10% CO_2 . 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 58°C 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.

3.2. 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.

HỌ VI KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT (Enterobacteriaceae)

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được đại cương về họ vi khuẩn đường ruột.
2. Trình bày được các đặc điểm sinh vật học và khả năng gây bệnh của các vi khuẩn *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella* và *Proteus*.
3. Nêu được phương pháp chẩn đoán vi sinh vật, nguyên tắc phòng và điều trị bệnh đối với *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella* và *Proteus*.

I. ĐẠI CƯƠNG VỀ HỌ VI KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT

1. Nơi cư trú

Các vi khuẩn đường ruột thường sống ở ống tiêu hóa của người và động vật, có thể gây bệnh hoặc không gây bệnh. Ngoài ra chúng có thể sống ở ngoại cảnh (đất, nước) và trong thức ăn.

2. Hình thể

Các vi khuẩn thuộc họ Enterobacteriaceae là những trực khuẩn gram âm không sinh nha bào. Một số giống vi khuẩn thường không di động (*Klebsiella*, *Shigella*), một số vi khuẩn khác di động nhờ có lông ở xung quanh thân tế bào. Một số giống có vỏ nhìn thấy được nhờ kính hiển vi thường như *Klebsiella*.

3. Nuôi cấy

Các vi khuẩn đường ruột hiếu khí kỵ khí tùy tiện, phát triển được trên các môi trường nuôi cấy thông thường.

Trên các môi trường đặc, các khuẩn lạc của các vi khuẩn đường ruột thường nhẵn, bóng (dạng S). Tính chất này có thể biến đổi sau nhiều lần nuôi cấy liên tiếp thành các khuẩn lạc có bề mặt khô và xù xì (dạng R).

Các khuẩn lạc của các vi khuẩn có vỏ như *Klebsiella* là khuẩn lạc nhầy, lớn hơn khuẩn lạc dạng S và có xu hướng hòa lẫn vào nhau.

Nghiên cứu các tính chất sinh vật hóa học giúp cho việc định loại vi khuẩn.

4. Tính chất sinh vật hóa học

Các vi khuẩn thuộc họ Enterobacteriaceae lên men glucose, có sinh hơi hoặc không sinh hơi, oxidase âm tính, catalase dương tính, khử nitrate thành nitrite. Lên men hoặc không lên men một số đường (ví dụ lactose). Có hay không có một số enzyme như urease, tryptophanase. Khả năng sinh ra H_2S khi dị hóa protein, axit amin hoặc các dẫn chất có lưu huỳnh...

5. Cấu trúc kháng nguyên

Ở các vi khuẩn đường ruột người ta có thể phân biệt:

Các kháng nguyên thân hoặc kháng nguyên O

Các kháng nguyên lông hoặc kháng nguyên H

Các kháng nguyên bề mặt (vỏ hoặc màng bọc) được gọi là kháng nguyên K.

Việc nghiên cứu các kháng nguyên khác nhau này cho phép phân chia các vi khuẩn thuộc cùng một loài hoặc một giống ra các type huyết thanh.

5.1 Kháng nguyên O

Là kháng nguyên nằm trong vách tế bào vi khuẩn, bản chất là lipopolysaccharide (LPS) bao gồm:

Thành phần protein làm cho phức hợp có tính chất kháng nguyên.

Thành phần polysaccharide quyết định tính đặc hiệu của kháng nguyên.

Thành phần lipid A chịu trách nhiệm về tính độc.

Kháng nguyên O (LPS) là nội độc tố, khi tiêm cho động vật, nó gây ra các phản ứng giảm bạch cầu, sốt và nhiễm độc. Các phản ứng này đều thấy ở bệnh nhân mắc bệnh thương hàn và sốc nội độc tố.

Cơ thể người hoặc động vật đáp ứng lại với kháng nguyên O bằng kháng thể O. Kháng nguyên O khi gặp kháng thể tương ứng sẽ xảy ra phản ứng ngưng kết gọi là hiện tượng ngưng kết O: thân vi khuẩn ngưng kết với nhau dưới dạng những hạt nhỏ, lắng khó tan.

5.2. Kháng nguyên H

Là kháng nguyên của lông chỉ có ở những vi khuẩn di động và có bản chất là protein giống như myosin của cơ. Kháng nguyên H kích thích cơ thể hình thành kháng thể H và khi gặp nhau sẽ xảy ra hiện tượng ngưng kết H, trong đó các vi khuẩn ngưng kết lại với nhau do các lông kết dính lại tạo nên các hạt ngưng kết rất dễ tan khi lắc.

Các vi khuẩn di động khi cho tiếp xúc với các kháng thể H tương ứng thì chúng bị bất động.

5.3. Kháng nguyên bề mặt

Là kháng nguyên bao quanh thân của vi khuẩn hoặc dưới dạng một cái vỏ nhìn thấy được rõ ràng ở kính hiển vi thường (ví dụ kháng nguyên K của *Klebsiella*) hoặc là dưới dạng một màng bọc không nhìn thấy được ở kính hiển vi thường (ví dụ kháng nguyên Vi của *Salmonella typhi*)

6. Phân loại

Có nhiều cách phân loại họ Enterobacteriaceae. Theo cách phân loại của Bergey's Manual (1984) chia Enterobacteriaceae làm 13 giống chính như sau:

Các giống :	I. <i>Escherichia</i>	II. <i>Shigella</i>
	III. <i>Edwardsiella</i>	IV. <i>Citrobacter</i>
	V. <i>Salmonella</i>	VI. <i>Klebsiella</i>
	VII. <i>Enterobacter</i>	VIII. <i>Serratia</i>
	IX. <i>Proteus</i>	X. <i>Providencia</i>
	XI. <i>Morganella</i>	XII. <i>Yersinia</i>
	XIII. <i>Erwinia</i>	

Trong các giống kể trên thì các giống vi khuẩn có ý nghĩa y học nhất là : *Escherichia*; *Shigella*; *Salmonella*; *Klebsiella*; *Enterobacter*; *Proteus*; *Yersinia*; còn các giống khác ít ý nghĩa

II. 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 tả 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 37°C, 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, đỏ 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* 01 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
O ₈₆ : B ₇	O ₁₂₅ : B ₁₅	O ₁₂₈ : B ₁₂

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 cần 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.

III. SHIGELLA

Shigella là tác nhân gây ra bệnh lỵ 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 nhả 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 lỵ 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 lỵ 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* 01 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. Ruột 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 tễ 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.

IV. 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 ngoại 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 khởi 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 37°C, sau 24 đến 48 giờ nếu vi khuẩn mọc, cần phải kiểm tra hình thể, tính chất bắt 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 tìm 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.

V. KLEBSIELLA PNEUMONIAE

Loài *Klebsiella* có nhiều type có khả năng gây bệnh cho người như:

- *Klebsiella pneumoniae*: Thường gây ra các bội nhiễm ở đường hô hấp.
- *Klebsiella rhinoscleromatis*: Gây bệnh xơ cứng mũi.
- *Klebsiella ozenae*: Gây bệnh trĩ mũi

Klebsiella pneumoniae hay còn gọi là phế trực khuẩn Friedlander là loại vi khuẩn rất phổ biến trong thiên nhiên (nước, đất), nó ký sinh ở đường hô hấp trên của người, là tác nhân “gây bệnh cơ hội”.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Trong bệnh phẩm *K. pneumoniae* có hình trực khuẩn ngắn, gram âm, bắt màu đậm ở hai cực, vi khuẩn này có nhiều hình thể, có khi như cầu khuẩn, có khi lại hình dài, có vỏ, không di động, không sinh nha bào.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Vi khuẩn dễ mọc trên môi trường nuôi cấy thông thường. Trên thạch dinh dưỡng hay thạch máu, khuẩn lạc lầy nhầy, màu xám. Trong canh thang, vi khuẩn mọc nhanh và đục đều, ở đáy ống có lắng cặn.

1.3. Tính chất sinh vật hóa học

Lên men nhiều loại đường sinh acid và hơi như: Glucose, lactose, manit. Phản ứng indol âm tính, phản ứng đỏ metyl âm tính, phản ứng VP dương tính, phản ứng citrat dương tính, urease dương tính, H₂S âm tính.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

Kháng nguyên thân O: Có 5 type

Kháng nguyên vỏ K: Bản chất là polysaccharide, mang tính chất đặc hiệu type, có 72 type, trong đó type 1 và type 2 hay gặp nhất trong nhiễm khuẩn đường hô hấp.

2. Khả năng gây bệnh cho người

Klebsiella pneumoniae là loại vi khuẩn gây bệnh có điều kiện gọi là “gây bệnh cơ hội”. Những “nhiễm trùng cơ hội” xảy ra chủ yếu ở môi trường bệnh viện và trên những bệnh nhân bị suy kiệt, suy giảm miễn dịch. Những điều kiện để các “nhiễm trùng cơ hội” xuất hiện là:

- Ngày càng có nhiều loại kháng sinh phổ rộng, việc sử dụng kháng sinh rộng rãi và thiếu thận trọng làm mất thể quân bình của vi khuẩn chí bình thường, đồng thời làm cho vi khuẩn được chọn lọc bởi kháng sinh và tạo nên sức đề kháng đối với kháng sinh.

- Các thủ thuật như nội soi, thông tim... được phát triển và áp dụng ngày càng nhiều trong các bệnh viện. Khi áp dụng các thủ thuật này có thể đưa vi khuẩn vào cơ thể qua ống thông...

- Những bệnh nhân mà sức đề kháng giảm sút nghiêm trọng do mắc các bệnh làm suy giảm miễn dịch (ví dụ: K máu, suy tủy...)

Klebsiella pneumoniae có thể gây ra :

Nhiễm trùng đường hô hấp dưới như viêm phổi, viêm phế quản phổi thứ phát sau cúm, sau sởi, sau ho gà hoặc ở các bệnh nhân đang hồi sức hô hấp (đang dùng máy hô hấp nhân tạo).

Nhiễm trùng máu : Thường gặp ở những bệnh nhân bị suy kiệt như xơ gan, ung thư máu, suy tủy...

Ngoài ra còn có thể gây nhiễm trùng đường tiết niệu, đường mật hoặc đường sinh dục, viêm màng não, viêm tai, viêm xoang và viêm nội tâm mạc.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

Chủ yếu dựa vào chẩn đoán trực tiếp, phân lập vi khuẩn từ các bệnh phẩm đàm, máu v.v... tùy theo thể bệnh. Nuôi cấy lên các môi trường thích hợp để phân lập và xác định vi khuẩn dựa vào hình thể, tính chất nuôi cấy đặc biệt (khuẩn lạc nhầy, dính), tính chất sinh vật hóa học, khả năng gây bệnh thực nghiệm. Xác định type bằng phản ứng ngưng kết hoặc phản ứng phình vỏ với kháng huyết thanh đặc hiệu type.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1. Phòng bệnh

Chưa có vaccine phòng bệnh đặc hiệu. Chủ yếu là tránh những điều kiện thuận lợi cho nhiễm trùng cơ hội xuất hiện bằng cách nâng cao sức đề kháng của người bệnh và dự phòng tốt các nhiễm trùng bệnh viện.

4.2. Chữa bệnh

Dựa vào kết quả của kháng sinh đồ để chọn kháng sinh công hiệu. *Klebsiella pneumoniae* thường có sức đề kháng cao với kháng sinh.

VI. PROTEUS

Giống *Proteus* ký sinh ở ruột và các hốc tự nhiên của người (ví dụ : ở ống tai ngoài). Chúng là loại vi khuẩn “gây bệnh cơ hội”

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Trực khuẩn gram âm, rất di động. Vi khuẩn có nhiều hình thể thay đổi trên các môi trường khác nhau, từ dạng trực khuẩn đến dạng hình sợi dài.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Vi khuẩn mọc dễ dàng trên các môi trường nuôi cấy thông thường. Trên môi trường thạch dinh dưỡng, khuẩn lạc có một trung tâm lan dần ra, từng đợt, từng đợt, mỗi đợt là một gợn sóng và có mùi thối đặc biệt.

Trên môi trường có natri deoxycholate: *Proteus* mọc thành khuẩn lạc tròn, riêng biệt không gợn sóng, có một điểm đen ở trung tâm, xung quanh màu trắng nhạt.

1.3. Tính chất sinh vật hóa học

Không lên men lactose. Đa số *Proteus* : H₂S dương tính và urease dương tính. Dựa vào tính chất sinh vật hóa học người ta phân loại giống *Proteus* thành các loài: *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus myxofaciens*, *Proteus penneri*.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

Cấu trúc kháng nguyên của *Proteus* rất phức tạp và không được vận dụng vào công tác thực tế hàng ngày. Người ta thấy có một mối tương quan đặc biệt giữa kháng nguyên O của một số chủng *Proteus* (được gọi là OX₂ ; OX₁₉; OX_K) và *Rickettsia*. Vì vậy, người ta dùng các chủng này để làm kháng nguyên trong chẩn đoán huyết thanh bệnh do *Rickettsia* (phản ứng Weil - Felix).

2. Khả năng gây bệnh

Proteus là một loại vi khuẩn "gây bệnh cơ hội". Chúng có thể gây ra : -
Viêm tai giữa có mủ

- Viêm màng não thứ phát sau viêm tai giữa ở trẻ còn bú.
- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
- Nhiễm khuẩn huyết ...

3. Chẩn đoán vi sinh vật

Phân lập vi khuẩn từ các bệnh phẩm như : mủ tai, nước tiểu, máu ... tùy theo thể bệnh lâm sàng. Đặc điểm của các tổn thương và mủ do *Proteus* gây ra có mùi thối như trong hoại thư do vi khuẩn kị khí gây nên. Nuôi cấy trên các môi trường thông thường. Xác định vi khuẩn dựa vào hình thái khuẩn lạc gọn sóng, mùi thối đặc biệt trên đĩa môi trường và trực khuẩn Gram âm urease dương tính và một số tính chất sinh vật hóa học khác.

Muốn phân lập thành khuẩn lạc riêng rẽ thì nuôi cấy trên môi trường có Natri desoxycholat, *Proteus* sẽ mọc thành khuẩn lạc riêng biệt có chấm đen ở giữa sau 48 giờ.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1. Phòng bệnh

Nâng cao thể trạng người bệnh, khi áp dụng các thủ thuật thăm khám phải tuyệt đối vô trùng dự phòng tốt các nhiễm trùng bệnh viện...

4.2. Chữa bệnh

Sử dụng kháng sinh dựa vào kết quả của kháng sinh đồ. Vi khuẩn này thường có sức đề kháng cao với kháng sinh.

VI KHUẨN DỊCH HẠCH VÀ LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được đặc tính sinh vật học của vi khuẩn dịch hạch và *Legionella pneumophila*
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của hai vi khuẩn này
3. Trình bày được phương pháp chẩn đoán sinh vật học, phương pháp phòng ngừa và điều trị

I. VI KHUẨN DỊCH HẠCH (*Yersinia pestis*)

Yersinia pestis thuộc giống *Yersinia*, thuộc họ vi khuẩn đường ruột (*Enterobacteriaceae*)

Trực khuẩn dịch hạch được A. Yersin phân lập năm 1894 trong một vụ dịch hạch ở Hồng Kông. Năm 1896, Lehmann và Neumann đặt tên cho vi khuẩn này là *Bacterium pestis*. Năm 1944, Van Loghen chuyển chúng sang giống *Yersinia* để ghi công của A. Yersin.

Vi khuẩn dịch hạch gây nên bệnh dịch hạch là bệnh của một số loài động vật (chủ yếu là các loài chuột), lây sang người qua bọ chét, có ổ bệnh thiên nhiên, dễ phát thành dịch lớn. Dịch hạch là bệnh tối nguy hiểm, được xếp vào nhóm 4 bệnh thuộc diện phải khai báo bắt buộc: dịch hạch, dịch tả, đậu mùa và sốt vàng.

