

PHẦN III

CÁC VIRUS GÂY BỆNH

CÁC VIRUS HỌ *HERPESVIRIDAE***Mục tiêu học tập**

1. Mô tả được tính chất virus học của các virus họ herpes HSV1 & HSV2, Varicella zoster virus, cytomegalovirus và Epstein Barr Virus.
2. Trình bày được tính chất gây bệnh, chẩn đoán phòng thí nghiệm, các nguyên tắc phòng bệnh và điều trị đối các nhiễm trùng do virus họ Herpes.

I. ĐẠI CƯƠNG

Herpes bao gồm nhiều virus gây bệnh cho người, chúng gây nên các nhiễm trùng cấp sau đó nhiều virus có thể tồn tại trong tổ chức của cơ thể và gây nên nhiều đợt tái phát. Các nhiễm trùng do virus herpes thường xảy ra ở những bệnh nhân bị giảm miễn dịch. Nhiều thuốc chống virus hiện nay rất có hiệu quả để điều trị những nhiễm trùng do một số virus trong họ này.

Virus họ *Herpesviridae* có một số tính chất sau :

- Lõi nucleocapsid có cấu trúc hình khối đa diện.
- Bên trong nucleocapsid có chứa ADN chuỗi đôi.
- Vỏ ngoài cùng là lipid nên hạt virus trưởng thành có kích thước khoảng 150 - 200 nm.

Các thành viên của virus herpes gồm

Tên khoa học	Tên thường gọi	tên viết tắt
<i>- Dưới họ alphaherpesvirinae(subfamily)</i>		
Human Herpesvirus 1	Herpes simplex virus typ 1	HSV-1
Human Herpesvirus 2	Herpes simplex virus typ 2	HSV-2
Human Herpesvirus 3	Varicella zoster virus	VZV

Các virus này có một số tính chất sinh học chung như chu kỳ phát triển ngắn, chúng gây ly giải tế bào nhiễm trùng và gây nhiễm trùng tiềm ẩn ở các tế bào thần kinh

- Dưới họ Betaherpesvirinae

Human Herpesvirus 5	Cytomegalovirus	CMV
---------------------	-----------------	-----

Virus này có chu kỳ phát triển dài, chúng gây tế bào khổng lồ ở tổ chức nhiễm trùng, và gây nhiễm trùng tiềm ẩn ở tế bào tuyến nước bọt, tế bào thận.

- Dưới họ gammaherpesvirinae

Human herpesvirus 4	Epstein Barr virus	EBV
---------------------	--------------------	-----

Chu kỳ phát triển của virus này thay đổi, chúng gây tăng sinh tế bào ở tổ chức nhiễm trùng, và gây nhiễm trùng tiềm ẩn ở tổ chức lympho

Gần đây các virus mới thuộc họ này được mô tả là Human Herpesvirus 6 gây bệnh sốt, hạch cổ lớn và phát ban ở trẻ em, Human herpesvirus 7 vai trò gây bệnh của virus này đang được khảo sát.

II. CÁC VIRUS HERPES SIMPLEX*1. Tính chất của virus***1.1. Cấu tạo**

Hạt virus có kích thước 130 - 200 nm, nucleocapsid là một khối đa diện đường kính 78 nm được cấu tạo bởi 162 capsome. Các capsome sắp xếp theo trục đối xứng 5:3:2, mỗi capsome là một khối lăng trụ kích thước 9 x 12 nm có lỗ thủng ở giữa đường kính 4 nm tạo thành ống trụ rỗng. Trong là genome chứa chuỗi đôi ADN có trọng lượng phân tử 100×10^6 dalton, chứa các gen mã hóa cho 70 hoặc nhiều hơn các sản phẩm của virus.

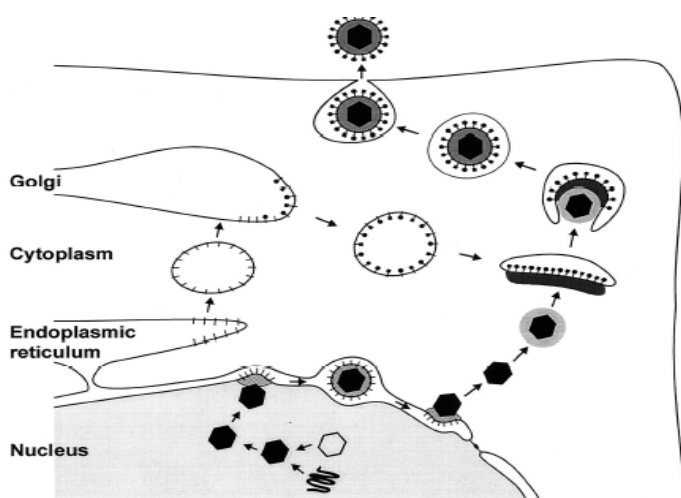
Vỏ bên ngoài là 2 lớp lipid có chứa 5- 6 glycoprotein. Các glycoprotein này làm trung gian cho virus gắn và xâm nhập vào bên trong tế bào vật chủ.

1.2. Sự nhân lên của virus

Virus herpes simplex có thể xâm nhiễm hầu hết dòng tế bào nuôi cấy có nguồn gốc từ các động vật xương sống như tế bào thận người, tế bào thận thỏ, tế bào ổi, tế bào lưỡng bội.

Virus gắn vào các receptor trên bề mặt tế bào vật chủ, vỏ virus kết hợp với màng tế bào để giải phóng nucleocapsid vào trong bào tương của tế bào, nucleocapsid được tháo rời để giải phóng ADN của virus. Khi ADN của virus đã được sao chép, các protein cấu trúc được tổng hợp, nucleocapsid sẽ được lắp ráp lại ở trong nhân tế bào vật chủ. Virus nhận vỏ ngoài của nó khi nucleocapsid tạo chồi qua màng trong nhân ra khoảng quanh nhân. Ở một số tế bào bị xâm nhiễm sự sao chép của virus ở trong nhân tạo nên 2 loại hạt vùi:

- Hạt vùi typ A ưa kiềm, nhuộm Feulgen (+) chứa ADN của virus
- Hạt vùi ưa axit không có axit nhân của virus hoặc protein của nó, hạt vùi này là dấu hiệu của sự nhiễm trùng virus



Hình 2. Chu kỳ phát triển HSV bên trong tế bào

Hạt virus giải phóng ra ngoài tế bào qua lưới nội tương và bộ máy golgi, các glycoprotein được tìm thấy trên bề mặt hạt virus cũng như trên bề mặt của tế bào bị xâm nhiễm

1.3. Khả năng đề kháng

Virus bị phá hủy bởi ether, cồn, chúng bị bất hoạt ở 52°C trong 30 phút. Virus mất khả năng xâm nhiễm khi chiếu tia cực tím ở nhiệt độ phòng. Virus được bảo quản trong dịch treo tổ chức nhiễm virus ở trạng thái lạnh.

1.4. Miễn dịch

Đáp ứng miễn dịch dịch thể và đáp ứng miễn dịch tế bào đóng vai trò quan trọng trong nhiễm trùng do virus herpes. Các glycoprotein bề mặt virus là những kháng nguyên được nhận biết bởi các kháng thể qua phản ứng trung hòa và qua sự tiêu tế bào miễn dịch.

Nhiều quần thể tế bào gồm tế bào giết tự nhiên NK cell, đại thực bào, quần thể lympho T và các lymphokin do các tế bào này sản xuất ra có vai trò bảo vệ chống lại sự nhiễm trùng của virus herpes.

2. Khả năng gây bệnh

Virus herpes simplex gây nhiều bệnh cảnh lâm sàng khác nhau. Nhiễm trùng có thể nguyên phát hoặc tái hoạt, nhiễm trùng nguyên phát xảy ra ở những người không có kháng thể chống lại virus herpes simplex. Trái lại trong nhiễm trùng tái hoạt tổn thương xảy ra ở những bệnh nhân đã có kháng thể chống lại virus này.

Cả 2 typ virus (virus herpes typ 1 và virus herpes typ 2) gây nhiễm trùng các tế bào biểu mô và tạo các nhiễm trùng tiềm tàng ở tế bào thần kinh.

Virus typ 1 thường gây các nhiễm trùng ở miệng và mũi hầu như viêm miệng, viêm lợi, eczema do virus herpes, viêm kết mạc mắt sừng hóa, viêm não.

Virus typ 2 gây các tổn thương ở đường sinh dục nam cũng như nữ, gây nhiễm trùng herpes ở trẻ sơ sinh khi đứa bé sinh qua đường sinh dục bà mẹ đang bị nhiễm trùng herpes đường sinh dục.

Cả hai typ gây nhiễm trùng cơ quan như viêm thực quản, viêm phổi, viêm gan xảy ra trên cơ địa bệnh nhân suy miễn dịch.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Chẩn đoán phòng thí nghiệm nhiễm trùng do virus herpes đã trở nên cần thiết khi mà nhiều thuốc điều trị đang có sẵn. Trong nhiều năm gần đây có nhiều phương pháp giúp chẩn đoán nhanh nhiễm trùng do virus herpes

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

- Nhuộm trực tiếp tổ chức tổn thương bằng nhuộm Giemsa, Wright tìm tế bào khổng lồ điển hình, tìm tiểu thể nội bào trong nhân, tìm virus bằng kính hiển vi điện tử.

- Xác định kháng nguyên virus trong tổ chức bằng thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang; thử nghiệm miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) với kháng thể đơn dòng.

- Phân lập virus từ các tổn thương mụn nước, chất ngoáy, tổ chức bị bệnh... cấy lên các tổ chức nuôi cấy tế bào. Sau 48 - 96 giờ virus herpes simplex gây hiệu ứng tế bào bệnh lý điển hình.

- Hiện nay nhiều kỹ thuật mới để xác định virus herpes từ các loại bệnh phẩm như xác định chuỗi nucleotid đặc hiệu của virus bằng kỹ thuật lai ADN hoặc bằng phản ứng khuếch đại chuỗi gen PCR (polymerase chain reaction). Các kỹ thuật này vẫn còn ít dùng ở các phòng thí nghiệm để chẩn đoán thường quy nhiễm trùng herpes.

3.2. Chẩn đoán huyết thanh học

- Hiện nay phản ứng western blot và nhiều loại phản ứng ELISA xác định kháng thể IgM và IgG trong huyết thanh có sẵn để chẩn đoán nhiễm trùng HSV-1 và HSV-2.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng ngừa

Nhiều vaccine đã được thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, hiện nay chưa có loại vaccine nào được đưa vào sử dụng. Nên tránh tiếp xúc với bệnh nhân bị nhiễm trùng virus herpes đường sinh dục.

4.2. Điều trị

Hiện nay có nhiều thuốc chống virus herpes hữu hiệu và có sẵn để điều trị nhiễm trùng virus herpes tại chỗ hoặc toàn thân. Những thuốc này gồm vidarabin, acyclovir và các dẫn chất của thuốc này như famciclovir, valacyclovir là các thuốc thường dùng. Các thuốc khác như Trifluothymidin, Idoxuridine được dùng để điều trị các tổn thương herpes tại chỗ.

III. VIRUS THỦY ĐẬU - ZONA (VARICELLA - ZOSTER VIRUS)

1. Tính chất của virus

Virus thủy đậu-zona (viết tắt là VZV) là một thành viên của họ herpes virus nên có đặc tính cấu trúc như virus herpes simplex

- Virus có vỏ ngoài bằng lipid, kích thước của hạt virus 150 - 200 nm

- Lõi nucleocapsid có đối xứng hình khối đa diện, trong chứa phân tử ADN chuỗi đôi, trọng lượng phân tử khoảng 80×10^6 dalton.

Virus phát triển trong các nuôi cấy tế bào như tế bào ối, tế bào xơ non, tế bào lưỡng bội. Sự nhân lên của virus tạo ra các đám tổn thương riêng rẽ lan rộng, tế bào bị bệnh có nhân to chiết quang, nguyên tương co tròn lại, có tiểu thể nội bào ưa axit ở trong nhân.

Virus rất dễ chết, muốn bảo quản phải giữ tổ chức nuôi cấy trong điều kiện lạnh.

2. Gây bệnh cho người

Virus thủy đậu- zona gây 2 bệnh cảnh lâm sàng ở người là bệnh thủy đậu và bệnh zona.

2.1. Bệnh thủy đậu

Người là ổ chứa virus duy nhất, bệnh thủy đậu là hậu quả của nhiễm trùng nguyên phát virus VZV, bệnh rất thường gặp ở trẻ em, ít khi gặp ở người lớn. Virus xâm nhập vào đường hô hấp trên phát triển tại chỗ gây nhiễm virus máu để phân tán đến các cơ quan, da, thần kinh...

Tổn thương ở da, tế bào biểu bì sưng phồng tạo phỏng nước, kèm dấu hiệu toàn thân với sốt, mệt mỏi toàn thân, bệnh khởi sau 10 ngày đến 2 tuần, tổn thương ở da không để lại sẹo. Các biến chứng gồm nhiễm trùng da, bội nhiễm phổi do vi khuẩn, viêm não.

2.2. Bệnh zona

Đây là một hình thức tái hoạt của một nhiễm trùng tiềm tàng virus VZV mà người bệnh bị mắc phải trước đây. Bệnh xảy ra lẻ tẻ ở người lớn. Bệnh biểu hiện ở da bởi tổn thương phỏng nước dính thành chùm và phân bố theo vùng các dây thần kinh bị ảnh hưởng, tổn thương viêm được tìm thấy ở các rễ hạch thần kinh bị nhiễm trùng, thường gặp là rễ thần kinh cổ, lưng, dây thần kinh sọ não.

Biểu hiện tổn thương viêm não, viêm màng não tùy có tỷ lệ thấp.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Nhiều kỹ thuật phòng thí nghiệm dùng để chẩn đoán nhiễm trùng do virus thủy đậu- zona

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

- Khảo sát hiệu ứng tế bào bệnh lý tổ chức tổn thương, dùng kính hiển vi điện tử để phát hiện virus ở tổ chức nhưng không thể phân biệt được virus thủy đậu-zona và virus herpes simplex.

- Tìm kháng nguyên virus trên các mẫu nghiệm bệnh phẩm (dịch phỏng nước, chất ngoáy...) bằng các kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang, miễn dịch liên kết enzyme với kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies).

- Phân lập virus trên nuôi cấy tế bào

- Xác định ADN của virus bằng kỹ thuật PCR

3.2. Chẩn đoán huyết thanh học

Chẩn đoán huyết thanh là phương pháp chẩn đoán chính để chẩn đoán nhiễm trùng do virus này ở hệ thống thần kinh. Kỹ thuật thường dùng gồm phản ứng cố định bổ thể, thử nghiệm miễn dịch liên kết enzyme (ELISA), thử nghiệm miễn dịch kháng thể huỳnh quang với kháng nguyên màng (Fluorescent antibody to membrane antigens: FAMA).

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

- Dùng vaccine sống giảm độc chống bệnh thủy đậu-zona cho người bình thường và những người có nguy cơ cao. Vaccine này đã được thử nghiệm cho thấy có hiệu quả phòng bệnh.

- Có thể dùng globulin miễn dịch chống thủy đậu-zona (VZIG varicella-zoster immunoglobulin) cho trẻ em < 15 tuổi bị suy miễn dịch chưa mắc thủy đậu, có tiếp xúc cùng phòng, cùng nhà với bệnh nhân bị bệnh.

4.2. Điều trị

- Hạn chế bội nhiễm vi khuẩn ở tổn thương da, niêm mạc bằng vệ sinh, kháng sinh.

- Điều trị varicella - zona với các thuốc chống virus: acyclovir, Vidarabin.

- Dùng Interferon có nguồn gốc từ bạch cầu người.

IV. CYTOMEGALOVIRUS

1. Đặc tính chung

Cytomegalovirus là một thành viên của họ herpes virus. Virus có cấu trúc đối xứng hình khối, vỏ bên ngoài là lipoprotein. Nucleocapsid chứa ADN chuỗi đôi.

Virus phát triển thích hợp trong tổ chức nuôi cấy tế bào xơ non người, chu kỳ phát triển của virus này chậm hơn các virus herpes khác. Trong tế bào nhiễm virus chúng nhân lên bên trong nhân, quá trình sao chép của virus tạo nên các hạt vùi lớn ở trong nhân và nhiều hạt vùi nhỏ hơn ở trong nguyên tương. Trên cơ thể người cytomegalovirus nhân lên trong tế bào của nhiều cơ quan như tế bào tuyến nước bọt, tế bào gan, thận, phổi. Gần đây virus này được xác định trong tế bào lymphocyte ở máu của bệnh nhân khỏe mạnh có phản ứng huyết thanh dương tính. Sự tồn tại của cytomegalovirus trong tế bào lymphocyte có thể chịu trách nhiệm cho nhiễm trùng virus sau truyền máu.

2. Đặc điểm gây bệnh ở người

- Cytomegalovirus có thể gây nhiễm trùng thai nhi bẩm sinh do người mẹ bị nhiễm cytomegalovirus tiên phát trong thời kỳ mang thai. Các nhiễm trùng cytomegalovirus thai nhi bẩm sinh có thể tiềm tàng đến nặng và lan tỏa với gan lách to, xuất huyết, vàng da, não nhỏ, chậm phát triển - Các nhiễm trùng nặng thường chết trong bụng mẹ. Những trẻ em nhiễm trùng không có triệu chứng có thể xuất hiện các bất thường về nghe, về thị giác, về phát triển tâm thần vận động trong nhiều năm về sau.

- Nhiễm trùng cytomegalovirus mắc phải ở trẻ nhỏ khi sinh qua đường sinh dục bà mẹ bị bệnh do virus này.

- Virus này gây nhiễm trùng cơ quan ở các bệnh nhân bị tổn thương miễn dịch như ghép cơ quan, bệnh nhân già, bệnh nhân dùng các thuốc ức chế miễn dịch.

- Ở những bệnh nhân bị AIDS, cytomegalovirus gây các nhiễm trùng lan tỏa và gây tử vong cho những bệnh nhân này.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Chẩn đoán trực tiếp

Cytomegalovirus được đào thải qua nước bọt, nước tiểu, chất dịch phế quản nhiều tháng sau khi bị bệnh. Phân lập virus bằng cấy bệnh phẩm vào tổ chức tế bào xơ non người, xác định hiệu ứng tế bào bệnh lý điển hình. Nhiều phương pháp xác định trực tiếp nhanh chóng virus này trong bệnh phẩm gồm :

- Xác định kháng nguyên huỳnh quang sớm: bệnh phẩm cấy lên nuôi cấy tế bào sau một đêm ủ cho phản ứng với kháng thể đơn dòng chống lại cytomegalovirus rồi gắn với huỳnh quang.

- Xác định kháng nguyên bạch cầu: các tế bào đơn nhân từ máu ngoại vi được tách ly tâm rồi nhuộm với kháng thể đơn dòng gắn enzyme hoặc huỳnh quang.

- Xác định ADN của virus trong bệnh phẩm bằng phản ứng khuếch đại chuỗi gen PCR

3.2. Chẩn đoán huyết thanh học

Nhiều kỹ thuật huyết thanh học dùng để xác định kháng thể kháng cytomegalovirus trong huyết thanh bệnh nhân. Kháng thể lớp IgM được xác định bằng miễn dịch liên kết enzyme hoặc miễn dịch huỳnh quang; kháng thể IgG xác định bằng ELISA hoặc thử nghiệm ngưng kết hồng cầu thụ động.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Chưa có vaccine phòng bệnh đặc hiệu, chủ yếu kiểm tra người cho cơ quan trước khi ghép.

4.2. Điều trị

Hai thuốc kháng virus ganciclovir và foscarnet hiện nay có sẵn để điều trị nhiễm trùng cytomegalovirus nhưng cần liều cao và đợt thuốc chỉ nên dùng khi nhiễm trùng do cytomegalovirus đã được xác định. Dẫn chất nucleoside là 9-(1-3dihydroxyl-2

propoxymethyl) guanin (DHPG) thử nghiệm trong phòng thí nghiệm cho thấy có hiệu quả chống lại cytomegalovirus.

V. EPSTEIN BARR VIRUS

1. Các tính chất của virus

Hạt virus Epstein Barr làm thuần khiết từ các tế bào lympho B nuôi cấy có cấu trúc tương tự như cấu trúc của virus herpes khác. Hạt virus có nucleocapsid đối xứng hình khối được bao bọc bên ngoài bởi vỏ phức tạp, bên trong nucleocapsid chứa chuỗi đôi ADN có trọng lượng phân tử khoảng 101×10^6 dalton chứa gen mã hóa cho ít nhất 30 polypeptid.

Virus Epstein Barr nhân lên trong tế bào lympho B người nuôi cấy và Lympho B của vài loài linh trưởng khác, gần đây nhiều nghiên cứu cho thấy virus này có trong các tế bào biểu mô mũi hầu (nasopharynx). Virus này khó thu hoạch ở dạng vô bào để nuôi cấy hàng loạt. Trong phòng thí nghiệm các tế bào lympho B được đánh giá bằng sự chuyển dạng của tế bào lympho B.

Nhiều loại kháng nguyên khác nhau của virus Epstein Barr đã được xác định trong những tế bào nhiễm virus bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang.

- Kháng nguyên VCA: Đây là kháng nguyên capsid của virus Epstein Barr gồm ít nhất ba (3) protein. Những bệnh nhân bị nhiễm trùng do virus Epstein Barr trong huyết thanh có chứa anti-VCA lớp IgM và IgG

- Kháng nguyên màng MA: Đây là thành phần kháng nguyên màng cảm ứng bởi virus Epstein Barr, kháng nguyên này cũng có ở vỏ của virus. Kháng nguyên này kích thích tạo kháng thể trung hòa.