Ở nước ta, bệnh dịch hạch được phát hiện lần đầu tiên năm 1898 ở Nha trang, sau đó bệnh phát triển mạnh ở miền Nam. Hiện nay vẫn còn một số ổ dịch hạch chủ yếu ở vùng Tây nguyên.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thái và tính chất bắt màu

Vi khuẩn dịch hạch là trực khuẩn ngắn, hình bầu dục nhỏ, kích thước 0,5 - 0,8 x 1-2 μ m, Gram âm, bắt màu đậm ở hai đầu, nhất là khi nhuộm Wayson hay xanh methylen. Trong bệnh phẩm vi khuẩn đứng riêng lẻ hoặc xếp đôi và có vỏ. Trong môi trường nuôi cấy ở 37°C thì có vỏ, nếu nuôi cấy ở 28°C thì không có vỏ. Không sinh nha bào, không di động.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Trực khuẩn dịch hạch dễ mọc trên các môi trường nuôi cấy thông thường, nhưng chậm. Hiếu kỵ khí tùy tiện, nhiệt độ thích hợp là 28°C.

- Trên canh thang *Yersinia pestis* lúc đầu làm đục đều nhẹ, dần dần sau 24 - 48 giờ vi khuẩn phát triển tạo một vầng mỏng trên bề mặt và lắng cặn dưới đáy, canh thang trở nên tương đối trong.

- Trên thạch thường: vi khuẩn mọc chậm tạo khuẩn lạc rất nhỏ (0,1mm) sau 24 giờ. Sau 48 - 72 giờ ở 28°C, đường kính mới đạt được 1- 1,5 mm, bờ trải mỏng ra, không đều, trung tâm lõm, hơi trong, màu xám nhạt.

1.3. Tính chất sinh vật hóa học

Vi khuẩn dịch hạch không di động. Oxydase âm tính, catalase dương tính. Lên men đường glucose không sinh hơi, manitol dương tính, ONPG dương tính, có enzyme Dnase, khử nitrat thành nitrit. Citrat simmon thay đổi tùy theo chủng, lactose âm tính, rhamnose âm tính, saccharose âm tính. Indol âm tính, Voges Proskauer âm tính, không tạo enzyme urease, không sinh H₂S, ornithin decarboxylase (ODC) âm tính, lysin decarboxylase (LDC) âm tính, arginin dihydrolase (ADH) âm tính. Vi khuẩn dịch hạch bị ly giải bởi phage đặc hiệu.

1.4. Sức đề kháng

Vi khuẩn bị tiêu diệt ở 55°C/30 phút hoặc ở 100°C/1 phút. Trong điều kiện khô hanh hoặc phơi nắng vài giờ vi khuẩn có thể chết. Trong các tổ chức, trong xác chuột, ở đất ẩm, trong nước đá vi khuẩn có thể tồn tại từ vài chục ngày đến vài tháng.

1.5. Kháng nguyên và các yếu tố gây bệnh

- Kháng nguyên vỏ: Còn gọi là kháng nguyên F₁ (Fraction 1), có trong điều kiện nuôi cấy vi khuẩn ở 37°C hoặc ở trong bệnh phẩm của cơ thể đang bị bệnh. Bản chất là protein. Kháng nguyên vỏ giúp cho vi khuẩn chống lại hiện tượng thực bào.

- Kháng nguyên V và W: Là một phức hợp gồm protein V và lipoprotein W. Các kháng nguyên này liên quan đến khả năng chống lại hiện tượng thực bào.

- Kháng nguyên thân: là kháng nguyên chung với các vi khuẩn họ đường ruột.

- Độc tố: vi khuẩn dịch hạch có 2 loại độc tố :

+ Nội độc tố: bản chất là Lipopolysaccharide gắn liền với vách tế bào vi khuẩn, gây ra các triệu chứng sốt trong bệnh dịch hạch.

+ Độc tố chuột (murine toxin) bản chất là protein như một ngoại độc tố, có tác động làm tan hồng cầu, có hoạt tính trên hệ thống mạch máu gây ra ứ máu và gây sốc.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

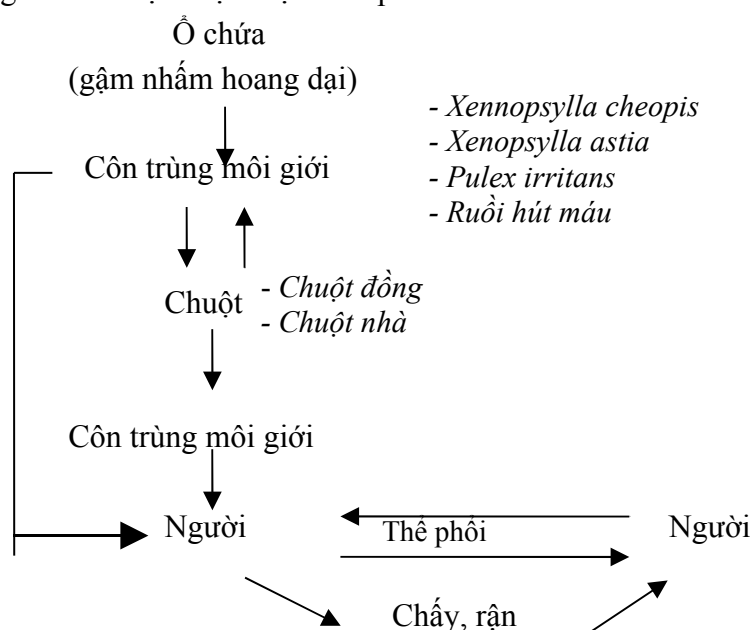
Bệnh dịch hạch là bệnh của loài gặm nhấm hoang dại, trong đó loài chuột *Rattus* với 2 chủng: chuột đồng và chuột nhà có vai trò quan trọng nhất. Người chỉ là vật chủ ngẫu nhiên mắc phải do bị bọ chét nhiễm khuẩn đốt.

- Ổ chứa: Các loài gặm nhấm hoang dại

- Côn trùng môi giới: Chủ yếu là các loại bọ chét *Xenopsylla cheopis*, ngoài ra có thể gặp *Xenopsylla astia* và các côn trùng hút máu như *Pulex irritans* ...

- Đối tượng cảm thụ: Động vật gặm nhấm hoang dại và có thể lây sang người.

Đường truyền bệnh: Đầu tiên dịch xảy ra ở các loài gặm nhấm hoang dại rồi truyền đến chuột đồng, chuột nhà, sau đó truyền sang người là con đường hay gặp nhất hoặc người tới ổ bệnh hoang dại cũng có thể bị bọ chét nhiễm khuẩn đốt và mắc bệnh. Bệnh dịch hạch có thể truyền từ người bệnh sang người lành do chấy rận hoặc có thể truyền bệnh trực tiếp từ người sang người nếu người mắc bệnh dịch hạch thể phổi.



Hình 1: Sơ đồ dây chuyền dịch tễ

2.2. Gây bệnh cho người

Vi khuẩn dịch hạch sau khi vào cơ thể sẽ vào hệ thống bạch huyết và nhân lên trong hạch, sau đó vào máu, rồi cư trú ở gan, lách, thận và các hạch sâu.

Thời gian ủ bệnh từ 3- 6 ngày, đôi khi ngắn hơn, tùy thuộc vào sức đề kháng của cơ thể và độc lực của vi khuẩn.

Bệnh dịch hạch có 3 thể lâm sàng:

- Thể hạch: Sau khi bị bộ chết nhiễm khuẩn đốt, tại nơi đốt nổi mụn nước, đôi khi đen ở giữa. Vi khuẩn xâm nhập vào hạch bạch huyết gần vết đốt nhất làm cho hạch sưng to, rắn, dính chặt không di động và rất đau. Bệnh nhân sốt cao, mệt và chóng mặt, triệu chứng nhiễm độc nặng. Nếu không được điều trị kịp thời, bệnh nhân sẽ tử vong vào ngày thứ 5 hoặc thứ 6 của bệnh vì nhiễm khuẩn huyết. Thể hạch là thể lâm sàng thường gặp nhất.

- Thể phổi: Có thể nguyên phát do lây trực tiếp qua thể phổi của người bệnh hoặc là thứ phát sau thể hạch. Bệnh khởi phát đột ngột, sốt cao, ho, đau lồng ngực, đàm có máu. Bệnh tiến triển nhanh và rất nặng, tử vong sau 2 - 3 ngày nếu không được điều trị kịp thời. Thể phổi rất dễ lây lan.

- Thể nhiễm khuẩn huyết: Có thể là tiên phát, nhưng thường do biến chứng của thể hạch và thể phổi nguyên phát, gây thương tổn có mủ ở da, mẩn xuất huyết và huyết niệu, sốt cao, cấy máu dương tính. Tử vong sau 2 - 3 ngày.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Chẩn đoán trực tiếp : Bệnh phẩm là dịch chọc hạch trong thể hạch, máu trong thể nhiễm khuẩn huyết, đàm trong thể phổi.

Từ bệnh phẩm làm tiêu bản nhuộm gram (đối với thể hạch) hoặc xanh methylen hoặc Wayson. Phương pháp nhuộm trực tiếp có giá trị kết hợp với triệu chứng lâm sàng để có hướng điều trị kịp thời.

Mặt khác cần nuôi cấy bệnh phẩm vào các môi trường thích hợp như canh thang, nước pepton, thạch máu, thạch thường ..., ủ ở 28°C . Sau đó xác định các tính chất sinh vật hóa học, định typ phage và tiêm truyền súc vật.

3.2. Chẩn đoán gián tiếp : Bệnh dịch hạch là bệnh nhiễm khuẩn cấp tính nên người ta không làm phản ứng huyết thanh để chẩn đoán bệnh. Người ta thường làm chẩn đoán huyết thanh để điều tra dịch tễ học, thường dùng phản ứng ngưng kết hồng cầu thụ động để phát hiện kháng thể kháng F₁.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

4.1.1 Phòng bệnh đặc hiệu : Hiện nay có hai loại vắc xin: vắc xin sống giảm độc và vắc xin chết. Vắc xin chết tiêm hai lần, gây miễn dịch được 6 tháng. Vắc xin sống giảm độc tiêm một lần, gây miễn dịch nhanh và thời gian miễn dịch kéo dài đến một năm. Chỉ tiêm vắc xin cho những người đang sống ở vùng dịch hoặc phải làm nhiệm vụ ở những vùng đó.

4.1.2. Phòng bệnh chung: Cắt đứt dây truyền dịch tế bằng cách: diệt chuột, diệt côn trùng môi giới, bệnh nhân phải khai báo và cách ly, phong tỏa khu vực có dịch. Khi có dịch xảy ra cần phải uống kháng sinh dự phòng cho người nhà bệnh nhân, nhân viên y tế tiếp xúc với thể phổi.

4.2. Điều trị

Vi khuẩn dịch hạch nhạy cảm với các kháng sinh như streptomycin, chloramphenicol, tetracyclin, nhưng phải điều trị sớm. Kháng sinh penicilin không có tác dụng.

II. LEGIONELLA PNEUMOPHILA

Năm 1977 Mac Dade đã phân lập được từ tổ chức phổi của một bệnh nhân chết vì viêm phổi một trực khuẩn Gram âm mới mà trước đó khoa học chưa biết. Năm 1978, trực khuẩn này được đặt tên là *Legionella pneumophila*.

Loài *Legionella pneumophila* thuộc giống *Legionella*, họ *Legionellaceae*. Chúng có khả năng gây bệnh đường hô hấp ở người.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Vi khuẩn đa hình thái, thường gặp dạng trực khuẩn Gram âm (bắt màu yếu), đôi khi gặp hình cầu trực khuẩn hoặc hình sợi. Kích thước thay đổi $0,3-0,9 \mu\text{m} \times 2-20 \mu\text{m}$. Hình thể thay đổi theo những điều kiện nuôi cấy và môi trường nuôi cấy khác nhau. Vi khuẩn di động, có một lông ở một đầu, không sinh nha bào, không có vỏ.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Vi khuẩn khó nuôi cấy, hiếu khí tuyệt đối, đòi hỏi môi trường giàu chất dinh dưỡng với một khoảng pH hẹp (chung quanh 6,5), đặt trong khí trường có 2,5 % CO_2 và ở nhiệt độ từ 35-37°C. Môi trường tốt nhất hiện nay để phân lập vi khuẩn *Legionella pneumophila* là môi trường BCYE (Buffered Charcoal Yeast Extract agar), đây là môi trường thạch có than hoạt và cao men (chứa L- cystein là yếu tố cơ bản cho sự phân lập *Legionella*). Ở môi trường này có các khuẩn lạc rất nhỏ, màu xanh xám dễ dàng quan sát ở kính lúp, xuất hiện vào ngày thứ 3 sau khi cấy.

Có thể nuôi cấy *Legionella pneumophila* ở các nuôi cấy tế bào phôi gà, phôi người, bạch cầu đơn nhân to của người, ở các tế bào HeLa, Hep-2...

Nuôi cấy ở phôi gà là phương pháp tốt nhất thích hợp với tất cả các *Legionella* thuộc các loài khác nhau.

1.3. Tính chất sinh vật hóa học

Oxydase dương tính yếu, catalase (+), làm lỏng gelatin, urease âm tính và không lên men các loại đường, có khả năng ly giải hippurat natri, thử nghiệm này dùng để chẩn đoán phân biệt với các *Legionella* khác, sinh ra enzyme β -lactamase.

1.4. Kháng nguyên

Kháng nguyên O đặc hiệu được chia thành nhiều nhóm huyết thanh khác nhau. Kháng nguyên H chung với các *Legionella* khác.

1.5. Sức đề kháng

Vi khuẩn dễ bị diệt bởi tác nhân lý hóa, nhưng lại sống lâu được trong nước. Vi khuẩn có ở trong nước tự nhiên (ao, hồ), nước chứa ở bể và tháp nước nhân tạo. Vi khuẩn có mặt trong hệ thống dẫn nước nóng lạnh, hệ thống máy điều hòa nhiệt độ, các ống nước, vòi nước...

2. Khả năng gây bệnh

Legionella pneumophila là nguyên nhân của bệnh lý viêm phổi cấp và sốt Pontiac. Vi khuẩn từ môi trường xung quanh vào người theo đường hô hấp do hít phải bụi hoặc hơi nước có nhiễm khuẩn.

Bệnh viêm phổi cấp do *Legionella* là một nhiễm trùng cấp tính đường hô hấp có viêm phổi nặng với sốt cao đột ngột, ho, đau ngực, ỉa chảy, li bì hoặc mê sảng... Nếu không được điều trị thì tỉ lệ tử vong từ 10 % - 20 %.

Sốt Pontiac được đặc trưng bởi sốt, rét run, đau cơ và không có bệnh lý hô hấp. Tiến triển lành tính.

Ở bệnh viện có những vụ dịch bệnh xảy ra do *Legionella pneumophila* ở những bệnh nhân bị bệnh nặng hoặc được điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch.

Trong nhiều trường hợp có những nhiễm trùng bán lâm sàng, chỉ phát hiện được do sự tăng hiệu giá kháng thể đặc hiệu.

Trường hợp mắc bệnh lẻ tẻ, chủ yếu ở những người nghiện hút thuốc lâu năm, bị viêm phế quản mạn và nguy cơ mắc bệnh ở những người bị bệnh ung thư. Bệnh xảy ra lẻ tẻ ở khắp mọi nơi trên thế giới.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Chẩn đoán trực tiếp: Phát hiện vi khuẩn trong mẫu nghiệm (đờm, chất dịch phế quản, mảnh sinh thiết phổi...) bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp, đây là phương pháp đặc hiệu, cho kết quả nhanh sau một vài giờ.

3.2. Phân lập vi khuẩn: Bệnh phẩm là máu, mảnh phổi (sinh thiết hoặc mô tử thi), dịch màng phổi, chất hút từ phế quản, khí quản...