- Phức hợp kháng nguyên sớm EA: Gồm hai thành phần .

- * EA- D: Là thành phần kháng nguyên khuếch tán được xác định trong nguyên tương và trong nhân tế bào bị xâm nhiễm.

- * EA- R: Là thành phần kháng nguyên hạn chế chỉ thấy trong nguyên tương của tế bào.

- Kháng nguyên nhân của virus Epstein Barr (EBNA): Kháng nguyên này tìm thấy trong nhân tế bào bị xâm nhiễm. Kháng thể với EBNA xuất hiện 6- 8 tuần khi bị bệnh và kéo dài suốt đời.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Virus được thải ra từ đường mũi đến 18 tháng sau khi bị nhiễm trùng tiên phát. Bệnh nhân và người lành mang virus có khả năng gây lây nhiễm. Sự truyền bệnh chủ yếu qua nước bọt khi hôn, không truyền qua không khí thở, bệnh có thể truyền qua truyền máu.

2.2. Bệnh ở người

Virus Epstein Barr gây bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn thường gặp ở thiếu niên và người lớn trẻ. Biểu hiện mệt mỏi, chán ăn, sốt viêm họng và hạch Lympho lớn. Bệnh thường khỏi sau 3 đến 4 tuần và mất nhiều tháng mới lấy lại sức khỏe.

Biến chứng hiếm khi xảy ra, một khi có thì thường nặng và liên hệ đến nhiều cơ quan gồm máu, hệ thần kinh, gan, tim, phổi.

Virus Epstein Barr còn gây các bệnh ác tính gồm u lympho Burkitt, ung thư hầu họng và nhiều u lympho bào B.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn

- Thử nghiệm tìm kháng thể với hồng cầu cừu, kháng thể này có thể lấy đi bằng hấp phụ với hồng cầu bê, hồng cầu cừu, và ngựa nhưng không bị hấp phụ với thận chuột. Nó có tên là kháng thể heterophil. Kháng thể này thấy ở 50% trẻ em và 90 đến 95% thiếu niên và người lớn bị bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Kháng thể này giảm chuẩn độ, nhưng còn dương tính đến 9 tháng sau khi bị bệnh cấp.

- Xác định kháng thể IgM và IgG với VCA bằng thử nghiệm miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch liên kết enzyme dùng kháng thể đơn clôn. Có thể tìm kháng thể với kháng nguyên EBNA.

Một số phòng thí nghiệm có trang bị, có thể tìm các kháng thể tương ứng với các kháng nguyên sớm (EA) và với EBNA.

3. 2. Trong các bệnh ác tính

Xác định kháng thể với kháng nguyên EBNA, kháng thể IgA của kháng nguyên VCA bằng miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch enzyme.

Trong cả hai trường hợp tìm ADN của virus bằng kỹ thuật lai DNA hoặc PCR được dùng ở các phòng thí nghiệm có trang bị.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Chưa có vaccine phòng bệnh hữu hiệu.

4.2. Điều trị

Acyclovir, interferon và β propiolacton là những chất ức chế sự sao chép virus Epstein Barr trong phòng thí nghiệm. Vai trò của các thuốc này trong điều trị nhiễm trùng virus Epstein Barr chưa được đánh giá.

ADENOVIRUS

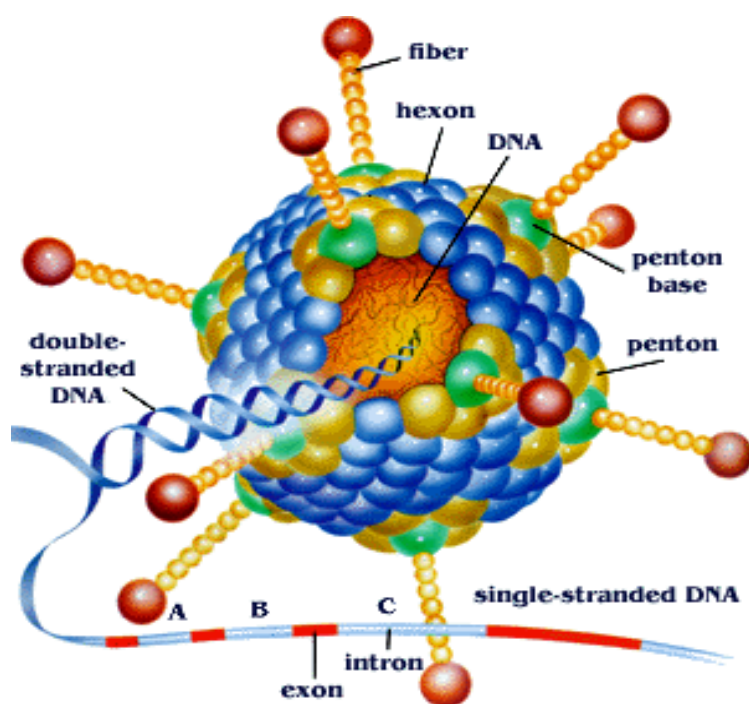
Mục tiêu học tập

- 1.Trình bày được đặc điểm virus học của Adenovirus
- 2.Trình bày được khả năng gây bệnh của Adenovirus.
- 3.Trình bày được phương pháp chẩn đoán virus học, phương pháp phòng ngừa và điều trị

Năm 1953, Rowe và cộng sự phân lập được các chủng *Adenovirus* đầu tiên từ mô sùi vòm họng và hạch hạnh nhân của người. Vì chúng gây thoái hóa tế bào nên được gọi là virus A.D (Adenoid degenerative). Sau đó những virus tương tự được phân lập từ người lành và người bệnh với các tên gọi khác nhau như : virusAPC (Adeno Pharyngeal Conjunctival), virusARD (Acute Respiratory Diseases)...Năm 1956, tên *Adenovirus* được đặt cho nhóm này và tên này được dùng cho đến ngày nay. *Adenovirus* thuộc họ *Adenoviridae*. Có hai giống được công nhận là *Aviadenovirus* (chim) và *Mastadenovirus* (người và động vật có vú). Các *Adenovirus* người gồm có 41 typ huyết thanh khác nhau, trong đó có nhiều typ huyết thanh có thể gây bệnh cho người.

I. CÁC TÍNH CHẤT CỦA VIRUS

1.Cấu trúc hạt virus



Hình 1. Cấu trúc Adenovirus

Adenovirus là những virus chứa DNA hai sợi, kích thước virus từ 70 đến 80 nm đường kính, không có vỏ bọc, capsid có đối xứng hình khối và virus có hình đa giác đều tạo nên bởi 252 capsome. Có hai loại capsome chính là: 240 capsome gọi là Hexon nằm trên 20 mặt hình đa giác đều và 12 capsome gọi là penton nằm ở 12 đỉnh của hình đa giác đều. Mỗi penton mang một sợi nhô ra bên ngoài và tận cùng bởi một khối hình cầu nhỏ. Lõi ADN 2 sợi có trọng lượng phân tử 20×10^6 đến 25×10^6 Dalton.

2.Cấu trúc kháng nguyên

Adenovirus có cấu trúc kháng nguyên phức tạp. Có 3 loại kháng nguyên cấu trúc capsid đó là :

- Hexon mang tính đặc hiệu nhóm, thứ nhóm và typ.
- Penton mang tính đặc hiệu nhóm và thứ nhóm.
- Sợi mang tính đặc hiệu thứ nhóm và typ

Hoạt tính ngưng kết hồng cầu liên quan đến kháng nguyên penton và sợi. *Adenovirus* có khả năng ngưng kết hồng cầu khi và chuột cống.

3. Sức đề kháng của virus

Adenovirus đề kháng với ete, bền vững trong phạm vi pH rộng từ 2 - 10. *Adenovirus* có thể tồn tại và không giảm hoạt tính xâm nhiễm khi ở 4⁰ C trong nhiều tuần hoặc ở -25⁰C trong nhiều tháng.

4. Sự nhân lên của virus

Adenovirus nhân lên tốt trong tế bào của người (tế bào ổi, tuyến giáp, thận) và các dòng tế bào thường trực HeLa, KB, Hep-2. Virus nhân lên và chín trong nhân tế bào túc chủ. Các tế bào nhiễm virus tròn lại, trong nhân xuất hiện những hạt vùi. Thời gian cho một chu kỳ nhân lên trung bình là 30 giờ.

II. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH CHO NGƯỜI

Adenovirus người lưu hành rộng rãi khắp nơi trên thế giới. Chúng có khả năng gây ra nhiều bệnh ở đường hô hấp, ở mắt và ở đường tiêu hóa trẻ em và người lớn. Bệnh lây truyền chủ yếu theo đường hô hấp, virus có ở họng trong những ngày đầu của bệnh, rồi theo phân ra ngoài trong nhiều tuần lễ và tồn tại nhiều năm ở hạch hạnh nhân. *Adenovirus* người có thể gây các hội chứng lâm sàng sau :

1. Nhiễm virus cấp tính ở đường hô hấp trên

Adenovirus có hướng tính đặc biệt với đường hô hấp trên, gây các vụ dịch đường hô hấp cấp tính trong một tập thể. Thời gian ủ bệnh 6-8 ngày triệu chứng nổi bật đầu tiên là sốt kèm theo nhức đầu, sốt kéo dài 2 đến 4 ngày, các triệu chứng đường hô hấp tồn tại khoảng 1 đến 2 tuần lễ, bệnh nhân khỏi hoàn toàn. Hội chứng này thường do các typ 3, 4, 7 gây ra. Người ta còn gặp thêm các *Adenovirus* typ 1, 2, 5 và 6 gây dịch ở địa phương ở trẻ em..

2. Viêm phổi

Thời kỳ nung bệnh từ 6 - 8 ngày. Bệnh đột ngột với sốt cao 39⁰C, ho, chảy nước mũi và các dấu hiệu tổn thương thực thể ở phổi, các tổn thương này lan rộng và kéo dài.

Bệnh viêm phổi cấp do *Adenovirus* typ 3,4,7 và 14 gây ra và thường xuyên xảy ra trong các tập thể thanh thiếu niên, đặc biệt typ7 thường xảy ra ở viêm phổi nặng, chủ yếu ở trẻ em, tỷ lệ tử vong cao, khi khỏi để lại di chứng ở phổi.

3. Sốt, viêm thanh quản và kết mạc

Thời kỳ nung bệnh từ 4 - 5 ngày. Bệnh có ba triệu chứng đặc biệt là sốt 38⁰C, viêm thanh quản cấp tính có ban đỏ khó nuốt và viêm kết mạc ở một hoặc hai bên. Hội chứng này thường do *Adenovirus* typ 3 gây ra.