Vật phẩm ngoại cảnh: lấy mẫu nước.

Bệnh phẩm được cấy vào môi trường thạch BCYE, ủ 36°C trong khí trường có 2,5% CO₂. Vi khuẩn mọc sau 48 giờ. Quan sát khuẩn lạc và định danh vi khuẩn.

Môi trường cấy máu được theo dõi trong 3 tuần, nếu vi khuẩn mọc cấy chuyển vào môi trường BCYE.

3.3. Chẩn đoán huyết thanh: Dùng các kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp, ELISA để phát hiện kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân. Cần xác định kháng thể trong huyết thanh kép, hiệu giá lớn hơn 4 lần mới có giá trị chẩn đoán.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh.

4.1. Phòng bệnh: Cần xử lý nước ở các bể nước, vòi nước, điều hòa nhiệt độ. Cần có những biện pháp ngăn ngừa không để xảy ra dịch trong bệnh viện.

4.2. Chữa bệnh: Vi khuẩn nhạy cảm với nhiều kháng sinh như erythromycin, rifampicin, fluoroquinolon. Các β -lactamin không có tác dụng trên vi khuẩn này vì chúng sản xuất enzyme β -lactamase.

HAEMOPHILUS VÀ BORDETELLA

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được một số tính chất vi khuẩn học của vi khuẩn *Haemophilus* và *Bordetella*.
2. Nêu ra được khả năng gây bệnh của hai loại vi khuẩn này.
3. Trình bày được một số phương pháp chẩn đoán vi khuẩn học đối với *Haemophilus* và *Bordetella*.

I. HAEMOPHILUS

Giống *Haemophilus* thuộc họ *Pasteurellaceae*, gồm những trực khuẩn nhỏ, Gram âm, không di động, không sinh nha bào, có vỏ liên quan mật thiết với tính chất gây bệnh. Môi trường nuôi cấy bắt buộc phải có một hoặc cả hai yếu tố phát triển X và V (X: hematin, V: nicotinamidadenin dinucleotid = NAD). Thạch chocolate có cả hai yếu tố này và thích hợp cho sự phát triển của những *Haemophilus* đòi hỏi cả hai yếu tố X và V. Các *Haemophilus* đòi hỏi cả hai yếu tố X và V chỉ có thể phát triển trên môi trường thạch máu nếu cho thêm yếu tố V bên ngoài vào.

Các *Haemophilus* ký sinh bắt buộc trên niêm mạc đường hô hấp hoặc đôi khi ở đường sinh dục của người hay động vật. Thuộc nhóm này có nhiều thành viên, ở đây chỉ giới thiệu *Haemophilus influenzae*, tác nhân chủ yếu gây nhiễm khuẩn hô hấp cấp ở trẻ nhỏ và *Haemophilus ducreyi*, tác nhân gây bệnh hạ cam.

1. *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae do Richard Pfeiffer phân lập lần đầu tiên từ một bệnh nhân bị chết trong vụ dịch cúm lớn năm 1892 (nên còn gọi là trực khuẩn Pfeiffer). Từ đó trở đi, trong một khoảng thời gian dài, người ta tin rằng nó chính là căn nguyên gây ra bệnh cúm và đặt tên là *Bacterium influenzae*. Năm 1933, khi phát hiện ra virus cúm thì căn nguyên của bệnh cúm cũng như vai trò của *B. influenzae* mới được làm sáng tỏ: virus cúm gây ra bệnh cúm, còn *B. influenzae* là vi khuẩn “ăn theo” (second invader) sau khi các tế bào niêm mạc đường hô hấp đã bị tổn thương nặng nề bởi virus cúm.

Về danh pháp, thuật ngữ “*Bacterium influenzae*” do Lehmann và Neumann đề xuất năm 1896. Năm 1917, Winslow và cộng sự, trên cơ sở những hiểu biết mới về *B. influenzae*, đã chuyển chúng sang giống *Haemophilus*, và từ đó đến nay, chúng mang tên *Haemophilus influenzae*.

1.1. Đặc điểm sinh vật học

Là vi khuẩn đa hình thái, Gram âm, không di động, không sinh nha bào. Trong bệnh phẩm vi khuẩn thường có vỏ polysaccharide mang kháng nguyên đặc hiệu typ. Trong khi cấy truyền trên môi trường nhân tạo thì vi khuẩn mất vỏ. Vi khuẩn hiếu khí, đòi hỏi CO₂ (5 - 10%), nhiệt độ thích hợp là 37°C, pH thích hợp 7,6 - 7,8. Vi khuẩn chỉ mọc được trên môi trường thạch có cả yếu tố X và V (mọc tốt trên môi trường thạch chocolate), khuẩn lạc nhỏ, trong, mặt nhẵn (dạng S), đường kính 0,5-0,8 mm, sau khi cấy truyền các khuẩn lạc trở thành dạng R; không gây tan máu trên thạch máu.

Trong môi trường nuôi cấy *H. influenzae*, yếu tố V có thể thay thế bằng NAD hoặc NADP, yếu tố X có thể thay thế bằng Hemin hoặc Hematin. Cũng có thể thay thế yếu tố V bằng cách cấy tụ cầu vàng trên môi trường thạch máu, các khuẩn lạc trong, nhỏ của *H. influenzae* mọc quanh đường cấy tụ cầu khuẩn (do tụ cầu vàng tiết ra yếu tố V), đó là thử nghiệm “vệ tinh” (Satellitism), được sử dụng khi không có yếu tố V trong môi trường nuôi cấy *H. influenzae*.

H. influenzae lên men đường glucose, không lên men đường lactose và mannit.

H. influenzae đề kháng rất kém với các yếu tố ngoại cảnh. Trong bệnh phẩm, chúng chết nhanh chóng nếu bị ánh sáng mặt trời chiếu trực tiếp, để khô hay lạnh. *H. influenzae* bị các chất sát khuẩn thông thường giết chết một cách dễ dàng.

1.2. Khả năng gây bệnh ở người

H.influenzae là loài vi khuẩn ký sinh bình thường ở đường hô hấp, thường phân lập được ở niêm mạc mũi họng người lành với tỷ lệ khoảng 25%. Nó có thể gây nên các nhiễm khuẩn khác nhau:

- Nhiễm khuẩn đường hô hấp: *H.influenzae* typ b là một trong các tác nhân chủ yếu gây các nhiễm khuẩn khác nhau của đường hô hấp, thường gặp ở trẻ nhỏ tuổi. Bệnh do *H.influenzae* thường là thứ phát (sau sởi, cúm) gồm: viêm đường hô hấp trên (thanh quản, tai giữa, xoang), viêm đường hô hấp dưới (viêm phế quản cấp và mạn tính, viêm phổi). Viêm thanh quản do *H.influenzae* typ b là chứng bệnh ít gặp nhưng rất nghiêm trọng.

- Viêm màng não mủ ở trẻ em: viêm màng não do *H.influenzae* là một bệnh nặng và có tính chất cấp tính, cần được chẩn đoán và điều trị ngay.

- Ngoài ra *H.influenzae* còn gây nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc (hiêm), viêm niệu đạo và các nhiễm trùng sinh dục (âm đạo, cổ tử cung, tuyến Bartholin, vòi trứng).

1.3. Chẩn đoán vi sinh vật

Bệnh phẩm: tùy theo bệnh cảnh lâm sàng mà lấy bệnh phẩm khác nhau. Bệnh phẩm có thể là đàm, chất nhầy mũi họng, chất dịch khí quản, phế quản hoặc dịch não tủy, mủ...

1.3.1. Chẩn đoán trực tiếp

- Soi tươi, nhuộm gram đối với dịch não tủy thấy có nhiều bạch cầu đa nhân và vi khuẩn khuẩn gram âm đa hình thái.

- Tìm kháng nguyên vỏ typ b trong bệnh phẩm: để chẩn đoán nhanh các nhiễm trùng do *H.influenzae* typ b gây ra. Dùng kỹ thuật miễn dịch để phát hiện kháng nguyên typ b trong dịch não tủy, máu và nước tiểu. Các phương pháp miễn dịch được áp dụng là miễn dịch đôi lưu, ngưng kết thụ động, đồng ngưng kết và ELISA với kháng thể đơn dòng.

- Tìm ADN: dùng một đoạn ADN mẫu đánh dấu phóng xạ hoặc dùng kỹ thuật khuếch đại gen (PCR: polymerase chain reaction) để tìm đoạn ADN đặc trưng của *H.influenzae* trong bệnh phẩm.

1.3.2. Nuôi cấy

Nuôi cấy bệnh phẩm trên môi trường thạch chocolat, ủ ở bình kín chứa 10% CO₂. Xác định *H. influenzae* bằng thử nghiệm "vệ tinh" với tụ cầu và thử nghiệm với các yếu tố X và V.

1.4. Phòng bệnh và điều trị

1.4.1. Phòng bệnh

- Phòng bệnh không đặc hiệu: viêm màng não do *H.influenzae* typ b là một bệnh lây, bệnh nhân cần phải được cách ly. Người lành tiếp xúc với bệnh nhân phải uống kháng sinh dự phòng (Rifampicin).

- Phòng bệnh đặc hiệu: dùng vaccine chứa polysaccharit vỏ của *H.influenzae* typ b (Hib).

1.4.2. Điều trị

Điều trị các nhiễm trùng do *H.influenzae* cần phải dựa vào kháng sinh đồ. Trong khi chưa có kết quả kháng sinh đồ hoặc khi không phân lập được vi khuẩn, chloramphenicol được ưu tiên lựa chọn. Viêm màng não cần dùng cephalosporin thế hệ 3.

2. *Haemophilus ducreyi* (Trực khuẩn hạ cam)

Được Ducreyi phát hiện năm 1889 trong mụn mủ loét ở cơ quan sinh dục của bệnh nhân mắc bệnh hạ cam, vì thế được gọi là trực khuẩn hạ cam.

Vi khuẩn có ít ở chỗ tổn thương, phải phân lập trên môi trường có 20 - 30 % máu tươi, vi khuẩn chỉ cần yếu tố X. Bệnh nhân mắc bệnh hạ cam có phản ứng với hỗn dịch vi khuẩn bị giết chết tiêm nội bì. Phản ứng thường xuất hiện vào ngày thứ 8 và tồn tại rất lâu, có giá trị hỗ trợ chẩn đoán.

Bệnh lây qua đường sinh dục nên dự phòng chủ yếu là quan hệ tình dục hợp vệ sinh và không quan hệ với nhiều người. Chữa bệnh bằng kháng sinh như ampicillin, chloramphenicol, bactrim...

II. BORDETELLA PERTUSSIS (*Trực khuẩn ho gà*)

Trực khuẩn ho gà thuộc giống *Bordetella*, họ *Alcaligenaceae*.

1. Đặc điểm sinh vật học

B. pertussis hình trực khuẩn rất nhỏ, kích thước 0,5-0,8 μm x 0,2-0,3 μm , Gram âm, không di động, không sinh nha bào, có thể có vỏ, vi khuẩn hiếu khí. Muốn phân lập từ bệnh phẩm phải có môi trường đặc biệt, đó là môi trường Bordet - Gengou (môi trường chứa khoai tây, glycerol và 15-20% máu), vi khuẩn mọc chậm sau 2 - 4 ngày, khuẩn lạc nhỏ, tròn, lồi, xám nhạt như xà cừ hoặc có ánh kim loại (giống như giọt thủy ngân), xung quanh có vòng tan máu hẹp. Catalase âm tính, Oxydase dương tính, Urease âm tính. Trong quá trình nuôi cấy trên môi trường nhân tạo, trực khuẩn ho gà biến dị từ dạng S sang dạng R. Hiện tượng này được chia làm 4 pha :

- Pha I: Tương ứng với khuẩn lạc dạng S, vi khuẩn hình bầu dục, có vỏ, đứng riêng rẽ hoặc từng đôi, ít khi thành chuỗi, có độc lực, có kháng nguyên đặc hiệu của pha I là những kháng nguyên mạnh tạo được miễn dịch đối với bệnh ho gà.

- Pha IV : Tương ứng với khuẩn lạc dạng R, vi khuẩn hình sợi to hơn và hay xếp thành chuỗi ngắn, không có vỏ, không có độc lực, mất kháng nguyên pha I.

- Pha II và pha III: là những giai đoạn trung gian

Sự biến đổi pha có ý nghĩa quan trọng trong sản xuất vaccine. Muốn điều chế vaccine tốt cần phải dùng vi khuẩn ở pha I.

Trực khuẩn ho gà sản xuất các yếu tố làm thành độc lực và có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh:

- Độc tố ho gà: bản chất protein, do vi khuẩn ở pha I tiết ra, làm tăng lượng AMP vòng dẫn đến sự tăng tiết dịch và chất nhầy đường hô hấp (triệu chứng đặc trưng của cơn ho trong bệnh ho gà). Kháng thể kháng độc tố ho gà có vai trò bảo vệ chống nhiễm trùng.

- Độc tố Adenylate cyclase: có thể xâm nhập vào tế bào đường hô hấp làm tăng tiết AMP vòng, ức chế hiện tượng hoá hướng động bạch cầu đa nhân trung tính và ức chế hiện tượng thực bào. Độc tố này có vai trò bảo vệ vi khuẩn trong giai đoạn sớm của bệnh.

- Độc tố tế bào khí quản (tracheal cytotoxin): gây tổn thương đặc hiệu các tế bào lông chuyển của biểu mô đường hô hấp.

- Độc tố không chịu nhiệt và nội độc tố (lipopolysaccharid): vai trò sinh bệnh không rõ.

- Kháng nguyên thân: chịu nhiệt, còn gọi là ngưng kết nguyên, kháng nguyên này chung cho cả giống *Bordetella*.

2. Khả năng gây bệnh ở người

B. pertussis gây bệnh ho gà, thường gặp ở trẻ em, rất dễ lây và gây thành dịch.

Bệnh ho gà lây trực tiếp qua đường hô hấp, lây nhất ở thời kỳ đầu của bệnh. Vi khuẩn phát triển ở liên bào đường hô hấp, không vào máu. Vi khuẩn giải phóng các độc tố gây thương tổn đường hô hấp và gây nên các dấu hiệu toàn thân của bệnh ho gà.

Bệnh ho gà là một bệnh nhiễm khuẩn cấp tính ở đường hô hấp, làm viêm long đường hô hấp và xuất hiện những cơn ho đặc biệt, gây những biến chứng phổi và não, ảnh hưởng tới sự phát triển trí tuệ của trẻ, nhất là ở trẻ sơ sinh.

Bệnh ho gà xảy ra quanh năm, thường gặp ở trẻ mới đẻ đến 5 tuổi. Tử vong nhiều nhất là ở trẻ em dưới 1 tuổi. Bệnh có thể gặp ở người lớn và chỉ gây ho dai dẳng không thành cơn rõ rệt. Ngày nay, nhờ có vaccine tốt tỷ lệ mắc bệnh ho gà đã giảm rất nhiều.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

- Chủ yếu là phân lập vi khuẩn. Có nhiều cách lấy bệnh phẩm, tốt nhất là lấy bệnh phẩm ở thời kỳ đầu của bệnh. Lấy bệnh phẩm ở họng mũi bằng tăm bông mềm và đàn hồi qua đường mũi, cấy vào môi trường Bordet-Gengou ngay tại giường bệnh nhân. Có thể dùng một đĩa môi trường mở ra và để cách miệng bệnh nhân 10cm hứng nước bọt bắn ra trong cơn ho

không kích thích khoảng 15 giây. Để ủ ấm 37°C/ 2-3 ngày. Xác định khuẩn lạc điển hình, nhuộm gram để xác định hình thể vi khuẩn và làm phản ứng ngưng kết với kháng huyết thanh đặc hiệu.

Ngoài ra, có thể dùng kháng thể đơn dòng để tìm độc tố ho gà trong bệnh phẩm, dùng kỹ thuật khuếch đại gen (PCR: Polymerase Chain Reaction) để tìm đoạn ADN đặc hiệu của vi khuẩn.

3.2. Chẩn đoán gián tiếp

Tìm kháng thể kháng độc tố ho gà trong huyết thanh bệnh nhân.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

4.1.1. Phòng bệnh không đặc hiệu:

Phát hiện bệnh sớm và chữa trị kịp thời, cách ly bệnh nhân và hạn chế tiếp xúc nhất là những bệnh nhân đang ở thời kỳ đầu của bệnh.

4.1.2. Phòng bệnh đặc hiệu

Vaccine ho gà hiện nay là vaccine chết, được làm từ vi khuẩn ho gà ở pha I. Dùng vaccine ho gà tiêm đồng loạt cho trẻ em dưới 1 tuổi để gây miễn dịch cơ bản. Tiêm nhắc lại sau 1 năm để củng cố miễn dịch và sau 5 năm tiêm nhắc lại một lần nữa. Vaccine phòng bệnh ho gà là một trong 6 loại vaccine bắt buộc trong chương trình tiêm chủng mở rộng, thường dùng dưới dạng 1 vaccine hỗn hợp Bạch hầu-Uốn ván-Ho gà (DTC: Diphtherie-Tetanie-Cough). Ngoài ra có thể dùng huyết thanh miễn dịch hoặc globulin miễn dịch người để phòng bệnh và chữa bệnh ho gà ở trẻ còn bú.

4.2. Điều trị

Phải phát hiện sớm để cách ly và điều trị ngay bằng kháng sinh. Liệu pháp kháng sinh không rút ngắn được giai đoạn kịch phát nhưng loại trừ được vi khuẩn gây bệnh, giảm lây lan, dự phòng bội nhiễm. Kháng sinh chọn lọc là erythromycin.

TRỰC KHUẨN MỦ XANH VÀ BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được đặc điểm sinh vật học của trực khuẩn mủ xanh và *Burkholderia pseudomallei*
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của hai vi khuẩn này
3. Trình bày được phương pháp chẩn đoán sinh vật học, phương pháp phòng ngừa và điều trị

Trực khuẩn mủ xanh và *Burkholderia pseudomallei* thuộc họ *Pseudomonadaceae*, họ này bao gồm những trực khuẩn Gram (-), hiếu khí, di động bằng một hoặc nhiều lông ở một đầu (trừ *Burkholderia mallei* không di động), chúng chuyển hóa năng lượng bằng hình thức oxy hóa carbohydrate, không lên men các loại đường. Có enzyme oxydase và enzyme catalase. Chúng phân bố rộng rãi trong thiên nhiên, chỉ một số loài có khả năng gây bệnh ở người, động vật hoặc thực vật.

I. TRỰC KHUẨN MỦ XANH (*Pseudomonas aeruginosa*)

Pseudomonas aeruginosa thường tìm thấy trong đất, trong nước hoặc trên cơ thể người và động vật. Trực khuẩn mủ 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

Trực 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 trực khuẩn mủ 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 mủ 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 mủ xanh còn có một số loài *Pseudomonas* khác tạo thành sắc tố này.

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

-Pyomelanin: sắc tố màu nâu đen, chỉ 1-2% số chủng trực khuẩn mủ xanh sinh sắc tố này.

Có khoảng 5-10% số chủng trực khuẩn mủ xanh không sinh sắc tố.

1.3. Tính chất sinh hoá

Trực khuẩn mủ 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 mủ 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 mủ 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 mủ 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 tiêu và vết thương hở (nhất là vết bỏng). Tại chỗ xâm nhập chúng gây viêm có mủ (mủ 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 mủ 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 mủ 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 mủ xanh là một tác nhân nhiễm trùng bệnh viện đáng lưu ý: nhiễm trùng sau mổ và bỏng nặng. Nhiễm trùng trực khuẩn mủ 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 mủ 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 mủ 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 mủ 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.

II. BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI (Trực khuẩn Whitmore)

B. pseudomallei là tác nhân gây ra bệnh Melioidosis, một bệnh thường gặp ở vùng Đông - Nam châu Á. Bệnh Melioidosis thường nặng, tỷ lệ tử vong cao do chẩn đoán lâm sàng khó khăn, bệnh hay tái phát và do *B. pseudomallei* kháng lại nhiều kháng sinh.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Trực khuẩn Gram âm ngắn, bắt màu thuốc nhuộm mạnh ở hai đầu, đứng riêng lẻ hoặc chuỗi ngắn, đôi khi có hình dạng cầu trực khuẩn. Kích thước $0,8 \times 1,5 \mu m$. Vi khuẩn di động có một chùm lông ở một đầu, không sinh nha bào.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Vi khuẩn mọc được ở các môi trường nuôi cấy thông thường, khó phân lập ở nuôi cấy lần đầu. Hiếu khí, nhiệt độ thích hợp $37^{\circ}C$, nhưng có thể phát triển được từ $5-42^{\circ}C$ và ở môi trường có 3% NaCl.

Trên môi trường lỏng, vi khuẩn mọc bằng cách tạo vầng, theo thời gian vầng càng dày. Trên môi trường đặc, tạo khuẩn lạc khô, bề mặt nhẵn nhéo, bờ răng cưa, màu trắng đục hoặc màu kem. Có thể quan sát thấy nhiều dạng khuẩn lạc có kích thước và hình thái khác nhau trên cùng một môi trường. *B. pseudomallei* không sinh sắc tố hoà tan. Nuôi cấy toả ra mùi thơm (giống mùi nho).

1.3. Tính chất sinh hoá

Oxydase dương tính(+), catalase dương tính(+). Sử dụng carbohydrat theo lối oxy hoá sinh axit như: arabinose, dulcitol, glucose, lactose và mannitol, làm lỏng gelatin, ADH (arginin dihydrolase) dương tính(+), citrat simmon dương tính(+), indol âm tính(-), khử nitrat thành N_2 , di động mạnh.

1.4. Sức đề kháng

B. pseudomallei có mặt trong tự nhiên, đặc biệt được tìm thấy trong các cánh đồng lúa nước ở vùng Đông Nam Á. Chúng sống hàng tuần đến hàng tháng ở nơi ẩm ướt gặp điều kiện thích hợp như không có ánh sáng mặt trời và lạnh.

1.5. Miễn dịch

Do vi khuẩn phân bố rộng rãi trên đồng ruộng, 30-50% nông dân khoẻ mạnh sống trong vùng *B. pseudomallei* lưu hành có kháng thể chống vi khuẩn này. Khi bị bệnh, kháng thể tăng cao và còn tồn tại vài tháng sau khi khỏi bệnh. Tuy nhiên, kháng thể này không có vai trò bảo vệ, bệnh nhân có thể bị tái nhiễm hoặc tái phát một cách dễ dàng.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Ở người

Vi khuẩn gây bệnh *Melioidosis* thường gặp ở Miền Điện, Thái Lan, Việt Nam, Lào, Campuchia, Indonesia và châu Úc.

Vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể chủ yếu qua vết thương, những chỗ sâu sát trên da. Tại nơi xâm nhập chúng hình thành những mụn mủ nhỏ, có khi tạo thành một áp xe rất lớn. Ở những người suy giảm miễn dịch, mắc các bệnh mạn tính kéo dài vi khuẩn thường vào máu và gây ra bệnh cảnh lâm sàng nặng của một nhiễm khuẩn huyết. Từ máu vi khuẩn đến các phủ tạng gây nên áp xe nhỏ ở nhiều cơ quan như ở phổi, thận, gan, lách. Sau đó các áp xe nhỏ tạo thành các áp xe lớn gây ra các triệu chứng lâm sàng ở nhiều cơ quan khác nhau. Vi khuẩn có thể sống trong các đại thực bào, điều này có thể giải thích những trường hợp bệnh tái phát. Bệnh có thể diễn biến cấp tính, bán cấp và mạn tính

- Thể cấp tính nhiễm khuẩn huyết với ỉa chảy và sốt ác tính, thường chết trong vài ngày.
- Thể bán cấp dạng thương hàn với áp xe ở phổi, thận, gan, cơ, chết sau vài tuần lễ.
- Thể mạn tính có thể khu trú (áp xe ở xương hoặc ở da) hoặc nhiễm khuẩn huyết kiểu làn sóng.

2.2. Khả năng gây bệnh thực nghiệm

Người ta có thể gây bệnh được cho phần lớn các động vật như thỏ, chuột lang, chuột nhắt, ngựa bằng nhiều đường khác nhau: qua da, tiêm tĩnh mạch, tiêm phúc mạc hoặc đường hô hấp. Bệnh melioidose ở súc vật có thể lây sang người.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Phân lập vi khuẩn

Bệnh phẩm là mủ áp xe, mụn mủ, máu trong nhiễm khuẩn huyết, đàm trong viêm phế quản, dịch màng phổi, dịch màng tim...Cấy bệnh phẩm vào môi trường nuôi cấy thông thường như thạch thường, thạch máu, canh thang hoặc môi trường chọn lọc có chứa gentamicin. Xác định vi khuẩn dựa vào hình thể, tính chất bắt màu, hình thái khuẩn lạc và tính chất sinh hóa.

3.2. Chẩn đoán huyết thanh

- Trong điều tra dịch tễ học: dùng phản ứng ngưng kết hồng cầu thụ động tìm kháng thể ngưng kết
- Trong chẩn đoán bệnh: dùng phản ứng ngưng kết hồng cầu thụ động và ELISA với kháng nguyên protein

4. Phòng ngừa và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Hiện nay chưa có vaccine. Tăng cường sức đề kháng chung, giữ gìn vệ sinh, tránh các tổn thương da trong khi làm việc ở nơi có vi khuẩn.

4.2. Điều trị

Dùng kháng sinh như tetracyclin, chloramphenicol, bactrim, ceftazidim. Vì vi khuẩn lẫn tránh trong tế bào nên cần lưu ý chọn lựa kháng sinh khuếch tán tốt vào trong tế bào và dùng trong thời gian dài để phòng ngừa tái phát. Vi khuẩn kháng gentamycin, ampicillin, polymycin. Dùng biện pháp chọc hút mủ ổ áp xe, tăng cường sức đề kháng, điều trị triệu chứng.

VIBRIO

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được các đặc điểm sinh vật học.
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của vi khuẩn tả và *V. parahaemolyticus*.
3. Trình bày được phương pháp chẩn đoán vi sinh vật.

Giống *Vibrio* thuộc vào họ *Vibrionaceae*. Chúng là những vi khuẩn hình que hơi cong như dấu phẩy, Gram âm, không sinh nha bào, di động nhờ một lông ở một đầu, oxydaza dương tính ...

Giống *Vibrio* được chia thành :

- *Vibrio cholerae* O1: thuộc nhóm huyết thanh O1 có khả năng sinh độc tố ruột và gây ra bệnh dịch tả. *Vibrio cholerae* O1 bao gồm týp sinh học cổ điển và týp sinh học El Tor. Các sinh týp này ngưng kết với kháng huyết thanh nhóm O1. Trong nhóm này có 3 týp huyết thanh là Ogawa, Inaba và Hikojima.

- *Vibrio cholerae* không phải O1/ không phải O139: bao gồm các nhóm huyết thanh từ O2 - O138 không có khả năng gây dịch tả. Có tính chất sinh hóa tương tự như *V. cholerae* O1 nhưng không ngưng kết với kháng huyết thanh O1. Các nhiễm trùng do nhóm này thường liên quan đến môi sinh, chúng gây ra viêm ruột cấp nhưng cơ chế gây bệnh vẫn chưa được giải thích.

- *Vibrio cholerae* O139: là tác nhân gây ra bệnh dịch tả được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1992 tại Ấn Độ và Bangladesh. Độc lực của nó là độc tố ruột và kháng nguyên pili đồng điều hòa độc tố (Toxin coregulated pili - TCP).

- Các *Vibrio* khác : *V. mimicus*; *V. parahaemolyticus*; *V. hollisae*; *V. fluvialis*; *V. furnissii*; *V. vulnificus*; *V. alginolyticus*; *V. damsela*; *V. cincinnatiensis*; *V. metschnikovii*.

I. VI KHUẨN TẢ (*Vibrio cholerae*)

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Vi khuẩn tả hình que ngắn, hơi cong hình cung hoặc hình dấu phẩy, Gram âm, rất di động nhờ một lông ở đầu, không có vỏ, không sinh nha bào.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Vi khuẩn tả rất hiếu khí, mọc được trên các môi trường dinh dưỡng thường, pH kiềm. Thường dùng nước pepton pH 8,5 , môi trường thạch TCBS (thiosulfate - Citrate - Bile salt) pH 8,6 , TTGA (Taurocholate - Tellurite - Gelatin Agar) pH 8,5 để nuôi cấy phân lập vi khuẩn tả.

1.3. Tính chất sinh vật hóa học

Vi khuẩn tả có oxidase, lên men không sinh hơi glucose, saccharose, D-mannitol, maltose, không lên men arabinose. Phản ứng indol dương tính, phản ứng Voges-Proskauer âm tính đối với sinh týp cổ điển và dương tính đối với sinh týp El Tor.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

- Kháng nguyên thân O: bản chất là lipopolysaccharide. Nó quyết định tính sinh miễn dịch của vaccine tả cổ điển (vaccine tả chết). Người ta phân biệt thành nhiều nhóm huyết thanh "O". *V. cholerae* sinh týp cổ điển và sinh týp El Tor thuộc nhóm huyết thanh O1. Trong nhóm O1 có 3 týp huyết thanh : Ogawa, Inaba và Hikojima.

- Kháng nguyên lông H: Không có giá trị trong thực tiễn.
- Kháng nguyên độc tố ruột bản chất là protein, độc tố ruột của *V.cholerae* 01 kích thích cơ thể sinh kháng độc tố.

1.5. Sức đề kháng

Vi khuẩn tả chết ở nhiệt độ 100°C hoặc 80°C/5 phút và bị tiêu diệt bởi các hóa chất như cloramin, cresyl, vôi cục ... Khô hanh và ánh nắng mặt trời cũng làm vi khuẩn dễ chết. Trong nước đá, nước biển, nước ao hồ vi khuẩn sống được vài ngày.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Sinh bệnh học

Các vi khuẩn tả xâm nhập cơ thể bằng đường tiêu hóa, chúng phải vượt qua hàng rào dịch vị của dạ dày có pH axit để xuống ruột non là nơi có pH thích hợp cho sự phát triển của vi khuẩn. Độ axit bình thường của dịch vị là một cản trở rất lớn đối với quá trình sinh bệnh của vi khuẩn tả. Vào đến ruột non, *V.cholerae* bám dính vào tế bào niêm mạc ruột nhờ có các yếu tố bám dính như kháng nguyên TCP, kháng nguyên ngưng kết hồng cầu nhạy cảm với mannoza..., vi khuẩn nhân lên và tiết ra độc tố ruột. Các vi khuẩn không xâm nhập vào trong các tế bào niêm mạc ruột.

Độc tố ruột của vi khuẩn tả 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. Tiểu phần B có chức năng gắn độc tố ruột vào thụ thể ganglioside GM1 ở trên màng của tế bào niêm mạc ruột, còn tiểu phần A mà chủ yếu là A₁ xâm nhập vào bên trong tế bào hoạt hóa enzyme adenylate cyclase, làm tăng nồng độ AMP vòng nội bào làm cho tế bào niêm mạc ruột giảm hấp thu Na⁺, tăng tiết nước và Cl⁻, gây ra ỉa chảy cấp tính. Nếu không được điều trị tích cực bệnh nhân sẽ chết vì kiệt nước và mất các chất điện giải.

Độc tố tả còn gây nên ức chế miễn dịch tế bào bằng cách tác động trực tiếp lên macrophage và tế bào lympho T.