4. Viêm giác mạc - kết mạc thành dịch

Viêm kết mạc do *Adenovirus* gây ra có thể là một biểu hiện lâm sàng riêng biệt hay là kết hợp với hội chứng đường hô hấp. Thời kỳ nung bệnh từ 5 - 7 ngày, bệnh khởi đầu đột ngột, kết mạc đỏ và các tổ chức tế bào quanh mắt bị phù thũng. Bắt đầu chỉ có một mắt bị viêm, khoảng 3 - 7 ngày sau lan sang mắt thứ hai. Ở xung quanh tai có hạch và giác mạc có những khoảng mờ tròn, nhỏ và nông. Các thương tổn này xuất hiện trong vòng 2 - 4 tuần lễ, hầu hết bệnh nhân khỏi hoàn toàn. Gây ra bởi *Adenovirus* typ 8, 19, 37.

5. Viêm dạ dày, ruột

Các *Adenovirus* là một tác nhân virus thường gặp trong bệnh viêm dạ dày - ruột cấp tính không do vi khuẩn. *Adenovirus* chiếm vị trí thứ 2 sau Rotavirus trong bệnh tiêu chảy do virus ở trẻ nhỏ. Thời kỳ ủ bệnh từ 3 - 10 ngày. Bệnh nhân tiêu chảy tóe nước kéo dài khoảng 7 ngày, có kèm theo sốt, nôn, hội chứng đường hô hấp và viêm kết mạc. Bệnh thường do *Adenovirus* typ 40, 41 và 31 gây ra.

6. Nhiễm virus thể ẩn

Một số lớn các nhiễm trùng *Adenovirus* là ở thể ẩn. Một người có thể nhiễm *Adenovirus* nhiều lần nhưng đều bị bỏ qua vì không có dấu hiệu lâm sàng, chỉ phát hiện được khi nuôi cấy phân lập virus. *Adenovirus* có thể sống âm ỉ trong hạch hạnh nhân và trong ruột người lành trong nhiều tuần.

III. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

1. Chẩn đoán nhanh

Dùng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang trực tiếp để chẩn đoán trong các thể phổi nặng bằng cách phát hiện kháng nguyên virus trong các tế bào biểu mô đường hô hấp trên (bệnh phẩm) bằng kháng huyết thanh mẫu có gắn chất màu huỳnh quang. Trong trường hợp ỉa chảy do *Adenovirus*, có thể xét nghiệm phân bằng kính hiển vi điện tử và đơn giản hơn là dựa vào kỹ thuật ngưng kết hạt latex có gắn kháng thể để phát hiện *Adenovirus* trong phân.

2. Phân lập virus

Lấy bệnh phẩm tùy theo hội chứng lâm sàng, có thể là chất tiết của mũi hầu hay mắt, hay nước rửa cổ họng, hay phân... Nuôi cấy bệnh phẩm vào các nuôi cấy tế bào thích hợp như nuôi cấy tế bào HeLa, Hep-2..., phát hiện hiệu ứng tế bào bệnh lý, sự hủy hoại tế bào nuôi cấy xảy ra sau 2 - 4 ngày.

3. Chẩn đoán huyết thanh

Có thể dùng phản ứng ngưng kết hồng cầu, phản ứng kết hợp bổ thể, phản ứng trung hòa để phát hiện các kháng thể có trong huyết thanh bệnh nhân. Khi hiệu giá kháng thể tăng lên ở máu lấy lần thứ 2, thì có giá trị chẩn đoán.

IV. PHÒNG BỆNH VÀ ĐIỀU TRỊ

1. Phòng bệnh

Các biện pháp phòng bệnh chung giống như phòng bệnh các virus đường hô hấp khác. Đang nghiên cứu vaccine sống giảm độc.

2. Điều trị

Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Cần đề phòng bội nhiễm vi khuẩn đặc biệt ở trẻ suy dinh dưỡng. Tuy nhiên, các biến chứng do nhiễm khuẩn thứ phát rất hiếm.

ENTEROVIRUS

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được đặc điểm virus học của *Poliovirus*, *Coxsackievirus* và *Echovirus*
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của ba loại virus trên
3. Trình bày được phương pháp chẩn đoán virus học, phương pháp phòng ngừa và điều trị

Enterovirus thuộc họ *Picornaviridae*, họ này gồm 2 giống: *Enterovirus* và *Rhinovirus*. Đặc điểm chung là nhỏ, chứa ARN 1 sợi, capsid đối xứng hình khối, không có vỏ bọc.

- Giống *Enterovirus* gồm 4 loài:
 - + *Poliovirus*: gồm có 3 typ, gây bệnh bại liệt, viêm màng não.
 - + *Coxsackievirus*: gồm có 29 typ, gây viêm màng não vô khuẩn, viêm cơ tim, viêm họng áp tơ, phát ban ngoài da...
 - + *Echovirus*: gồm có 32 typ, gây viêm màng não vô khuẩn, viêm đường hô hấp, viêm não, viêm ruột, viêm cơ tim,...
 - + *Enterovirus* typ 68-71 gây viêm kết mạc chảy máu, viêm tiểu phế quản; typ 72 của *Enterovirus* gây viêm gan cấp tính (Hepatitis A virus).
- Giống *Rhinovirus*: gây nhiễm trùng đường hô hấp trên.

I. VIRUS BẠI LIỆT (POLIOVIRUS)

Poliovirus xâm nhiễm họng và ruột nên có thể phân lập ở cả 2 nơi. Nó gồm 3 typ: 1, 2, 3.

Poliovirus gây nên bệnh bại liệt, một bệnh cấp tính tác động lên hệ thần kinh trung ương. Những nơ ron vận động của tủy sống hoặc của vỏ não có thể bị phá hủy và do đó gây nên liệt mềm. Trong một vụ dịch 90 - 93 % các trường hợp là thể ẩn, 4 - 8% bệnh nhẹ với những triệu chứng đường hô hấp và đường ruột, chỉ có 1 - 2% có hội chứng bại liệt.

1. Đặc tính virus học

1.1. Hình thái

Virus bại liệt là một trong những virus nhỏ nhất được biết, đường kính 28 nm. Virus chứa ARN một sợi, capsid đối xứng hình khối gồm có 32 capsome. Phân tử ARN một sợi chiếm 30 % trọng lượng của hạt virus. Phân tử ARN có thể tách khỏi hạt virus và vẫn giữ khả năng xâm nhiễm các nuôi cấy tế bào. Capsid bảo vệ axit nucleic, giúp cho virus cố định lên bề mặt tế bào cảm thụ và mang kháng nguyên đặc hiệu hình thành tính miễn dịch đối với virus.

1.2. Sức đề kháng

Virus đề kháng với ete và thuốc tẩy, bền vững ở pH 4 - 10 nhưng bị mất hoạt tính ở 56 °C trong 30 phút hoặc xử lý bằng formalin, Cl₂, H₂O₂, KMnO₄. Ở nhiệt độ bình thường virus có thể tồn tại trong phân người từ 1 ngày đến nhiều tuần lễ tùy theo số lượng virus, pH và độ ẩm của phân. Virus giữ khả năng xâm nhiễm trong một thời gian tương đối dài ở trong nước, sữa và các thức ăn khác.

1.3. Tính chất nuôi cấy

Người ta có thể nhiễm virus cho các loài khỉ Rhesus, khỉ *Cynomolgus* lúc tiêm vào tủy sống, vào não hoặc nhỏ vào mũi. *Poliovirus* có thể lây truyền bằng đường tiêu hóa lúc nhiễm virus cho khỉ qua đường miệng. Hiện nay động vật không còn được sử dụng để chẩn đoán virus nhưng được sử dụng để thử nghiệm vaccine.

Phần lớn những chủng *Poliovirus* có thể phát triển ở tế bào người hoặc tế bào thận khỉ, hoặc tế bào thường trực như tế bào HeLa. *Poliovirus* gây nên ở nuôi cấy tế bào hiệu ứng tế bào bệnh lý đặc trưng: tế bào trở nên tròn, chiết quang, nhân co rút trước khi thoái hóa.

1.4. Cấu trúc kháng nguyên

Poliovirus gồm 3 typ: 1, 2, 3 xác định nhờ phản ứng trung hòa, phản ứng kết hợp bổ thể và phản ứng kết tủa ở môi trường gel. Kháng nguyên trung hòa và kháng nguyên kết hợp bổ thể có thể chiết xuất từ nuôi cấy tế bào hoặc từ thân kinh trung ương bị nhiễm virus.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Đường lây truyền bệnh

Bệnh bại liệt là một bệnh truyền nhiễm mạnh, có thể lây truyền bằng đường tiêu hóa và đường hô hấp nhưng chủ yếu là đường tiêu hóa. Người nhiễm virus do ăn thức ăn nhiễm virus hay tiếp xúc với các vật dụng nhiễm virus hoặc hô hấp các hạt chất tiết nhỏ có chứa virus.

2.2. Sự phát triển của virus ở trong cơ thể

Sau khi xâm nhập vào cơ thể, virus xâm nhiễm vùng miệng họng và ruột, nhân lên ở đó và ở những hạch bạch huyết ở cổ và màng treo ruột. Sau 2, 3 ngày virus được phóng thích vào máu và sự nhiễm trùng thứ phát xảy ra ở những mô nhạy cảm khác mô thần kinh và hệ thần kinh trung ương. Sự nhân lên của những virus ở những vị trí ban đầu và sự nhiễm virus máu tiếp theo, trong nhiều trường hợp không có biểu hiện lâm sàng hoặc cho thấy một chứng bệnh không đặc hiệu, chứng bệnh quan trọng gọi là bệnh bại liệt xảy ra sau nhiễm virus máu và là hậu quả của sự nhân lên của virus và sự phá hủy tế bào ở những vị trí thứ phát. Thời gian nung bệnh từ 7 - 14 ngày, có khi ngắn hơn 3 ngày hoặc dài hơn 35 ngày.

3. Đặc điểm lâm sàng

3.1. Sự nhiễm trùng không biểu hiện

Khoảng 90 - 95% nhiễm *Poliovirus* không cho thấy triệu chứng. Trong những trường hợp này sự nhiễm trùng chỉ giới hạn ở đường tiêu hóa và chỉ có thể xác định bằng cách phân lập virus ở phân hoặc bằng phản ứng huyết thanh.

3.2. Chứng bệnh nhẹ

Bệnh nhân sốt vừa trong 24 - 48 giờ, chứng bệnh nhẹ xảy ra trước khi chứng bệnh nặng. Triệu chứng: đau đầu, biếng ăn, nôn mửa, xung huyết mũi và hầu, đau họng và đôi khi rối loạn tiêu hóa. Chứng bệnh nhẹ không phải là một nét thông thường của bệnh bại liệt và chỉ xảy ra ở 1/3 trẻ em và ít hơn ở người lớn trong số người được chẩn đoán bị bệnh bại liệt.

Chứng bệnh nhẹ được xem là biểu hiện lâm sàng của nhiễm virus máu sau đó bệnh nhân hồi phục. Hội chứng được gọi là bệnh bại liệt non và chiếm khoảng 4 - 8% của tất cả những nhiễm *Poliovirus*.

3.3. Chứng bệnh nặng

Xuất hiện 1 - 3 ngày sau chứng bệnh nhẹ hoặc xảy ra mà không có chứng bệnh nhẹ.

- *Giai đoạn trước bại liệt*: chứng bệnh phản ánh sự xâm nhiễm của *Poliovirus* vào hệ thần kinh trung ương, biểu thị những triệu chứng lâm sàng đầu tiên của sự nhiễm trùng trong phần lớn những trường hợp. Đặc điểm: sốt, đau đầu, buồn nôn, mửa và dấu hiệu kích thích vừa ở màng não gây nên đau và cứng cổ và lưng, cũng có thể đau ở tứ chi. Ở một vài bệnh nhân chứng bệnh dừng ở đây mà không phát triển thành liệt và được gọi là bệnh bại liệt không liệt.

- *Giai đoạn liệt*: 1 - 5 ngày sau khi xuất hiện chứng bệnh nặng hoặc đôi lúc lâu hơn, người bệnh bị liệt mềm ở những nhóm cơ riêng biệt. Liệt cơ phát triển trong 3 ngày kế tiếp, quy mô phụ thuộc vào vị trí và tình trạng của những thương tổn ở hệ thần kinh trung ương. Sự phục hồi bắt đầu sau khi bệnh ngừng phát triển. Sự hoạt động của những cơ bị liệt có thể được cải thiện trong 4 - 6 tuần lễ tiếp theo, mọi cải thiện thường hoàn tất trong vòng 6 tháng. Vật lý trị liệu có thể hỗ trợ cho sự hồi phục. Hiếm hơn một giai đoạn liệt thứ 2 xảy ra 3 - 4 ngày sau giai đoạn liệt thứ nhất. Khoảng 1 - 2% người bị nhiễm *Poliovirus* phát triển thành chứng bệnh nặng.

4. Các hình thức bại liệt

Những thương tổn gây liệt cơ thông thường xảy ra ở những tế bào của sừng trước tủy sống (chứng bại liệt tủy sống). Những thương tổn tương tự có thể xảy ra ở những vùng tủy sống và não (chứng bại liệt hành não) và ở vỏ não (chứng bại liệt não). Bại liệt hành não đặc biệt nghiêm trọng vì thương tổn của những dây thần kinh sọ gây liệt cho những cơ của khí quản, thanh quản, vòm miệng, làm mất khả năng nuốt và nhanh chóng cản trở sự hô hấp nếu không được điều trị thích hợp. Thương tổn của những trung tâm hô hấp và vận mạch có thể dẫn đến suy hô hấp và trụy tim mạch nên chứng bại liệt hành não có tỷ lệ tử vong cao.

5. Tính miễn dịch

Tính miễn dịch thường xuyên đối với typ *Poliovirus* gây nên sự nhiễm trùng. Tuy nhiên có thể có một mức độ thấp về sự đề kháng khác typ đặc biệt giữa typ 1 và typ 2. Kháng thể kháng bại liệt của mẹ truyền cho con tuần tự biến mất trong 6 tháng đầu của đời sống đứa bé. Kháng thể tiêm vào cơ thể chỉ tồn tại trong 3 - 5 tuần lễ.

Kháng thể trung hòa tạo thành khoảng 7 ngày sau khi cơ thể tiếp xúc với *Poliovirus* và tồn tại suốt đời. Vì virus ở trong não và tủy sống không bị ảnh hưởng bởi kháng thể ở trong máu nên tạo miễn dịch chỉ có giá trị lúc thực hiện trước khi xuất hiện những triệu chứng liên quan đến hệ thần kinh.

Từ lâu người ta biết sự đề kháng bệnh bại liệt liên hệ chặt chẽ với amidan. Những khảo sát gần đây cho thấy sau khi cắt amidan thì mức kháng thể ở miệng và họng giảm xuống rõ rệt, đặc biệt ở trẻ em nam. Ở trẻ em bị cắt amidan thì sự đáp ứng với vaccine bại liệt phát triển chậm và hiệu giá kháng thể thấp hơn trẻ em có amidan nguyên vẹn.

6. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

6.1. Nước não tủy

Bạch cầu gia tăng 10 - 200 /mm³, ít khi lớn 500 /mm³. Trong giai đoạn sớm của bệnh tỷ lệ bạch cầu đa nhân /lymphô cao nhưng trong vòng ít ngày tỷ lệ đó đảo ngược lại. Số lượng tế bào toàn phần chậm trở lại bình thường. Protein trong nước não tủy tăng vừa, trung bình 40 -50 mg/100ml và tồn tại như vậy trong nhiều tuần lễ trước khi số lượng tế bào giảm xuống. Lượng glucose bình thường.

6.2. Phân lập và xác định virus

- Bệnh phẩm :

Là que bông ngoáy họng trong thời gian bệnh mới bộc phát nhưng có thể lấy ngoáy hậu môn hoặc lấy phân trong một thời gian dài hơn. Khả năng tìm thấy virus tùy thuộc quá trình chứng bệnh: 80% trong 2 tuần lễ đầu nhưng chỉ 25% trong tuần lễ thứ 3. Trong trường hợp bệnh nhân chết thì lấy não và chất chứa đại tràng. Bệnh phẩm phải được làm lạnh càng sớm càng tốt và nếu gửi đến phòng thí nghiệm quá 1 ngày thì phải giữ ở trạng thái đông lạnh.

- Phân lập và xác định

Nuôi cấy ở tế bào thận khỉ hoặc tế bào màng ối hoặc tế bào thường trực (Hela, KB, WI-38). Virus bại liệt gây nên hiệu ứng tế bào bệnh lý đặc trưng. Xác định typ bằng phản ứng trung hòa.

- Phản ứng huyết thanh :

Lấy huyết thanh kép: lần thứ nhất sau khi bệnh bộc phát, lần thứ hai, 2 - 3 tuần lễ sau để tìm động lực kháng thể. Có thể sử dụng phản ứng kết hợp bổ thể, phản ứng trung hòa. Kháng thể kết hợp bổ thể thay đổi trong quá trình của chứng bệnh. Kháng thể trung hòa xuất hiện sớm và thường có thể khám phá trong thời gian bệnh nhân nằm viện. Kháng thể kết tủa đặc hiệu typ phát triển trong thời gian hồi phục và ít được sử dụng trong chẩn đoán.

Phản ứng huyết thanh ngoài giá trị chẩn đoán bệnh, còn có giá trị xác định được tình trạng nhiễm virus (thể ẩn) trong cộng đồng và xác định hiệu lực của vaccine.

7. Phòng ngừa và điều trị

7.1. Điều trị

Không có thuốc đặc hiệu

7.2. Phòng ngừa:

Bằng biện pháp chung khó thực hiện, chủ yếu bằng vaccine rất hữu hiệu. Có 2 loại vaccine: vaccine Salk và vaccine Sabin.

- Vaccine Salk:

Là vaccine chết chứa 3 typ virus độc lực nuôi cấy ở tế bào thận khỉ và giết chết bằng formol và β propiolacton. Tiêm trong da vaccine tạo nên miễn dịch dịch thể ngăn ngừa không cho virus xâm nhiễm thần kinh trung ương. Vaccine an toàn và hiệu quả nếu sử dụng đúng nguyên tắc. Tuy nhiên vaccine này có một số nhược điểm: không tạo nên miễn dịch tại chỗ do đó virus vẫn có thể nhân lên ở ruột nên không làm giảm nguy cơ lây lan virus, ngoài ra phải tiêm nên khó thực hiện ở quy mô lớn, hơn nữa lại đắt tiền.

- Vaccine Sabin:

Là vaccine sống giảm độc. Đây là một vaccine sống hoàn chỉnh chứa 3 typ virus bại liệt 1, 2, 3 giảm độc. Virus nhân lên trong tế bào ruột tạo thành kháng thể tại chỗ. Miễn dịch thu hoạch không những ngăn cản virus độc lực hoang dại xâm nhiễm thần kinh mà còn ức chế sự xâm nhiễm và nhân lên của các virus đó ngay tại ruột. Hơn nữa vaccine Sabin rẻ khoảng 100 lần so với vaccine Salk và dễ thực hiện vì có thể cho uống hoặc nhỏ ít giọt vào một thìa đường rồi cho ngậm.

II. COXSACKIEVIRUS

Loài *Coxsackievirus* thuộc họ *Picornaviridae* gồm 29 typ. Chúng khác biệt với các *Enterovirus* khác ở khả năng gây bệnh ở chuột ỏ, các *enterovirus* khác thì hiếm hoặc không. Chúng chia thành 2 nhóm: nhóm A và nhóm B có khả năng gây bệnh ở chuột khác nhau. Cũng như *Poliovirus* chúng xâm nhiễm ruột người và được phân lập lần đầu tiên ở phân của 2 trẻ em ở Coxsackie, New York. Chúng gây nhiều chứng bệnh khác nhau: *Coxsackie A* gây viêm họng áp tơ, phát ban ngoài da, gây viêm kết mạc chảy máu, viêm màng não vô khuẩn..., *Coxsackie B* gây viêm cơ tim ở trẻ sơ sinh, viêm đường hô hấp trên, viêm màng ngoài tim, viêm màng trong tim...

III. ECHOVIRUS

Loài *Echovirus* (enteric cytopathogenic human orphan virus) thuộc họ *Picornaviridae* gồm 33 typ. Chúng cũng tìm thấy ở ống tiêu hóa, gây nên hiệu ứng tế bào bệnh lý ở nuôi cấy tế bào nhưng không gây nên những thương tổn bệnh lý ở chuột ỏ. Chúng liên quan đến một hoặc nhiều hội chứng bệnh từ chứng bệnh hô hấp nhẹ đến thương tổn ở não. Chúng gây nên viêm màng não vô khuẩn, nhiễm trùng đường hô hấp trên cấp tính, viêm não, viêm ruột, viêm cơ tim, sốt phát ban...

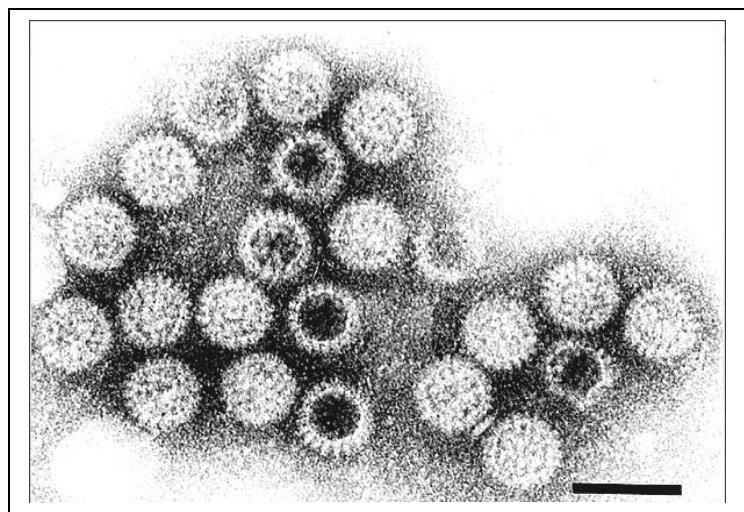
ROTAVIRUS

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được đặc điểm virus học của Rotavirus
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của Rotavirus
3. Trình bày phương pháp chẩn đoán virus học, phương pháp phòng ngừa và điều trị

Rotavirus thuộc giống Reovirus họ Reoviridae gây nhiễm trùng đường hô hấp và đường tiêu hóa. Rotavirus gây bệnh tiêu chảy nặng và đe dọa tính mạng trẻ em dưới 2 tuổi trên toàn thế giới. Virus Norwalk tương tự nhưng nhỏ hơn Rotavirus cũng gây bệnh tiêu chảy nhưng ở trẻ em lớn tuổi và người trưởng thành.