Trong quá trình sinh bệnh tả, độc tố tả và vi khuẩn tả không gây nên thương tổn niêm mạc ruột. Vì vậy cơ chế hấp thụ lại muối, nước và glucose vẫn nguyên vẹn. Đây là cơ sở sinh lý cho việc bù dịch bằng đường uống dung dịch có điện giải và glucose (ORESOL) có tác dụng tốt (glucose ở đây nhằm tạo điều kiện hấp thụ lại Na cao hơn, chứ không phải là để cung cấp năng lượng).

2.2. Khả năng gây bệnh

Trong điều kiện tự nhiên bình thường, *V.cholerae* chỉ gây bệnh tả cho người. Bệnh tả là một bệnh nhiễm trùng nhiễm độc cấp tính, lây rất mạnh gây thành dịch lớn. Thời gian ủ bệnh từ 2 đến 5 ngày. Dấu hiệu đặc trưng của thời kỳ toàn phát của bệnh là tiêu chảy và nôn, phân lỏng và trắng như nước vo gạo. Bệnh nhân mất nước, mất muối rất nhanh, có thể mất 1 lít nước trong 1 giờ do đó chỉ vài giờ là xuất hiện hội chứng mất nước cấp tính làm cho toàn thân sút đi rất nhanh và rất nặng. Nếu không được điều trị, tỷ lệ chết rất cao (50 đến 60%).

Lâm sàng bệnh tả có nhiều biểu hiện rất khác nhau từ thể nhẹ dễ bỏ qua cho đến thể nặng với hội chứng tả điển hình.

2.3. Miễn dịch

Đáp ứng miễn dịch dịch thể trong bệnh tả làm xuất hiện IgG trong máu và IgA tiết ở niêm mạc ruột. Các kháng thể này chống lại vách tế bào vi khuẩn, ngăn cản vi khuẩn bám dính vào niêm mạc và chống lại độc tố tả, ngăn cản độc tố tả (tiểu phần B) gắn vào màng tế bào niêm mạc ruột.

2.4. Dịch tễ học

Bệnh tả lây truyền qua đường tiêu hóa qua thức ăn, nước bị nhiễm khuẩn. Nguồn truyền nhiễm là người bệnh và người lành mang vi khuẩn tả.

Kể từ năm 1817 cho đến nay trên thế giới đã xảy ra 7 đại dịch tả. Sáu đại dịch tả đều do *V.cholerae* sinh type cổ điển gây nên. Đại dịch tả lần thứ 7 do *V.cholerae* sinh tít El Tor gây nên, bắt đầu từ năm 1961 kéo dài cho đến ngày nay. *V.cholerae* El Tor đề kháng với tác nhân hóa học, tồn tại lâu hơn ở người và sống trong thiên nhiên lâu hơn *V.cholerae* sinh tít cổ điển. Ngoài ra đối với vùng bệnh tả El Tor lưu hành thì những trường hợp nặng thường ít hơn và những trường hợp nhẹ không triệu chứng lại nhiều hơn.

Bắt đầu từ năm 1992 dịch tả xảy ra ở Madras và nhiều nơi khác thuộc Ấn Độ và Bangladesh do *Vibrio cholerae* O139 gây nên với cơ chế bệnh sinh hoàn toàn giống như *Vibrio cholerae* O1. Sau đó dịch tả do chủng O139 đã lây lan ra các nước khác.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

Bệnh tả là một bệnh cấp tính nên cấy phân để phân lập vi khuẩn tả là phương pháp chẩn đoán tốt nhất.

3.1.1. Bệnh phẩm

Lấy phân sớm ngay trong thời kỳ đầu của bệnh trước khi điều trị kháng sinh. Bệnh phẩm phân cần đưa ngay về phòng xét nghiệm trong vòng 2 giờ. Nếu gửi bệnh phẩm đi xa phải cho vào môi trường bảo quản và vận chuyển Cary Blair, và đưa về phòng xét nghiệm càng sớm càng tốt.

3.1.2. Xét nghiệm kính hiển vi

Soi tươi có thể thấy vi khuẩn tả di động rất nhanh. Nhuộm Gram thấy nhiều phẩy khuẩn Gram âm. Xét nghiệm bệnh phẩm ở kính hiển vi có tác dụng chẩn đoán sơ bộ.

3.1.3. Nuôi cấy

Bệnh phẩm được cấy vào các môi trường chọn lọc và môi trường phong phú để phân lập vi khuẩn. Xác định tính chất sinh vật hóa học. Làm phản ứng ngưng kết trên phiến kính với kháng huyết thanh đa giá O1 và với kháng huyết thanh đơn giá đặc hiệu tít Inaba hoặc Ogawa để xác định chẩn đoán.

3.1.4. Phương pháp chẩn đoán nhanh

Để xác định nhanh vi khuẩn tả có thể dùng các kỹ thuật như bắt động vi khuẩn, kháng thể huỳnh quang trực tiếp.

3.2. Chẩn đoán gián tiếp

Phương pháp chẩn đoán huyết thanh không giúp ích cho chẩn đoán bệnh. Nó có thể được dùng trong điều tra dịch tễ học.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1. Phòng bệnh

4.1.1. Phòng bệnh chung

- Giám sát dịch tễ học, chủ động phát hiện nguồn bệnh sớm, kịp thời cách ly, bao vây và xử lý.

- Làm sạch môi trường sống bằng các biện pháp như xử lý rác và nước thải theo đúng yêu cầu vệ sinh; kiểm tra vệ sinh thực phẩm; thực hiện ăn chín uống sôi và ở sạch ...

4.1.2. Phòng bệnh đặc hiệu

- Vaccine chết, dùng đường tiêm trong da, có hiệu lực thấp và thời gian bảo vệ ngắn. Hiện nay nhiều nước không sử dụng loại vaccine cổ điển này.

- Vaccine sống giảm độc lực: tạo ra các chủng đột biến không độc để làm vaccine uống. Hiện nay đang thử nghiệm.

- Vaccine chết, uống: Loại vaccine này có thể ở dạng toàn tế bào bất hoạt đơn thuần hoặc ở dạng kết hợp với tiểu đơn vị B của độc tố tả được tinh chế.

Ở Việt Nam dùng loại vaccine tả đường uống đơn liên chứa các tế bào *Vibrio cholerae* O1 cổ điển và El Tor được bất hoạt bằng nhiệt và formalin. Hiện nay đang thử nghiệm loại vaccine tả bất hoạt (Vaccine biv-WC) gồm cả *Vibrio cholerae* O1 và *Vibrio cholerae* O139.

4.2. Chữa bệnh

Phải bù nước và điện giải sớm, nhanh và đủ cho bệnh nhân. Dùng kháng sinh Tetracycline, Doxycycline ...

II. VIBRIO PARAHAEMOLYTICUS

V.parahaemolyticus được phân lập lần đầu ở Nhật Bản năm 1950 từ phân bệnh nhân tiêu chảy do ăn cá biển.

1. Đặc điểm sinh vật học

V.parahaemolyticus có hình hơi cong và ngắn. Gram âm và di động.

Là vi khuẩn ưa mặn (halophile) tồn tại trong nước biển và các động vật biển như cá, tôm, sò, ốc ...

Vi khuẩn mọc tốt ở môi trường kiềm và mặn. Nhiệt độ thích hợp cho sự nhân lên là 37°C.

V.parahaemolyticus có oxidase dương tính, lên men D-mannitol, maltose, L.arabinose, không lên men saccharose.

V.parahaemolyticus bị chết ở 65°C sau 10 phút, chúng không phát triển được ở nhiệt độ dưới 15°C.

Vi khuẩn có 3 loại kháng nguyên :

- + Kháng nguyên thân O : chịu nhiệt, được chia thành 12 type.
- + Kháng nguyên lông H.
- + Kháng nguyên vỏ K : không chịu nhiệt, được chia thành 59 type.

2. Khả năng gây bệnh

V.parahaemolyticus là một trong những nguyên nhân gây nhiễm trùng nhiễm độc thức ăn. Người mắc bệnh chủ yếu là do ăn phải thức ăn hải sản chưa được nấu chín hoặc bị nhiễm khuẩn trong quá trình chế biến và bảo quản.

Thời gian ủ bệnh ngắn từ 2 - 6 giờ. Bệnh biểu hiện các triệu chứng nôn và tiêu chảy kiểu tả nhẹ hoặc tiêu chảy kiểu lý trực khuẩn.

Bệnh do vi khuẩn này gây ra gặp nhiều nhất ở Nhật Bản, ngoài ra còn gặp ở nhiều nước khác. Ở Việt Nam đã gặp nhiều lần tại vùng bờ biển Bắc Bộ.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

- Phân lập vi khuẩn từ bệnh phẩm là phân, chất nôn của bệnh nhân.
- Phân lập vi khuẩn từ các hải sản trong trường hợp điều tra thực phẩm nhiễm khuẩn.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

- Chưa có vaccine phòng bệnh.
- Phòng bệnh chung bằng cách nấu kỹ thức ăn hải sản, không ăn sống hải sản.
- Điều trị bằng các kháng sinh nhạy cảm như tetracycline, chloramphenicol ...

CAMPYLOBACTER VÀ HELICOBACTER

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được một số tính chất vi khuẩn học của *Campylobacter* và *Helicobacter*.
2. Nêu được khả năng gây bệnh của các vi khuẩn này.
3. Trình bày được một số phương pháp chẩn đoán vi khuẩn học đối với *Campylobacter* và *Helicobacter*.

I. CAMPYLOBACTER JEJUNI

Giống *Campylobacter* thuộc họ *Spirillaceae*, gồm có các loài khác nhau có thể gây bệnh cho người.

1. Đặc điểm sinh vật học

Campylobacter jejuni là những vi khuẩn bé, mảnh, Gram âm, hình dấu phẩy nhọn hai đầu, rất di động nhờ có 1 lông ở 1 đầu, không sinh nha bào. Nuôi cấy *C.jejuni* trên môi trường nhân tạo thường khó khăn vì vi khuẩn đòi hỏi điều kiện vi hiếu khí (micro-aerophile). Mọc được ở 37°C nhưng mọc tốt hơn ở 42°C, không mọc ở 25°C. Thường dùng các môi trường chọn lọc như thạch máu Columbia, thạch máu tryptose để phân lập vi khuẩn. *C.jejuni* mọc chậm sau 2 - 3 ngày.

Vi khuẩn có Oxydase và Catalase, phân hủy nitrat, không oxy hóa hoặc không lên men các loại đường.

C.jejuni có kháng nguyên O chịu nhiệt được chia thành 23 typ huyết thanh và có kháng nguyên H không chịu nhiệt.

2. Khả năng gây bệnh

C.jejuni là một tác nhân gây viêm ruột cấp tính thường gặp ở người. Chúng xâm nhập vào người do ăn uống các thức ăn và nước bị nhiễm khuẩn, do tiếp xúc với động vật, chủ yếu là với gia cầm, gia súc.

Thời gian ủ bệnh 2-10 ngày. Thể lâm sàng thường gặp là bệnh cảnh của một viêm ruột cấp tính với dấu hiệu đau bụng, tiêu chảy dữ dội, phân nước có khi có máu và mủ. Có trường hợp xảy ra nhiễm khuẩn huyết. Tiêu chảy do *C.jejuni* kéo dài 5-10 ngày. Đa số trường hợp khỏi không cần điều trị bằng kháng sinh.

Cơ chế gây bệnh chưa rõ. *C.jejuni* có độc tố ruột, nhưng có ý kiến cho rằng vi khuẩn này có khả năng xâm nhập giống như *Shigella*. *C.jejuni* nhân lên chủ yếu ở hồi tràng và hồng tràng.

Bệnh viêm ruột do *C.jejuni* xảy ra ở nhiều nơi trên thế giới, gây tiêu chảy cấp ở người, đặc biệt ở trẻ em và ở khách du lịch từ các nước phát triển đến các nước nhiệt đới.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

Chẩn đoán viêm ruột cấp do *C.jejuni* phải dựa chủ yếu vào phân lập vi khuẩn từ phân của bệnh nhân. Cấy phân vào các môi trường chọn lọc, để ở nhiệt độ 42°C từ 2 - 3 ngày trong khí trường có 5% oxy, 10% cacbonic và 85% nitơ.

4. Phòng bệnh và điều trị

Chưa có vaccin. Cần chú ý vệ sinh môi trường, vệ sinh ăn uống. Kháng sinh chỉ nên dùng trong những trường hợp nhiễm khuẩn huyết hoặc tiêu chảy kéo dài.

II. 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 chuyên 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 khi 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, ủ 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.

CÁC XOẮN KHUẨN GÂY BỆNH

Mục tiêu học tập

1. Mô tả và trả lời được các câu hỏi về tính chất vi khuẩn học của các xoắn khuẩn gây bệnh gồm vi khuẩn gaiting mai, các leptospira và các borrelia gây bệnh
2. Trình bày và trả lời được tính chất gây bệnh của các xoắn khuẩn gây bệnh
3. Nêu và trả lời được các phương pháp chẩn đoán phòng thí nghiệm, các nguyên tắc phòng và điều trị các xoắn khuẩn gây bệnh

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*

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

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 một 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 iod, 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 lipid 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 săng 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 vì 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.

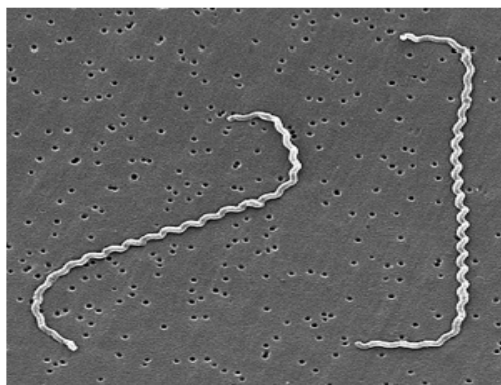
- Loại gây bệnh sống ký sinh ở động vật và gây bệnh cho động vật đó.

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 hemorrhagiae*

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 phôi 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 mỗi 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 bổ 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 bản nguồn nước, vùng đất ẩm, các hồ nước tù đọng, vùng 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 bản 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 mô 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

III. CÁC BORRELIA GÂY BỆNH

Borrelia là một nhóm xoắn khuẩn gây bệnh cho người, trong phương thức truyền bệnh xoắn khuẩn này được truyền do môi giới trung gian ve hay rận. Các *Borrelia* gây nên bệnh sốt hồi quy và gần đây *Borrelia* gây bệnh Lyme.

1. Đặc tính chung của các *Borrelia*

1.1. Hình thái và bắt màu

Đây là những xoắn khuẩn dài, các vòng xoắn không đều nhau chiều dài của xoắn khuẩn *Borrelia* thay đổi từ 5 - 30µm, rộng khoảng 0,3 - 1,4 µm. Thân vi khuẩn nhỏ như sợi tóc uốn cong kích thước thay đổi tùy theo từng thời kỳ, các xoắn khuẩn phát triển dài ra trong 12-24 giờ rồi phân chia thành 2 tế bào, vi khuẩn di động mạnh trên kính hiển vi nền đen. Nhuộm Wright xoắn khuẩn bắt màu đỏ, nhuộm Giemsa xoắn khuẩn bắt màu tím sẫm.

1.2. Nuôi cấy

Borrelia là loại vi khuẩn kỵ khí khó mọc trên môi trường nhân tạo, vi khuẩn phát triển được ở nhiệt độ 33°C trên môi trường lỏng Borbozur - Stoenner Kelly hoặc có thể cấy trên phôi gà. Nhưng thông thường là cấy phân lập qua cấy truyền trên chuột.