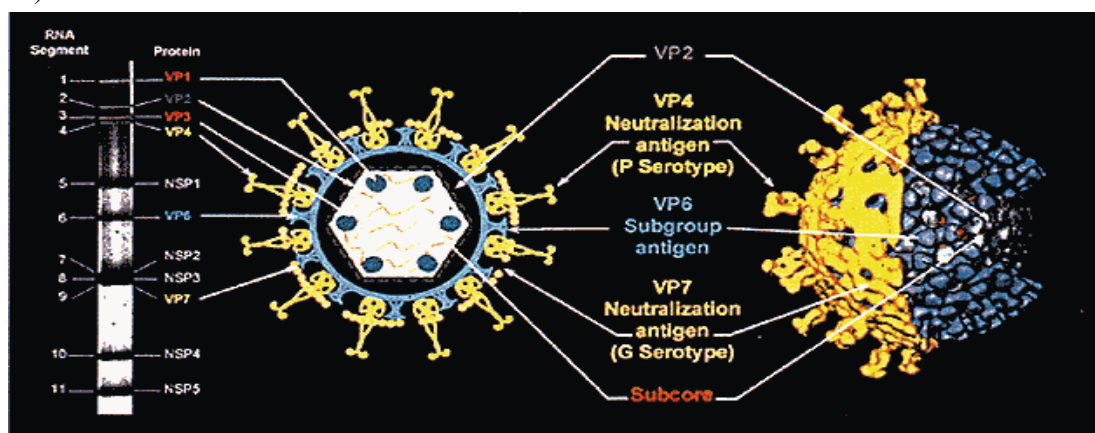
I. ĐẶC ĐIỂM VIRUS HỌC



Hình 1 Rotavirus dưới kính hiển vi điện tử

1. Đặc điểm về cấu trúc

Rotavirus được gọi tên như thế vì có dạng tròn như bánh xe kích thước hạt virus là 65 -70 nm. Axit nucleic là ARN hai sợi, được chia thành 11 đoạn nằm ở trung tâm của hạt virus, đường kính 38nm được bao bọc bởi hai lớp capsid. Capsid đối xứng hình khối gồm capsid trong và capsid ngoài. Các capsome của lớp trong xếp theo hình nan hoa và kéo nối các capsome của lớp ngoài tạo nên hình vòng do vậy các virus này mới có tên là rota (Rota = bánh xe).



Hình 2. Cấu trúc của hạt Rotavirus

1.1. Đặc điểm về kháng nguyên

Hai lớp capsid của virus mang đặc điểm kháng nguyên riêng biệt. Lớp capsid ngoài mang tính kháng nguyên đặc hiệu typ. Lớp capsid trong mang kháng nguyên đặc hiệu nhóm.

Rotavirus gây bệnh cho người và các *Rotavirus* gây bệnh cho động vật có kháng nguyên tương tự nhau nhưng không có mối liên quan về mặt kháng nguyên với các virus thuộc họ Reoviridae.

Rotavirus gây bệnh cho người gồm có 6 typ huyết thanh. Lúc nhiễm typ huyết thanh nào thì đáp ứng kháng thể cao với typ đó và chỉ có đáp ứng từng phần với các typ khác.

1.2. Đặc điểm nhân lên và khả năng gây bệnh

Rotavirus vào cơ thể người và nhân lên chủ yếu ở niêm mạc tá tràng. Chúng còn gây tiêu chảy ở lợn con, bò sơ sinh hoặc khi sơ sinh. Người ta có thể nuôi cấy *Rotavirus* ở nuôi cấy tế bào ruột bào thai người, thận bào thai lợn. Sự nhân lên của virus có thể phát hiện bằng miễn dịch huỳnh quang và miễn dịch hiển vi điện tử, nhưng hiệu ứng tế bào bệnh lý không có hoặc tối thiểu.

1.3. Sức đề kháng

Virus bị bất hoạt nhanh chóng khi bị xử lý bằng EDTA (ethylenediaminetetracetic acid). Chúng dễ bị bất hoạt ở pH nhỏ hơn 3 và lớn hơn 10, nhưng có sức đề kháng tốt với clo và ete. Chúng bền vững sau nhiều ngày ở trong phân ở nhiệt độ thường.

II. CƠ CHẾ SINH BỆNH

Rotavirus nhân lên trong liên bào nhung mao ruột non phá hủy cấu trúc liên bào và làm cùn nhung mao ruột non. Tế bào hấp thu trưởng thành của nhung mao tạm thời bị thay thế bởi những tế bào chưa trưởng thành không thể hấp thu hữu hiệu đường và thức ăn, gây bài tiết nước và chất điện giải ở ruột non, dẫn tới ỉa chảy thẩm thấu do kém hấp thu. Sự hấp thu thức ăn trở nên bình thường lúc các nhung mao ruột tái sinh và các tế bào nhung mao trưởng thành.

III. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH

Ỉa chảy nghiêm trọng và sốt, đôi khi có nôn là một hội chứng thông thường do *Rotavirus* gây nên ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, đặc biệt là trẻ em bú sữa mẹ. Sinh thiết cho thấy niêm mạc ruột non là chỗ nhân lên chính của virus. Virus thải ra trong phân tối đa trong 4 ngày đầu của chứng bệnh nhưng người ta có thể phát hiện virus 7 ngày sau khi bị ỉa chảy. Trong nhiễm trùng thử nghiệm ở khỉ và lợn con, sự nhân lên của virus và những thương tổn bệnh lý xảy ra ở những tế bào của toàn bộ ruột non, nhưng ruột già và những cơ quan khác không bị nhiễm virus.

Bệnh có thể xảy ra từ hình thức nhiễm trùng không biểu hiện đến ỉa chảy vừa, ỉa chảy nghiêm trọng, có thể chết. Bệnh thường khởi phát đột ngột. Nôn mửa trước khi ỉa chảy xảy ra trên 80% trẻ em bị bệnh, khoảng 1 phần 3 trẻ em nằm viện có nhiệt độ trên 39°C. Bệnh thường kéo dài từ 2 - 6 ngày. Dịch nhầy thường thấy trong phân nhưng bạch cầu và hồng cầu tìm thấy ít hơn 15% trường hợp. Nhiễm *Rotavirus* cũng thường cho thấy những triệu chứng đường hô hấp, sốt, nôn, rồi ỉa chảy. Nhiễm trùng *Rotavirus* đặc biệt nghiêm trọng và có thể đưa đến tử vong ở trẻ em suy miễn dịch.

IV. DỊCH TỄ HỌC

Nhiễm *Rotavirus* xảy ra khắp nơi trên thế giới. Trong khoảng 3 tuổi đầu, mỗi trẻ em bị nhiễm *Rotavirus* ít nhất một lần. Ở các nước ôn đới nhiễm trùng xảy ra ở những tháng lạnh về mùa đông. Ở nước ta cũng như các nước nhiệt đới bệnh xảy ra quanh năm, tần số tăng lên ở các tháng mát trời và mưa lạnh: 10, 11, 12. *Rotavirus* là căn nguyên quan trọng nhất gây ỉa chảy mất nước nghiêm trọng ở trẻ nhỏ và trẻ dưới 3 tuổi ở các nước phát triển cũng như các nước đang phát triển và chiếm từ 30 - 50 % các trường hợp ỉa chảy cần nằm viện hoặc cần bù dịch tích cực.

V. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

5.1. Xác định virus

- Bệnh phẩm: Lấy phân bệnh nhân trong tuần lễ đầu của bệnh hoặc hút dịch tá tràng.
- Kỹ thuật xét nghiệm: Quan sát hạt virus trực tiếp ở dưới kính hiển vi điện tử cho thấy có hình dạng tròn như bánh xe (xem hình 1 ở phần đầu của bài). Cũng có thể phát hiện virus trực tiếp từ bệnh phẩm bằng thử nghiệm ngưng kết hạt latex, ngưng kết hồng cầu thụ động. Kỹ thuật miễn dịch liên kết men (ELISA) cũng được sử dụng để phát hiện *Rotavirus* ở mẫu nghiệm phân. Kỹ thuật phân tử điện di ARN của virus từ mẫu nghiệm phân trên gel polyacrylamid cho phép phân biệt các chủng *Rotavirus* gây bệnh ở người.

5.2. Chẩn đoán huyết thanh

- Bệnh phẩm là máu bệnh nhân
- Sử dụng các phản ứng miễn dịch liên kết enzyme (ELISA), miễn dịch phóng xạ, phản ứng miễn dịch huỳnh quang để phát hiện kháng thể IgG trong máu bệnh nhân. Tuy nhiên, chẩn đoán huyết thanh ít có giá trị cho chẩn đoán lâm sàng.

VI. PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ

Bệnh xảy ra ngay ở các nước phát triển có phương tiện y tế hiện đại và cung cấp đầy đủ nước sạch nên không thể phòng ngừa bằng biện pháp vệ sinh đơn thuần. Những tiên bộ trong một số vaccine sống giảm độc cho phép hy vọng có thể phòng ngừa bằng vaccine trong thời gian tới.

Điều trị bằng cách cho uống oresol (ORS) để bù nước và chất điện giải. Chỉ một số trường hợp đến bệnh viện quá nặng mới phải truyền dịch.

VIRUS CÚM

(Influenzavirus)

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được các tính chất của virus.
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của virus.
3. Trình bày được các phương pháp chẩn đoán phòng thí nghiệm và phòng bệnh.

Virus cúm là thành viên của họ *Orthomyxoviridae*. Các virus này là những tác nhân gây bệnh cúm ở người và động vật. Các virus gây bệnh cho người được phân biệt thành 3 type A, B và C.

Có nhiều tác nhân virus khác nhau như virus cúm, virus á cúm, virus hợp bào hô hấp, virus adeno ... đều có thể gây ra hội chứng giống cúm. Nhưng chỉ có virus cúm mới là thủ phạm gây ra bệnh cúm thật sự.