1.3. Tính chất đề kháng:

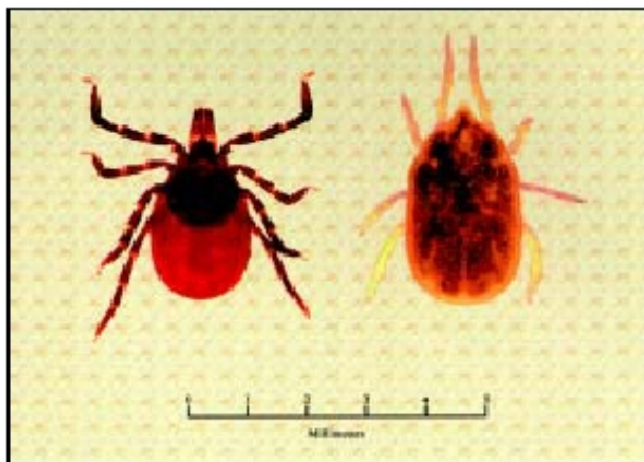
Vi khuẩn này dễ chết bởi các tác nhân vật lý và hóa chất cũng như nhạy cảm với nhiều kháng sinh penicillin, tetracyclin, chloramphenicol.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Bệnh sốt hồi qui

Chủ yếu do xoắn khuẩn *Borrelia obermejeri* hay thường gọi *B.recurrentis* thường gây thành dịch lớn, vector trung gian truyền bệnh chính là rận. Ngoài ra còn *B.duttoni*, môi giới trung gian truyền bệnh là ve, vi khuẩn này gây bệnh có tính chất địa phương.

Vi khuẩn sốt hồi qui sau khi xâm nhập vào cơ thể sau thời gian ủ bệnh 7-10 ngày bệnh đặc trưng bởi sốt, buồn nôn, nôn mửa, sốt khá dài 5-7 ngày trong đợt đầu rồi trở về bình thường trong 5-7 ngày rồi sốt trở lại. Những đợt sốt tái phát về sau ngắn hơn, ít rầm rộ hơn và thời gian ngưng sốt giữa các đợt kéo dài hơn. Nếu bệnh không được điều trị tới một lúc nào đó xoắn khuẩn cũng bị tiêu diệt và lúc ấy bệnh sẽ khỏi hoàn toàn. Những trường hợp nặng do viêm cơ tim và có thể gây chết



Hình 2. Hình ảnh loại ve là vector trung gian truyền bệnh Lyme

2.2. Bệnh Lyme

Được mô tả năm 1977 do xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi* gây nên. Vector trung gian truyền bệnh do các loại ve. Bệnh tìm thấy đầu tiên ở Mỹ, hiện nay nhiều nước trên thế giới đã thông báo phát hiện bệnh này.

Sau khi xâm nhập vào cơ thể qua vết cắn, vi khuẩn gây phản ứng viêm tại chỗ rồi lan tràn vào bạch huyết và vào máu. Bệnh tiến triển với triệu chứng đa dạng và liên hệ đến phản ứng viêm ở nhiều cơ quan tổ chức của cơ thể gồm da, hệ thống cơ khớp, thần kinh, tim, gan, thận, tiêu hóa, mắt ... bệnh diễn tiến mãn, kéo dài nhiều năm và có thể phục hồi hoàn toàn.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Khảo sát trực tiếp

Soi tươi trên kính hiển vi nền đen, hoặc nhuộm trực tiếp bệnh phẩm máu với phương pháp Wright vi khuẩn bắt màu đỏ, nhuộm Giemsa vi khuẩn có màu tím.

3.2. Tiêm truyền cho chuột

Tiêm 1-2 ml máu lấy từ bệnh nhân tiêm vào màng bụng chuột theo dõi xoắn khuẩn ở máu chuột bằng nhuộm trực tiếp, tìm xoắn khuẩn ở tạng chuột.

3.3. Chẩn đoán huyết thanh

Trong chẩn đoán bệnh Lyme, phản ứng ELISA được dùng đầu tiên để xác định kháng thể lớp IgM đối với *B. burgdorferi*. Phản ứng western blot xác định kháng thể IgG đặc hiệu với các kháng nguyên protein của *B. burgdorferi* là phản ứng chẩn đoán chắc chắn. Khi thực hiện phản ứng ELISA dương tính cần làm thêm phản ứng western blot để khẳng định chẩn đoán.

3.4. Các phương pháp khác

Gần đây kỹ thuật PCR được sử dụng để chẩn đoán bệnh Lyme. Tuy nhiên kỹ thuật này chỉ dùng ở những phòng thí nghiệm có trang bị

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Diệt côn trùng tiết túc trung gian bằng phun thuốc diệt côn trùng ở những vùng dịch tễ.

4.2. Điều trị

Borrelia nhạy cảm với nhiều loại kháng sinh thông thường như penicillin, tetracyclin, chloramphenicol, cephalosporin ... hiện nay các thuốc này dùng điều trị các nhiễm trùng do *Borrelia*.

VI KHUẨN BẠCH HẦU (*Corynebacterium diphtheriae*)

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được đặc điểm sinh vật học của vi khuẩn bạch hầu
2. Trình bày khả năng gây bệnh và cơ chế gây bệnh của vi khuẩn này
3. Trình bày được phương pháp chẩn đoán sinh vật học, phương pháp phòng ngừa và điều trị

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 quầng đỏ, 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.

TRỰC KHUẨN THAN, LISTERIA MONOCYTOGENES

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được đặc điểm sinh vật học của trực khuẩn than và *Listeria monocytogenes*
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của hai vi khuẩn này
3. Trình bày được phương pháp chẩn đoán sinh vật học, phương pháp phòng ngừa và điều trị

I. TRỰC KHUẨN THAN (*Bacillus anthracis*)

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Là những trực khuẩn lớn, gram (+), đầu vuông, không di động và thường xếp thành chuỗi. Trong bệnh phẩm vi khuẩn có vỏ, không có nha bào. Trong môi trường nuôi cấy vi khuẩn không có vỏ, hình thành nha bào hình bầu dục nằm ở giữa thân và không làm biến dạng vi khuẩn.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Dễ mọc trên các môi trường nuôi cấy thông thường trong phạm vi pH và nhiệt độ thay đổi một khoảng rộng. Ở môi trường lỏng đáy ống có cặn bông và nước ở trên trong. Ở thạch thường khuẩn lạc lớn, vàng nhạt và xù xì dạng R, nếu ủ ở khí trường CO₂ hình thành vỏ. Trong môi trường nghèo dinh dưỡng tạo nha bào.

1.3. Tính chất sinh hóa

Vi khuẩn hiếu khí không bắt buộc, lên men và không sinh hơi một số loại đường, làm ly giải protein, làm lỏng gelatin và không làm tan máu cừu. Vi khuẩn ở trạng thái sinh trưởng dễ bị tiêu diệt ở 38°C/1 giờ, 55°C/40 phút, 80°C/1 phút. Vi khuẩn ở trạng thái nha bào có sức đề kháng cao và tồn tại rất lâu (ở trong đất tồn tại 20-30 năm).

1.4. Cấu tạo kháng nguyên

B. anthracis có một kháng nguyên vỏ là polypeptit, một kháng nguyên thân là polyosit và một kháng nguyên độc tố. Kháng nguyên vỏ cản trở sự thực bào. Những chủng không vỏ thì không gây bệnh, nhưng kháng thể kháng vỏ không có tính chất bảo vệ. Độc tố gồm 3 protein khác nhau: yếu tố I gây phù, yếu tố II: là kháng nguyên bảo vệ và yếu tố III: gây chết.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Khả năng gây bệnh cho động vật

Bệnh than là một bệnh truyền nhiễm của súc vật, đặc biệt là của loài ăn cỏ (cừu, bò, trâu, ngựa...). Các súc vật mắc bệnh thường bị nhiễm khuẩn huyết và chết. Khi súc vật chết đã chôn sâu, các nha bào có thể vẫn lan trên mặt đất do giun đất, mối... làm nhiễm khuẩn cây cỏ, từ đó các súc vật này ăn phải cây cỏ sẽ bị bệnh và chết.

2.2. Cơ chế gây bệnh

Vi khuẩn sau khi xâm nhập vào cơ thể bằng đường da, đường tiêu hoá hoặc hô hấp, những nha bào bắt đầu phát triển và hình thành những trực khuẩn dạng hoạt động, gây nên hiện tượng phù keo các tổ chức và xung huyết các mô. Trực khuẩn than đi đến các hạch lymphô, lách rồi đến máu. Ở máu, chúng nhân lên nhanh chóng, gây nên nhiễm khuẩn huyết và xâm nhập vào các cơ quan, nhiều nhất là lách, tổ chức phổi.

2.3. Gây bệnh cho người

Bệnh có thể ngẫu nhiên truyền sang người một cách trực tiếp hoặc gián tiếp do người tiếp xúc với súc vật bị bệnh hoặc các sản phẩm của chúng, một số ít trường hợp do hít phải

nha bào hoặc ăn phải thịt nhiễm khuẩn. Bệnh than không truyền trực tiếp từ người này sang người khác. Bệnh than là bệnh nghề nghiệp vì hầu hết các đối tượng tiếp xúc với nguồn gây bệnh trong khi làm việc.

Ở người có thể gặp 3 thể lâm sàng sau:

- Thể da: Hay gặp ở công nhân thuộc da, công nhân lò sát sinh. Vi khuẩn xâm nhập vào da, tại chỗ xâm nhập, xuất hiện nốt phỏng, ở giữa có màu đen do hoại tử, gọi là nốt mủ ác tính. Bệnh tiến triển 24-36 giờ sau khi vi khuẩn xâm nhập vào da, hậu quả là tổn thương da hoại tử. Thường gặp là ở đầu, tay chân. Ngoài ra có thể gặp thể phù ác tính xuất hiện sau mụn mủ, hoặc không có mụn mủ.

- Thể phổi: Do hít phải bụi chứa nha bào, gây ra ô xung huyết hoặc viêm phế quản phổi có thể kèm theo viêm thận, nhiễm độc, dẫn đến nhiễm khuẩn huyết và tử vong.

- Thể dạ dày - ruột: Do ăn phải thịt bị nhiễm khuẩn, bệnh nhân nôn, ỉa chảy, đau bụng dữ dội, sốt cao. Thể này hiếm gặp.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Bệnh phẩm: tùy theo thể lâm sàng mà lấy bệnh phẩm thích hợp:

- Thể da: dịch của nốt mủ hoặc chỗ phù nề
- Thể phổi: đàm, máu
- Thể dạ dày - ruột: phân

3.2. Chẩn đoán trực tiếp

Bệnh phẩm được soi tươi thấy vi khuẩn không di động, nhuộm gram thấy có trực khuẩn gram (+), có vỏ, không có nha bào. Nuôi cấy trên môi trường thạch máu hoặc thạch dinh dưỡng, ủ 35°C/18-24 giờ, vi khuẩn mọc tạo những khuẩn lạc rất dài, to, phẳng, trắng ngà, bờ không đều, bám chắc trên mặt thạch. Bệnh phẩm còn được tiêm truyền chuột lang để gây bệnh thực nghiệm.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1. Phòng bệnh

- Súc vật chết vì bệnh than phải chôn sâu, phủ kín với vôi bột để ngăn ngừa vi khuẩn và nha bào của chúng lan rộng. Đối với công nhân làm việc ở các lò sát sinh cần được bảo hộ lao động tốt và phải đảm bảo vệ sinh môi trường.

- Tiêm vaccine cho súc vật. Vaccine phòng bệnh gồm vaccine sống giảm độc lực chứa nha bào không có khả năng sinh vỏ, đưa vào cơ thể bằng đường tiêm. Hiệu lực bảo vệ khoảng 1 năm. Loại vaccine chiết xuất từ môi trường nuôi cấy các chủng vi khuẩn không có vỏ, sử dụng bằng đường tiêm, hiệu lực bảo vệ 1 năm. Thường tiêm cho những người do nghề nghiệp phải tiếp xúc thường xuyên với súc vật và các sản phẩm của chúng chứa vi khuẩn.

4.2. Chữa bệnh

Điều trị bằng kháng sinh rất có hiệu quả nếu được chẩn đoán sớm. Thường dùng là Penicilline, Tetracycline, streptomycin. Tác dụng tốt nhất là penicillin. Trong trường hợp vi khuẩn kháng penicillin thì nên chọn kháng sinh khác và nên kết hợp các loại kháng sinh đưa lại kết quả tốt hơn.

II. LISTERIA MONOCYTOGENES

Listeria monocytogenes gây bệnh ở súc vật, có thể truyền sang người.

1. Đặc điểm sinh vật học

Là những trực khuẩn Gram (+), không có vỏ, không sinh nha bào. Trong bệnh phẩm, chúng nằm trong tế bào, có hình thể to và ngắn. Trong môi trường nuôi cấy chúng thường xếp như hàng rào và có hình thể dài hơn.

Hiếu kỵ khí tùy ý, dễ mọc trên các môi trường nuôi cấy thông thường, nhiệt độ thích hợp 37°C nhưng cũng phát triển được ở 4°C. Trên thạch thường vi khuẩn mọc tạo thành những khuẩn lạc nhỏ, tròn, xám lơ, bóng. Trên thạch máu sau 48 giờ nuôi cấy có vòng tan máu nhẹ kiểu β .

Catalase (+), thủy phân Esculine, Urease (-), H₂S (-). Vi khuẩn có kháng nguyên thân O và kháng nguyên lông H. Căn cứ vào 2 loại kháng nguyên này, *Listeria monocytogenes* được chia thành 4 typ huyết thanh I, II, III, và IV, thường gặp là các typ I và IV. Vi khuẩn không tiết ra ngoại độc tố nhưng có một nội độc tố gây hoại tử.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Ở chứa vi khuẩn bao gồm các động vật bị ốm, súc vật lành mang mầm bệnh, sữa của động vật bị nhiễm khuẩn mạn tính, thức ăn bị nhiễm khuẩn, bụi... Vi khuẩn tồn tại trong ngoại cảnh lâu vì có sức đề kháng cao.

Đường lây truyền là đường tiêu hoá, ít gặp qua đường hô hấp. Bệnh thường xảy ra đối với phôi thai, trẻ sơ sinh và người già... Ở trẻ sơ sinh bệnh truyền qua rau thai hoặc lây lúc trẻ lọt qua đường sinh dục của người mẹ.

2.2. Khả năng gây bệnh ở người

Listeria monocytogenes gây bệnh cho rất nhiều loài động vật, có thể lây sang người, chủ yếu gây bệnh ở trẻ sơ sinh nhưng cũng gặp ở người lớn. Chúng gây ra viêm màng não, viêm màng não - não, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não nước trong, viêm kết mạc, nhiễm trùng tiết niệu... *Listeria monocytogenes* gây bệnh thể ẩn là phổ biến nhất. Nếu phụ nữ có mang thì thường biểu hiện là sốt, hội chứng giả cúm, hoặc nhiễm khuẩn tiết niệu. Bệnh có thể hoàn toàn yên lặng nhưng đưa lại nhiễm khuẩn cho thai nhi qua đường rau thai và dẫn tới sẩy thai hay đẻ non, trẻ ra đời đã mắc bệnh.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Bệnh phẩm

Bệnh phẩm tùy theo đối tượng và thể bệnh mà lấy cho thích hợp.

- Trẻ sơ sinh: nước não tủy, cứt su, máu, dịch viêm kết mạc...
- Ở thai nhi đã tử vong: các hạt hoại tử của các phủ tạng.
- Ở người mẹ: sản dịch, rau thai, máu.
- Người lớn: nước tiểu, máu, nước não tủy

3.2. Chẩn đoán trực tiếp

Bệnh phẩm được nhuộm soi trực tiếp, có thể tìm thấy trực khuẩn Gram dương nội tế bào và ngoại tế bào. Cấy vào thạch máu ủ môi trường ở 4 °C để làm phong phú vi khuẩn hoặc cấy vào môi trường chọn lọc (có axit nalidixic), xác định vi khuẩn dựa vào hình thể, tính chất di động ở 20°C, catalase (+), ngưng kết với kháng huyết thanh *Listeria* O.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

- Chủ yếu là phòng bệnh chung, chú ý sử dụng các sản phẩm của động vật phải được tiệt khuẩn tốt. Chẩn đoán sớm người mẹ mắc bệnh để điều trị kịp thời.

- Chữa bệnh: Dùng kháng sinh trong thời gian dài (vì vi khuẩn nội tế bào), thường dùng penicillin phối hợp streptomycin, hoặc dùng bactrim, ampicillin... kéo dài 2-3 tuần, đối với bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch có thể dùng 4-6 tuần.

CÁC CLOSTRIDIA GÂY BỆNH

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được tính chất vi khuẩn học của các vi khuẩn *Clostridia* gây bệnh gồm *Clostridium tetani*, các *Clostridia* gây hoại thư, *Clostridium botulinum* và *C. difficile*.
2. Mô tả được tính chất gây bệnh, phương pháp chẩn đoán vi khuẩn học và nguyên tắc phòng và điều trị các nhiễm trùng do các vi khuẩn *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.

I. 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 4-8µm, rộng 0,3- 0,8 µm, 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 37°C, ở nhiệt độ 24°C hình thành nha bào 4-10 ngày, trên 42°C 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 56°C 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 120°C 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 10 typ, 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 synap 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 giãn 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 cùng của tế bào thần kinh ngăn cản các synap 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 ánh sáng, 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 mất 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

II. 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, ϵ 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 ngóc 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.

III. 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 trục 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°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, nhức 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.

IV. CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Clostridium difficile được phát hiện từ năm 1935 và được xem là một thành phần khuẩn chí 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 nhu mô 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 phân 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.

HỌ MYCOBACTERIACEAE

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được các đặc điểm sinh vật học của vi khuẩn lao và vi khuẩn phong.
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của vi khuẩn lao và vi khuẩn phong
3. Trình bày được phương pháp chẩn đoán vi sinh vật.

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 dơ 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 tể 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.

I. 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. Vi khuẩn chứa nhiều 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 lông Sauton vi khuẩn mọc nhiều ở bề mặt chất lỏng thành những mảng nhăn 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 nhăn 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 lắng 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 thế 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 phối 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.

II. 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 $1 - 8 \mu\text{m} \times 0,3 - 0,5 \mu\text{m}$. Vi khuẩn thường tìm thấy trong những tế bào nội mạch của mạch máu hoặc tế bào đơn nhân. Vi khuẩn lây 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 $1 - 5 \text{ cm}$, hoặc tẩm nhuận tỏa lan ở da. Thương tổn ở thần kinh biểu hiện dưới dạng tẩm nhuận 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 tẩm nhuận 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 $0,1 \text{ ml}$ 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 $3 - 5 \text{ mm}$: (+), $5 - 10 \text{ mm}$: (++) , $>10 \text{ mm}$: (+++). 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.

RICKETTSIA, CHLAMYDIA VÀ MYCOPLASMA

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được đặc điểm sinh vật học của *Rickettsia*- *Chlamydia* và *Mycoplasma*
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của các vi khuẩn này và một số bệnh do một số loài *Rickettsia*, *Chlamydia* và *Mycoplasma* quan trọng gây ra.
3. Trình bày được phương pháp chẩn đoán sinh vật học, phương pháp phòng ngừa và điều trị

I. RICKETTSIA

Rickettsia được Ricketts và Wilder phát hiện năm 1910. *Rickettsia* đã có một thời xem như liên hệ mật thiết với virus vì kích thước nhỏ bé và phát triển nội bào. Ngày nay *Rickettsia* được khẳng định là vi khuẩn vì:

- *Rickettsia* có tất cả đặc tính cấu tạo của vi khuẩn, đặc biệt là có vách tế bào điển hình.
- Có tất cả các enzyme cần thiết cho sự chuyển hóa.
- Chứa cả 2 loại axit nucleic: ADN và ARN.
- Phân bào giống vi khuẩn.
- Sử dụng oxy và nhạy cảm với một số kháng sinh (chloramphenicol, tetracyclin).

Bệnh do *Rickettsia* có những đặc điểm chung:

+ Nguồn lây truyền là côn trùng tiết túc, *Rickettsia* thường không gây bệnh ở côn trùng tiết túc nhưng gây bệnh ở người.

+ Trừ trường hợp sốt Q, máu bệnh nhân mắc bệnh do *Rickettsia* chứa kháng thể ngưng kết với chủng OX₁₉ hoặc OX_K của *Proteus vulgaris*.

+ Thương tổn bệnh lý chủ yếu là viêm mạch trừ trong sốt Q phế viêm quan trọng hơn.

+ Tất cả những bệnh do *Rickettsia* đều là những bệnh cấp tính với những triệu chứng lâm sàng: sốt, đau đầu, nổi ban trừ trường hợp sốt Q không nổi ban.

- Dựa vào đặc điểm lâm sàng, dịch tễ học và miễn dịch học người ta chia *Rickettsia* làm 4 nhóm:

+ Nhóm I: Sốt phát ban dịch tể, mầm bệnh là: *R. prowazeki*, *R. mooseri*.

+ Nhóm II: Sốt có nốt, mầm bệnh là *R. conori*, *R. rickettsi*, *R. canada*, *R. akari*, *R. australis*.

+ Nhóm III: Nhóm sốt phát ban rừng rú (sốt sông Nhật bản): *R. tsutsugamushi* (*R. orientalis*) hiện nay là *Oriental tsutsugamushi*

+ Nhóm IV: Nhóm sốt "Q" (Query). Mầm bệnh là: *R. burnetti*.

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Rickettsia hình dạng thay đổi qua các giai đoạn phát triển: cầu khuẩn đứng riêng rẽ hoặc xếp từng đôi, trục khuẩn và hình sợi. Thường gặp nhất là hình trục khuẩn. Kích thước 0,5x1µm. Nhuộm Gram bắt màu Gram âm. Lúc nhuộm Giemsa hoặc Machiavello, *Rickettsia* có thể quan sát ở kính hiển vi quang học. Nhuộm Giemsa vi khuẩn bắt màu xanh, nhuộm Machiavello vi khuẩn bắt màu đỏ khá tương phản với màu xanh của tế bào vật chủ.

1.2. Cấu tạo hóa học

Rickettsia chứa ARN và ADN theo tỷ lệ 3,5 : 1, vách tế bào giống như vách tế bào vi khuẩn Gram âm chứa phức hợp glycopeptit.

1.3. Cấu trúc kháng nguyên

Có 2 loại kháng nguyên được phân biệt.

- Kháng nguyên hòa tan: có tính đặc hiệu nhóm.
- Kháng nguyên không hòa tan: liên quan đến bề mặt của vi khuẩn, phân biệt loài.

1.4. Độc tố

Một số *Rickettsia* sinh ra một loại độc tố hoà tan trong nuôi cấy, có tính chất gây tan máu và hoại tử. Khi tiêm độc tố này cho động vật thì chúng bị chết sau vài giờ và tổn thương bệnh lý giống như do vi khuẩn gây ra. Ngoài ra hoạt tính gây bệnh còn phụ thuộc vào enzyme gây tan huyết, độc tố gắn chặt với thân vi khuẩn. Độc tố bị phá hủy lúc đun 60° trong 30 phút, nhưng vẫn giữ được tính kháng nguyên. Độc tố bị trung hòa bởi kháng huyết thanh đặc hiệu.

2. Khả năng gây bệnh

Rickettsia phát triển ở tế bào nội mạch vách huyết quản, ở đó chúng nhân lên và bài tiết ra yếu tố tiền đông máu, qua trung gian của độc tố làm cho những tế bào đó phồng lên rồi hoại tử nên mạch máu bị nghẽn rồi bị vỡ nên những thương tổn của mạch máu trông rõ ở da.

Ở não người ta tìm thấy thương tổn ở mạch máu của chất xám. Tim cho thấy những thương tổn ở mạch máu nhỏ.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Tiêm truyền vào động vật thí nghiệm

Lấy máu lúc bệnh mới phát tiêm, vào chuột lang, chuột nhắt hoặc trứng gà lộn. Đối với sốt sông Nhật Bản, bệnh phẩm được tiêm vào phúc mạc chuột nhắt, lấy chất ngoại tiết của phúc mạc chuột phết lên lam nhuộm Giemsa, nhuộm miễn dịch huỳnh quang.

3.2. Phản ứng huyết thanh:

- *Phản ứng không đặc hiệu*: Phản ứng Weil-Felix:

Rickettsia và *Proteus vulgaris* hình như có chung một số kháng nguyên, lúc nhiễm *Rickettsia* bệnh nhân sản sinh một số kháng thể ngưng kết với một vài chủng *Proteus vulgaris* (chủng OX₁₉, OX₂, OX_K) như *R.prowazeki* (OX₁₉), *Oriental tsutsugamushi* (OX_K) và *R.mooseri* (OX₁₉).

- *Phản ứng đặc hiệu*: Kháng nguyên thu hoạch ở sản phẩm nuôi cấy ở trứng gà lộn có thể làm các phản ứng ngưng kết, phản ứng kết hợp bổ thể hoặc miễn dịch huỳnh quang.

4. Phòng ngừa và điều trị

4.1. Phòng ngừa

Bệnh *Rickettsia* lây nhiễm do côn trùng tiết túc: ve, chích, rận, mò... nên phải diệt côn trùng truyền bệnh. Phòng bệnh bằng vaccine cho những người đi đến ổ dịch. Vaccine điều chế bằng kháng nguyên thu hoạch ở túi lòng đỏ trứng. Cũng có thể phòng ngừa bằng kháng sinh.

4.2. Điều trị

Rickettsia nhạy cảm với kháng sinh. Tốt nhất là điều trị bằng tetracyclin và chloramphenicol. Kháng sinh ức chế sự phát triển của *Rickettsia*. Không nên dùng sulfamid vì thuốc này tăng cường sự phát triển của vi khuẩn.

5. Những bệnh rickettsia quan trọng

Thường gặp ở nhiều nơi là sốt phát ban dịch tể sốt phát ban chuột, sốt sông Nhật Bản và sốt Q.

5.1. Sốt phát ban dịch tể

Do *R.prowazeki* là bệnh cấp tính do chích rận lây truyền. Đặc điểm: sốt cao, đau đầu dai dẳng, nổi ban, li bì, thờ ơ. Nhiệt độ có thể lên đến 39 - 40°C trong ngày đầu hoặc 2 - 3 ngày sau, khi nhiệt độ lên 40°C thì giữ nguyên, ít thay đổi cho đến khi lành hoặc điều trị. Đau đầu

dai dẳng, nặng khó cải thiện với mọi cố gắng làm giảm đau. Nổi ban từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 7, lúc đầu ở phần trên của thân rồi lan khắp cơ thể trừ mặt, lòng bàn tay, bàn chân. Viêm kết mạc và mặt ửng đỏ cũng được quan sát. Nếu điều trị tốt nhiệt độ trở về bình thường trong vòng 2 - 5 ngày. Thời gian bình phục kéo dài 2 - 3 tháng. Trong những vụ dịch tử vong có thể từ 6 - 30%. Bệnh gắn liền với chiến tranh và nghèo đói.

5.2. Sốt phát ban chuột

Do *R. mooseri*, trong thiên nhiên là bệnh truyền nhiễm của chuột do bọ chét *Xenopsylla cheopis* truyền bệnh từ chuột sang người. Bệnh gặp ở nhiều nơi trên thế giới nhất là ở các hải cảng. Bệnh sốt cấp tính có những nét chung với bệnh sốt phát ban dịch tễ nhưng nhẹ hơn, ít khi chết trừ trường hợp bệnh nhân già yếu. Bệnh phát triển dần dần, sốt ít khi 39°C, thường lên xuống và chấm dứt sau 9 - 13 ngày, đau đầu ít nghiêm trọng, nổi ban ít mạnh mẽ, thời gian nổi ban ngắn hơn.

5.3. Sốt sông Nhật Bản

Do *Oriental tsutsugamushi*. Bệnh sốt cấp tính có thể nhẹ hay nặng, do mò truyền từ loài gặm nhấm sang người. Bệnh thường xảy ra đột ngột, với sốt, ớn lạnh, nhức đầu, vết bọ đốt bị loét rồi đóng vảy đen, hạch kế cận sưng to, viêm kết mạc cũng thường được quan sát. Sốt có thể lên đến 40,5 °C và giữ ở mức độ đó trong 14 ngày hay hơn. Ở những bệnh nhân không được điều trị, đau đầu nghiêm trọng và dai dẳng. Ban hiện ra ở thân từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 8. Ngoài ra ở những bệnh nhân nặng không được điều trị còn có dấu chứng viêm phổi, dấu chứng thần kinh trung ương: mê sảng. Tính chất nghiêm trọng của bệnh thay đổi theo vùng.

5.4. Bệnh sốt Q (Query)

Tác nhân là *R. burneti*. Nguồn bệnh là ve truyền sang gia súc. Bệnh truyền từ gia súc sang người phần lớn do hít phải bụi nhiễm khuẩn, không nổi ban, không có kháng thể ngưng kết với *Proteus vulgaris*. Bệnh lưu hành nhiều nơi trên thế giới. Bệnh thường xảy ra đột ngột: sốt, đau đầu, mệt mỏi, bệnh giống như cúm, viêm phổi không điển hình. Đau đầu nghiêm trọng là nét khá đặc hiệu, nhiệt độ lên xuống và thường kéo dài 6 - 12 ngày. Dấu hiệu đường hô hấp: phim X quang cho thấy hình ảnh thâm nhiễm từng đám tương tự như viêm phổi không điển hình. Bệnh thường khỏi không để lại di chứng.

II. CHLAMYDIA

Chlamydia gây nên nhiều bệnh khác nhau, đặc biệt là bệnh mắt hột, bệnh Nicolas-Favre, bệnh sốt vệt - sốt chim (Ornithose- psittacose). Ngày nay người ta còn thấy *Chlamydia* là tác nhân của một số bệnh về đường sinh dục - tiết niệu, bệnh viêm nhiễm tiểu khung, bệnh viêm niệu đạo...

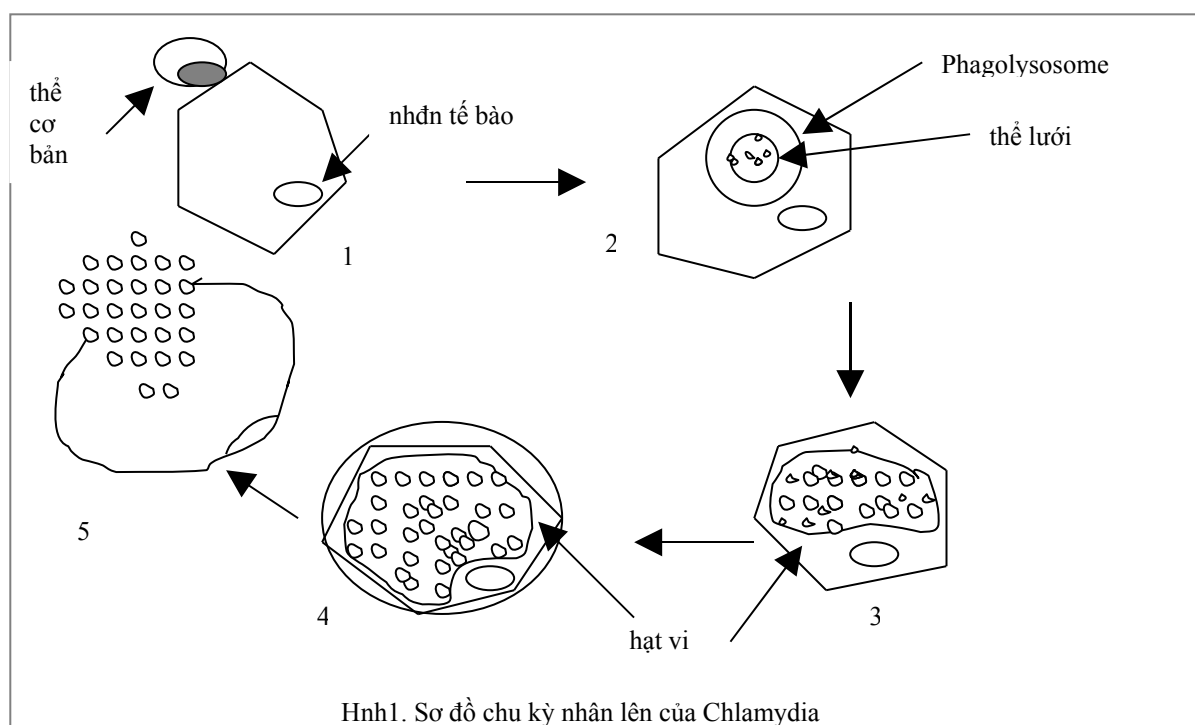
1. Đặc điểm sinh vật học

Chlamydia sống ký sinh nội bào, kích thước rất nhỏ bé nhưng không phải là virus mà là vi khuẩn vì:

- Chứa 2 loại axit nucleic: ADN và ARN.
- Có vách tế bào bản chất mucoprotein chứa axit muramic.
- Chứa ribosom và nhiều enzyme chuyển hóa.
- Chúng nhân lên theo kiểu phân đôi
- Nhạy cảm với nhiều kháng sinh.