I. CÁC TÍNH CHẤT CỦA VIRUS

1. Hình thể, cấu trúc của virus

Virus cúm hình cầu đường kính từ 80 - 120 nm nhưng đôi khi có dạng hình sợi. Nucleocapsid đối xứng kiểu xoắn tròn ốc, chứa ARN một sợi có trọng lượng phân tử khoảng 4×10^6 daltons kèm theo enzyme ARN polymerase phụ thuộc ARN. Cấu trúc ARN của virus cúm A và B phân làm 8 đoạn gen, còn ở virus cúm C phân làm 7 đoạn, trên mỗi đoạn gen virus có thể ghi dấu cho nhiều mật mã di truyền. Nucleocapsid được bao bọc bởi màng protein nền M1 (M: Matrix), phía ngoài màng lại được bao bọc bởi vỏ ngoài là lớp lipid kép có nguồn gốc từ màng bào tương của tế bào chủ. Protein M2 đâm xuyên và nhô ra khỏi vỏ ngoài, tạo thành các kênh ion. Trên bề mặt vỏ ngoài có những cấu trúc sợi được cấu tạo bởi glycoprotein, tạo nên các kháng nguyên hemagglutinin (ký hiệu là H) và neuraminidase (ký hiệu là N). Mỗi sợi H và N dài 8-10 nm, cách nhau 8 nm. Hai cấu trúc H và N là những kháng nguyên quyết định khả năng ngưng kết hồng cầu động vật.

2. Sự nhân lên của virus

Các virus cúm nuôi cấy dễ dàng trong phôi gà. Ngoài ra, người ta còn dùng các nuôi cấy tế bào thận phôi người, thận khỉ và chuột lang để nuôi cấy virus cúm in vitro.

Khi xâm nhập vào tế bào thích hợp thì ARN của virus được tổng hợp trong nhân của tế bào vật chủ, còn các thành phần khác của virus được tổng hợp trong bào tương của tế bào. Các hạt virus mới được hình thành ở màng tế bào. Màng tế bào vật chủ bị đẩy lùi ra, sau đó giải phóng ra những hạt virus hoàn chỉnh. Sự nhân lên của virus trong tế bào vật chủ có thể bị ức chế bởi actinomycin D. Một chu kỳ hoàn chỉnh của virus khoảng 12 giờ.

Một tế bào bị nhiễm virus cúm sau khoảng 12 giờ phần lớn là sinh ra các hạt virus hoàn chỉnh (virion), nhưng đôi khi có thể sản sinh ra một loại virus ở trạng thái không hoàn chỉnh (hạt DIP: Defective interfering particles). Những hạt virus không hoàn chỉnh chứa rất ít hoặc không có ARN, mất khả năng gây xâm nhiễm, nhưng vẫn giữ được khả năng ngưng kết hồng cầu.

3. Sức đề kháng với các tác nhân lý hóa học

- Hạt virus bị phá hủy bởi ether và deoxycholate natri do nó có 20 - 30% lipid.
- pH thích hợp nhất là 6,5 - 7,9.
- Virus chịu nhiệt kém : Ở 56°C - 60°C tính xâm nhiễm bị phá hủy trong một vài phút, nhưng hoạt tính ngưng kết hồng cầu vẫn được duy trì.

4. Cấu tạo kháng nguyên của virus

- Kháng nguyên nucleocapsid: Là thành phần đối xứng hình xoắn ốc nằm bên trong vỏ bọc. Đó là kháng nguyên kết hợp bổ thể hòa tan có thành phần hóa học là nucleoprotein. Dựa vào kháng nguyên nucleocapsid và protein M người ta chia các chủng virus cúm ra làm 3 type huyết thanh A, B, C. Kháng nguyên của mỗi type khác nhau và không phản ứng chéo với kháng nguyên của hai type kia.

- Kháng nguyên protein nền M1: Là thành phần cấu trúc chính bao bọc nucleocapsid.

- Kháng nguyên hemagglutinin và kháng nguyên neuraminidase: Bản chất là glycoprotein nằm trên vỏ bọc của virus. Hai kháng nguyên này có vai trò trong sự xâm nhiễm vào tế bào và sự thoát ra khỏi tế bào của hạt virus. Nhờ có kháng nguyên bề mặt này mà virus cúm có thể ngưng kết hồng cầu của 20 loài động vật khác nhau, hay dùng nhất là 1% dịch treo hồng cầu gà, hồng cầu người nhóm O và chuột lang. Kháng nguyên H đặc trưng cho týp, kháng nguyên N đặc trưng thứ týp (subtype). Các cấu trúc H và N của virus cúm có thể thay đổi trong từng thứ týp. Hiện nay có 16 cấu trúc kháng nguyên H (H1 đến H16) và 9 cấu trúc kháng nguyên N (N1 đến N9) khác nhau đặc hiệu cho từng thứ týp của các týp cúm A, B và C.

- Sự thay đổi kháng nguyên của virus cúm: Cấu trúc kháng nguyên của virus cúm (kháng nguyên H và kháng nguyên N) thay đổi rõ nhất, đặc biệt với virus type A. Trong type A và B những biến chủng có thể phân biệt nhờ sự sai biệt kháng nguyên H và kháng nguyên N. Trong một ít thập kỷ qua cứ khoảng 10 - 12 năm xuất hiện một biến chủng, chủ yếu là một thứ týp của type A và trong một thời gian nhất định chỉ một thứ týp duy nhất chiếm ưu thế.

Genom của virus cúm phân làm nhiều đoạn là nguyên nhân dẫn đến sự thay đổi kháng nguyên. Có 2 kiểu thay đổi kháng nguyên:

+ Hoán vị kháng nguyên (antigenic shift): Hiện tượng hoán vị kháng nguyên xảy ra khi có 2 hay nhiều chủng virus, với nhiều đoạn ARN khác biệt nhau về mặt di truyền, cùng lúc xâm nhiễm vào một tế bào. Các đoạn genom hoán vị với nhau. Biến chủng virus có thể lây nhiễm vào vật chủ mới. Hiện tượng hoán vị kháng nguyên chỉ thấy xảy ra ở virus cúm A và là nguyên nhân gây ra các vụ đại dịch cúm trên toàn cầu.

+ Biến thể kháng nguyên (antigenic drift): là quá trình đột biến ngẫu nhiên xảy ra ở gen mã hóa cho hemagglutinin dẫn đến sự thay đổi một số axit amin trong protein hemagglutinin. Hiện tượng biến thể kháng nguyên xảy ra ở cả 2 virus cúm A và B, là nguyên nhân gây ra các vụ dịch cúm địa phương trong thời gian giữa các đại dịch.

Các biến chủng mới, khác với chủng cũ là nó có những thành phần kháng nguyên mới, thay thế cho những thành phần kháng nguyên cũ, do đó những kháng thể miễn dịch cũ không còn tác dụng với kháng nguyên mới. Cấu trúc kháng nguyên virus type A đột biến nhiều hơn virus type B, còn virus type C hiện nay chưa tìm thấy kháng nguyên đột biến.

II. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH CỦA VIRUS

Virus cúm type A, B, C là tác nhân gây ra bệnh cúm ở người với những đặc điểm rất đặc biệt như: Tính cảm thụ cao, thời gian ủ bệnh rất ngắn từ 1- 2 ngày, bệnh diễn biến nhanh chóng, gây ra một sức miễn dịch cao nhưng không lâu bền, lây truyền trực tiếp qua đường hô hấp. Đó là những nguyên nhân làm cho bệnh cúm dễ lan tràn thành các vụ dịch lớn

1. Sự lan truyền của virus trong cơ thể

Virus vào cơ thể bằng đường hô hấp, nó xâm nhiễm các tế bào niêm mạc đường hô hấp trên gây thương tổn niêm mạc làm xuất hiện các phản xạ ho và hắt hơi. Quá trình phát triển của virus ở đường hô hấp trên dẫn tới sự hủy hoại của các tổ chức liên bào, mở đường cho virus vào phế quản và vào phổi hay cũng có thể mở đường cho các vi khuẩn gây xâm nhiễm thứ phát khi các tổ chức tế bào đã mất hết khả năng tự vệ bình thường của nó. Đó là các thể viêm phổi do virus hay các biến chứng khác do nhiễm khuẩn thứ phát.

2. Hình ảnh lâm sàng

Thường gặp là thể điển hình với các đặc điểm là sau 1 - 2 ngày ủ bệnh, xuất hiện rét run, sốt, đau khắp mình mẩy, suy nhược, tổn thương bộ máy hô hấp, bệnh khởi nhanh nhưng mệt mỏi kéo dài. Ngoài ra có thể gặp thể nặng với các triệu chứng của bệnh phế quản - phế viêm do virus hoặc do nhiễm các vi khuẩn tụ cầu, liên cầu, phế cầu, *Klebsiella pneumoniae*..., thường gặp ở người già và trẻ nhỏ với tỷ lệ tử vong cao.

3. Dịch tễ học

Bệnh lây trực tiếp qua đường hô hấp, thường gây dịch lớn, nhất là type A. Dịch cúm thường xảy ra vào mùa đông xuân. Sau khi nhiễm bệnh cúm sẽ có miễn dịch đặc hiệu type kéo dài từ 6 tháng đến 3 năm.

Các thứ týp H và N khác nhau của các virus cúm có thể gây bệnh cho người và nhiều động vật khác nhau. Một số thứ týp thường gây bệnh ở người như H3N2, H1N1... Riêng thứ týp H5N1 của virus cúm A là loại gây bệnh ở gia cầm nhưng hiện nay đã vượt qua rào cản giới hạn thụ thể đặc hiệu loài để gây nhiễm ở động vật có vú và cả người. Từ năm 1997 đến nay, dịch cúm A (H5N1) xảy ra liên tiếp ở nhiều nước châu Á đặc biệt là Trung Quốc, Thái Lan, Việt Nam,....

III. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

1. Chẩn đoán phân lập và xác định virus

Virus được phân lập từ bệnh phẩm ngoáy mũi, ngoáy họng, nước rửa mũi họng của bệnh nhân hoặc từ mô phổi trong những trường hợp tử vong.

Chủ yếu người ta phân lập virus cúm trên phôi gà bằng cách tiêm truyền bệnh phẩm vào túi ối của phôi gà từ 10 - 13 ngày. Sau đó để 3 ngày ở nhiệt độ 35°C, hút nước ở khoang ối để xác định virus. Virus phân lập ra được định loại bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu với các kháng huyết thanh type.

Ngoài ra người ta có thể phân lập virus bằng cách nuôi cấy bệnh phẩm trong các nuôi cấy tế bào thận khỉ hoặc thận phôi người.

2. Một số phương pháp khác

- Phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp để xác định virus cúm trong nước súc họng của bệnh nhân.

- Phát hiện các đoạn ARN của virus cúm ở trong các dịch đường hô hấp như dịch mũi, dịch hầu họng, dịch ty hầu, dịch khí phế quản bằng kỹ thuật khuếch đại gen (RT-PCR: Reverse transcriptase - Polymerase chain reaction). Kỹ thuật này có độ nhạy và độ đặc hiệu cao giúp chẩn đoán nhanh và sớm bệnh cúm.