1.1. Hình thái và chu trình phát triển

Chu trình phát triển nối tiếp giữa 2 thể: thể cơ bản đường kính 300nm có vỏ cứng để sống sót lúc phóng thích khỏi tế bào và thể lưới đường kính trên 1000nm thích hợp để nhân lên bên trong tế bào. Hai thể này và những thể trung gian khác bắt màu khi nhuộm Giemsa hay Machiavello.



Chlamydia có ái lực với tế bào biểu mô của niêm mạc. Thể cơ bản xâm nhiễm tế bào biểu mô theo cơ chế ẩm bào. Trong khoảng 8 giờ thể cơ bản tổ chức lại thành thể lưới, thể này nhân lên bằng phân liệt. Sau 24 giờ những thể lưới tổ chức thành những thể cơ bản nằm ở bên trong một thể vùi ở trong nguyên tương của tế bào vật chủ. Sau đó tế bào bị vỡ và giải phóng ra các tiểu thể. Trên nuôi cấy tế bào, tế bào vật chủ bị chết và tự ly giải 40 - 60 giờ sau khi nhiễm trùng.

1.2. Đặc tính hóa học và chuyển hóa

Chlamydia thích nghi mạnh mẽ với sự sống ngoại bào và sự phát triển nội bào. Chúng phụ thuộc nhiều vào tế bào vật chủ. Chúng cản trở sự tổng hợp protein và ADN của tế bào vật chủ. Chúng tạo nên những đại phân tử riêng của chúng nhưng sử dụng năng lượng chuyển hóa của tế bào vật chủ.

1.3. Kháng nguyên

Có 2 loại kháng nguyên:

- Kháng nguyên đặc hiệu nhóm: có thể phát hiện trong dịch thủy phân vi khuẩn.
- Kháng nguyên đặc hiệu typ: liên quan đến lớp ngoài cùng của vỏ ở *Chlamydia* nguyên vẹn.

1.4. Miễn dịch

Bệnh *Chlamydia* có xu hướng mạn tính và có quá trình tái phát nếu không được điều trị. Tính chất mạn tính của sự nhiễm trùng cho thấy sự đáp ứng miễn dịch không hiệu quả, nhưng thông thường người bệnh có thể hạn chế hoặc khu trú chứng bệnh mà không phát sinh di chứng nghiêm trọng. Kháng thể trung hòa kết hợp với kháng nguyên vỏ của *Chlamydia* ngăn cản sự lan tràn nhiễm trùng *Chlamydia* đến những tế bào nhạy cảm nhưng không làm bất hoạt *Chlamydia* nằm bên trong tế bào. Người bị nhiễm trùng tiềm tàng tương đối miễn dịch với sự tái nhiễm nhưng có thể tiếp tục phóng thích vi khuẩn và tạo nên người lành mang trùng.

1.5. Phân loại

- Tác nhân gây bệnh mắt hột (Trachome): *Chlamydia trachomatis*.

- Tác nhân gây bệnh viêm hạch bạch huyết hoa liễu ở bẹn (Lymphogranulomatose venerienne) do *Chlamydia lymphogranulomatosis*.

- Tác nhân gây bệnh sốt vệt sốt chim (Ornithose- psittacose) do *Chlamydia psittaci*.

- Tác nhân bệnh tăng tế bào lympho lưới lành tính còn gọi là bệnh mèo cào (Lymphoreticulose benigne).

- Tác nhân gây viêm niệu đạo, cổ tử cung và kết mạc thể vùi do *Chlamydia oculogientalis*

2. Một số bệnh do chlamydia gây nên

2.1. Bệnh do Chlamydia trachomatis gây ra

Chlamydia trachomatis gồm 18 typ huyết thanh được ký hiệu từ A đến K và L_{1,2,3}

2.1.1. Bệnh mắt hột

Viêm kết mạc do mắt hột do *Chlamydia trachomatis* typ A-C. Bệnh lưu hành ở các xứ nóng, trên thế giới có khoảng 460 triệu người mắc bệnh, trong đó có 6 triệu người bị biến chứng mù hoàn toàn.

Bệnh tiến triển qua 4 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: Viêm kết mạc thể nang thường kèm theo bội nhiễm vi khuẩn.
- Giai đoạn 2: Viêm kết mạc thể hạt.
- Giai đoạn 3: Có những biến chứng cơ học như sẹo, loét và bội nhiễm.
- Giai đoạn 4: Hồi phục kèm theo sẹo kết mạc, loét giác mạc và có thể bị mù lòa nếu không được điều trị tích cực.

Điều trị bằng thuốc mỡ tetracylin.

2.1.2. Bệnh viêm đường tiết niệu - sinh dục lây nhiễm qua đường tình dục

Do *Chlamydia trachomatis* typ D - K. Hiện nay bệnh tăng về số lượng và gây nhiều biến chứng nặng. Ở nam giới biểu hiện đầu tiên là viêm niệu đạo, sau đó có thể dẫn đến viêm mào tinh hoàn. Ở nữ giới biểu hiện viêm trong cổ tử cung, sau đó dẫn đến viêm niệu đạo, nếu không được điều trị tốt sẽ dẫn đến viêm đường sinh dục thấp, rồi viêm vòi trứng có thể đưa đến biến chứng có thai ngoài tử cung.... Ở trẻ sơ sinh có thể bị lây nhiễm từ người mẹ qua rau thai hoặc sau khi đi qua cổ tử cung, âm đạo của người mẹ bị bệnh gây nên viêm kết mạc mắt trẻ sơ sinh.

2.1.3. Bệnh lymphogranulomatose

Đây là tác nhân gây bệnh viêm hạch bạch huyết hoa liễu ở bẹn hay bệnh Nicolas Favre do *Chl.trachomatis* typ huyết thanh L_{1, 2, 3}. Bệnh lây truyền qua đường sinh dục, sau 3 - 26 ngày tiếp xúc bắt đầu xuất hiện các triệu chứng sau: tổn thương khu trú đường sinh dục biểu hiện một vết loét nhỏ ở quy đầu, hậu môn, âm hộ... Vết loét thoáng qua sau đó lành mà không có sẹo, sau đó từ 1 - 2 tháng có nhiều hạch bẹn, tập trung thành khối lớn rồi bị dò ra như một áp xe, miệng chỗ dò như tổ ong hoặc miệng bình tưới. Viêm hạch bẹn lành không để sẹo. Tuy nhiên thương tổn có thể gây biến chứng: hẹp hậu môn - trực tràng, chân voi, viêm não - màng não, đau khớp... kèm theo dấu hiệu toàn thân là sốt và lách to.

2.2. Bệnh sốt vệt - sốt chim (Psittacosis - Ornithosis)

Bệnh do *Chlamydia psittaci*. Ủ bệnh 1 - 2 tuần, bệnh phát đột ngột hoặc âm ỉ. Ổn lạnh, sốt đau đầu và viêm phổi không điển hình. Mầm bệnh có ở các loài chim nuôi như bồ câu, gà, vịt, vẹt và một vài loài chim hoang dại. Bệnh lây qua đường hô hấp hoặc do vết thương. Vi khuẩn vào máu rồi đến phổi, từ đó lây sang người khác qua đường hô hấp.

Điều trị bằng tetracyclin. Sulfamid và streptomycin không có tác dụng.

2.3. Bệnh do *Chlamydia pneumoniae* gây ra

Với viêm phổi kẽ, viêm phế quản, viêm xoang, viêm họng thường gặp ở tuổi vị thành niên và thanh niên, ở người già thường biểu hiện lành tính và không triệu chứng.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

Do vi khuẩn ký sinh nội bào nên mẫu nghiệm cần phải nhiều các tế bào biểu mô như:

- Dịch nạo niệu đạo, dịch tiền liệt tuyến, tinh dịch, dịch trong cổ tử cung, mẫu sinh thiết vòi trứng, dịch túi cùng âm đạo

- Dịch nạo kết mạc mắt trong bệnh mắt hột

- Dịch tiết mũi hầu, dịch tiết phế quản phổi, dịch rửa phế quản

Mẫu nghiệm cần phải được bảo quản ở 4°C

Nhuộm soi mẫu nghiệm trên tiêu bản nhuộm bằng phương pháp Giem sa hoặc Machiavello, thấy những tiểu thể hạt ưa kiềm trong hoặc ngoài tế bào. Có thể phân lập *Chlamydia* trên các nuôi cấy tế bào hoặc cấy vào trứng gà áp để quan sát tính chất xâm nhiễm. Xác định bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trực tiếp hoặc gián tiếp để phát hiện *Chlamydia*, có thể dùng kỹ thuật miễn dịch enzyme (ELISA) để phát hiện kháng nguyên của *Chlamydia*. Hiện nay có thể dùng phương pháp khuếch đại gen (kỹ thuật PCR) để chẩn đoán nhiễm trùng do *Chlamydia trachomatis*

3.2. Chẩn đoán gián tiếp

- Phản ứng vi lượng miễn dịch huỳnh quang (micro-immunofluorescence) để xác định kháng thể và cho phép chẩn đoán loài nhiễm trùng, đặc biệt loài *Chlamydia trachomatis*.

- Ngoài ra người ta còn sử dụng phản ứng kết hợp bổ thể và phản ứng ELISA để phát hiện kháng thể kháng lipopolysaccharide. Tuy nhiên phải lấy huyết thanh làm 2 lần cách nhau 2 tuần để tìm hiệu giá kháng thể.

4. Phòng ngừa và điều trị

4.1. Phòng ngừa

- Đối với bệnh mắt hột: cần phải tăng cường các biện pháp vệ sinh như không dùng khăn chung, đảm bảo nguồn nước sạch trong sinh hoạt...

- Đối với bệnh sinh dục tiết niệu dễ lây lan do quan hệ tình dục do đó cần phát hiện sớm và điều trị kịp thời và có biện pháp phòng bệnh cho vợ hoặc chồng, bài trừ mãi dâm, giáo dục giới tính

Việc phòng bệnh bằng vaccine hiện nay vẫn đang được nghiên cứu

4.2. Điều trị

Điều trị bằng tetracyclin, sulfamid, erythromycin tùy theo từng loài *Chlamydia*.

III. MYCOPLASMA

1. Đặc điểm sinh vật học

1.1. Hình thể

Mycoplasma là vi khuẩn không vách tế bào, kích thước nhỏ, khó nhuộm với thuốc nhuộm kiềm, hình thể khác nhau tùy thuộc vào thời gian nuôi cấy và thay đổi theo từng bước nhuộm, người ta có thể quan sát bằng kính hiển vi nền đen, nhuộm Giemsa.

1.2. Tính chất nuôi cấy

Mycoplasma có thể phát triển trên môi trường có hoặc không có tế bào sống, hiếu khí hoặc kỵ khí tuyệt đối, nhiệt độ thích hợp 35 - 37°C, pH 7 - 7,8. Trên môi trường lỏng khó quan sát vi khuẩn mọc vì canh khuẩn trong suốt. Trên môi trường đặc mọc thành khuẩn lạc có trung tâm tối và dày, mọc lặn xuống thạch, rìa khuẩn lạc mỏng và bệt.

1.3. Cấu trúc hóa học

- Chứa ADN và ARN, tỷ lệ ARN/ADN nhỏ hơn 1
- Không có vách tế bào nhưng có một vỏ mỏng như màng nguyên tương của vi khuẩn
- Quá trình nhân lên khá phức tạp và phụ thuộc vào môi trường, người ta quan sát thấy cả hiện tượng song phân và hiện tượng nảy chồi. Trên nuôi cấy tế bào, vi khuẩn hầu hết phát triển trên bề mặt tế bào.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

Người ta tách ở vi khuẩn những thành phần hóa học mang tính chất khác nhau. Mỗi thành phần hóa học có khả năng tham gia vào một loại phản ứng huyết thanh nhất định.

1.5. Sức đề kháng

Mycoplasma tương đối bền vững lúc bị đông băng rồi tan băng. Trong huyết thanh vi khuẩn có thể tồn tại ở 56°C trong 2 giờ, chúng dễ bị phá hủy bởi siêu âm. Nhạy cảm với pH axit hoặc pH kiềm.

2. Khả năng gây bệnh

Ở người *Mycoplasma* có một ái tính với niêm mạc hô hấp và niêm mạc đường sinh dục. Đa số loài sống hoại sinh. Chỉ có 4 loài gây bệnh chắc chắn ở người đó là: *Mycoplasma pneumoniae* gây bệnh hô hấp, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* và *Mycoplasma (Ureaplasma) urealyticum* là tác nhân của bệnh đường sinh dục. Còn các loài khác khả năng gây bệnh chưa biết rõ.

- *M.pneumoniae* là tác nhân gây bệnh viêm phổi tiên phát không điển hình ở người. Các triệu chứng chính là sốt, rét run, toát mồ hôi, ho khan dữ dội, khó thở và đau ngực. Bệnh có thể gặp ở bất kỳ lứa tuổi nào, nhưng thường gặp ở trẻ em. *M.pneumoniae* thường gây nên các vụ dịch nhỏ vào mùa xuân và thu.

- *M. urealyticum*, *M. genitalium* gây viêm niệu đạo áp xe tuyến Bartholin, viêm vòi trứng. *M. hominis* gây viêm khung chậu ở phụ nữ có thai, có thể gây sảy thai. Trẻ sơ sinh có thể bị viêm phổi, nhiễm trùng máu, viêm màng não... do mẹ bị nhiễm trùng sinh dục bởi vi khuẩn này.

- Khả năng gây bệnh của các *Mycoplasma* khác như *M.fermentans*, *M.penetrans* chưa được xác định một cách rõ ràng.

3. Chẩn đoán vi sinh vật

- Bệnh phẩm: Lấy bệnh phẩm thích hợp như dịch rửa phế quản, chất bài tiết của phổi cũng có thể chất dịch từ cơ quan sinh dục.

- Bệnh phẩm nuôi cấy trên các môi trường chọn lọc đặc biệt. Sau đó định loại bằng cách phát hiện những canh khuẩn điển hình bằng thuốc nhuộm Dienes, tìm khả năng tan máu và hấp thụ hồng cầu, tính chất lên men glucose...

- Có thể chẩn đoán huyết thanh bằng các phản ứng kết hợp bổ thể, phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu, ELISA... Phải tìm động lực kháng thể

4. Phòng bệnh và điều trị

- Chưa có vaccine phòng bệnh: đang nghiên cứu vaccine đa giá phối hợp.
- Điều trị bằng kháng sinh macrolide, tetracyclin, chloramphenicol, furadantin, spiramycin, fluoroquinolon...