3. Chẩn đoán huyết thanh

Lấy 5ml máu bệnh nhân để vào ống nghiệm vô khuẩn, khi máu đông, tách lấy phần huyết thanh. Phải lấy máu 2 lần (huyết thanh kép) cách nhau 10 - 14 ngày để tìm động lực kháng thể. Có 2 phản ứng huyết thanh thường được sử dụng là phản ứng kết hợp bổ thể dùng kháng nguyên nucleocapsid, phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu dùng kháng nguyên ngưng kết hồng cầu.

IV. PHÒNG BỆNH VÀ ĐIỀU TRỊ

1. Phòng bệnh

Do phương thức truyền bệnh trực tiếp giữa người với người, bệnh lan tràn rất nhanh cho nên công tác phòng bệnh chung rất khó thực hiện. Trong vụ dịch phải chú trọng tránh các nhiễm khuẩn thứ phát bằng cách nâng cao sức đề kháng của cơ thể.

- Phòng bệnh đặc hiệu bằng vaccine : Có 2 loại vaccine

+ Vaccine chết : dùng virus cúm nuôi cấy trong phôi gà, giết chết bằng formol và nhiệt độ hoặc beta-propiolacton, tiêm dưới da hoặc phun vào mũi.

+ Vaccine sống giảm độc lực: phun vào mũi.

Các vaccine phòng bệnh cúm thường là vaccine phối hợp nhiều chủng virus cúm điển hình thường gặp nhất. Tuy vậy các vaccine này có nhược điểm là khi virus lưu hành đã biến dị thì các vaccine điều chế từ các chủng virus cũ hầu như không có tác dụng. Vì vậy hiện nay người ta đang nghiên cứu các biện pháp bổ sung cho vaccine, một trong các biện pháp đó là dùng interferon và interferonogen để phòng chống cúm.

2. Điều trị

Khi gặp thể nặng như viêm phổi nguyên phát ở trẻ em do virus cúm... người ta tiêm gamma-globulin. Dùng kháng sinh trong điều trị hoặc dự phòng các nhiễm khuẩn thứ phát ở trên những cơ thể suy kiệt hoặc có bệnh mãn tính nặng như bệnh lao, bệnh tim...

PARAMYXOVIRIDAE

Mục tiêu học tập

1. Nêu được các tính chất của virus.
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của virus.
3. Nêu được các phương pháp chẩn đoán phòng thí nghiệm và phòng bệnh.

Họ virus này là một nhóm gồm nhiều tác nhân khác nhau về khả năng gây bệnh, về sự phân bố trong giới động vật và về tính chất sinh vật học của chúng.

Các virus này có hình thể và cấu trúc rất gần gũi với họ *Orthomyxoviridae*, nhưng chúng có những tính chất khác biệt như: kích thước từ 150 - 700nm, ARN có trọng lượng phân tử từ $5 - 7.10^6$ daltons, nucleocapsid cuộn nhỏ có đường kính từ 12 đến 18nm, sự hiện diện thường xuyên của một protein liên kết tế bào (gây ra các hợp bào), tính vững bền của các kháng nguyên...

Họ *Paramyxoviridae* được phân chia thành 3 giống:

- *Paramyxovirus*: virus á cúm và virus quai bị
- *Morbillivirus*: virus sởi
- *Pneumovirus*: virus hợp bào đường hô hấp

I. VIRUS Á CÚM

1. Các tính chất chung của virus

Virus á cúm có nhiều hình thái như hình cầu, hình bầu dục, kích thước 100 - 250nm. Chứa ARN 1 sợi. Virus nhân lên tốt trong các nuôi cấy tế bào thận khỉ, bào thai người... Virus á cúm type 1, 2, 3 và 4 ngưng kết được hồng cầu chuột lang, hồng cầu khỉ và người ở $4^{\circ}\text{C} - 37^{\circ}\text{C}$.

2. Khả năng gây bệnh cho người

Virus á cúm gây nên ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ từ những nhiễm trùng nhẹ ở đường hô hấp trên đến viêm tiểu phế quản, viêm phổi, viêm thanh quản - phế quản đặc biệt nghiêm trọng. Chủ yếu thường gặp virus á cúm type 1, 2, 3 còn type 4 thì ít gặp hơn.

3. Chẩn đoán virus

- Phân lập virus từ nước rửa cổ họng, nuôi cấy trong các nuôi cấy tế bào thận khỉ hoặc bào thai người.
- Chẩn đoán huyết thanh thường dùng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu.

4. Phòng bệnh và điều trị

- Phòng bệnh chung gặp rất nhiều khó khăn. Phòng bệnh đặc hiệu bằng vaccine bất hoạt virus á cúm type 1, 2, 3 rất ít có kết quả.
- Điều trị: Không có thuốc đặc hiệu, chú ý đề phòng các biến chứng do nhiễm khuẩn thứ phát.

II. VIRUS QUAI BỊ

1. Các tính chất của virus

Kích thước của virus quai bị thay đổi từ 85 - 340nm, hình thể đa dạng nhưng cũng có thể hình sợi chỉ. Thành phần hóa học giống như các Paramyxovirus nó ngưng kết được hồng cầu gà, chuột lang... và hấp phụ được hồng cầu trên các tế bào bị xâm nhiễm trong các nuôi cấy tế bào hoặc trong nước khoang ối của phôi gà bị xâm nhiễm. Virus quai bị nhân lên tốt trên phôi gà.

Virus quai bị có 3 loại kháng nguyên:

- Kháng nguyên S là nucleoprotein.
- Kháng nguyên V tạo ra từ vỏ bọc. Đó là kháng nguyên ngưng kết hồng cầu và Neuraminidaza.

- Kháng nguyên dị ứng: Kháng nguyên này làm tăng tính cảm thụ đặc hiệu theo type khi người ta tiêm trong da cơ thể đã bị cảm nhiễm bằng chất dịch lấy từ khoang ối và khoang đệm phôi gà bị xâm nhiễm.

2. Khả năng gây bệnh cho người

Bệnh quai bị là một bệnh truyền nhiễm cấp tính, lây và gây dịch do virus quai bị gây nên.

Thể điển hình của bệnh có thời kỳ nung bệnh khoảng 2 - 3 tuần. Khởi đầu bệnh nhân thấy khó chịu, hơi sợ gió, nhức đầu và sốt lên dần. Đây là thời kỳ lây nhất, nhưng đoán ngay ra bệnh lại rất khó. Hôm sau thấy nhai, nuốt ngược, đau ở trước tai. Sau đó 1 bên tuyến mang tai bắt đầu sưng và đau rồi 2 - 3 hôm sau lan sang bên kia. Đa số là sưng cả 2 bên, tuy nhiên sưng 1 bên cũng hay gặp. Các tuyến nước bọt khác cũng có thể bị viêm (tuyến dưới hàm, tuyến dưới lưỡi). Bệnh nhân sốt 39°C - 40°C trong 3 - 4 ngày. Phần nhiều bệnh khỏi sau 8 - 10 ngày.

Bệnh quai bị có thể có một số biến chứng thường gặp ở người lớn như: viêm tinh hoàn, viêm buồng trứng, viêm tụy... Các trường hợp viêm não, viêm màng não - não rất hiếm, nhưng nếu có thì rất nặng và có thể tử vong.

Bệnh quai bị có quanh năm, trẻ em dễ mắc bệnh và người lớn chưa mắc vẫn có thể bị lây bệnh. Ở bệnh duy nhất là người. Bệnh lây trực tiếp qua đường hô hấp. Bệnh quai bị để lại một trạng thái miễn dịch lâu dài, rất ít khi gặp người bị mắc bệnh lần thứ hai.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Phân lập virus

Bệnh phẩm là nước bọt cấy vào phôi gà hoặc vào trong các nuôi cấy tế bào thận khỉ, Hela, tế bào ối của người. Xác định virus bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu và phản ứng trung hòa với huyết thanh mẫu.

3.2. Phản ứng huyết thanh

Thường sử dụng phản ứng kết hợp bổ thể và phản ứng ngưng kết hồng cầu.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh: Cách ly bệnh nhân. Dùng gamma globulin. Dùng vaccine chết hoặc vaccine sống giảm độc lực.

4.2. Điều trị: Không có thuốc đặc hiệu: chủ yếu phải chăm sóc bệnh nhân, tránh đi lại nhiều khi có biến chứng viêm tinh hoàn.

III. VIRUS SỞI

1. Các tính chất của virus

1.1. Cấu trúc

Hình thể chủ yếu của virus là hình cầu, nhưng có khi là hình sợi chỉ, kích thước khoảng 140nm. Virus chứa ARN 1 sợi, nucleocapsid đối xứng hình xoắn ốc, có vỏ bọc. Trên bề mặt vỏ bọc của virus có các yếu tố ngưng kết hồng cầu.

1.2. Sức đề kháng

Virus nhạy cảm đối với ete. Virus sợi có 1 sức đề kháng cao. Nó có thể sống sót nhiều ngày ở 36°C, ở 22°C sống được trên 2 tuần.

1.3. Tính chất kháng nguyên

- Kháng nguyên ribonucleoprotein hay còn gọi là kháng nguyên kết hợp vỏ thể.
- Kháng nguyên ngưng kết hồng cầu: nằm trên bề mặt vỏ bọc. Virus sởi làm ngưng kết hồng cầu khi.
- Dung huyết tố: Tính chất dung huyết của virus sởi được Peries mô tả năm 1961. Hạt virus nguyên vẹn cũng như yếu tố ngưng kết hồng cầu tách rời, đều có hoạt tính tan huyết.

1.4. Nuôi cấy

Để nuôi cấy virus sởi, người ta hay dùng nuôi cấy tế bào thận người và thận khỉ, tế bào màng ối người, tế bào phôi gà... Virus sởi trong quá trình phát triển ở nuôi cấy tế bào đã gây ra hiệu ứng tế bào bệnh lý như tạo ra những đám tế bào khổng lồ có nhiều nhân và những hạt vùi ưa eosin trong bào tương và trong nhân.

2. Khả năng gây bệnh của virus

Bệnh sởi là 1 bệnh phát ban truyền nhiễm và gây dịch do virus sởi gây nên.

2.1. Sự lan truyền của virus trong cơ thể

Virus sởi xâm nhiễm vào đường hô hấp trên hoặc có thể vào mắt và nhân lên ở các tế bào biểu mô và mô bạch huyết kế cận. Qua đợt nhiễm virus máu tiên phát ngăn virus được phân tán đến mô bạch huyết xa hơn. Sự nhân lên của virus ở đường hô hấp và ở kết mạc gây nên những triệu chứng như: sổ mũi, ho khan, đau đầu, viêm kết mạc, sốt và dấu hiệu Koplick ở niêm mạc miệng. Nhiễm virus máu xảy ra ở cuối thời kỳ ủ bệnh làm cho virus phân tán sâu rộng hơn nữa vào mô bạch huyết và làm phát ban ngoài da. Virus sởi cũng nhân lên và phá hủy đại thực bào và lympho bào gây nên suy giảm miễn dịch nhất là miễn dịch qua trung gian tế bào và quá mẫn muộn. Sự suy giảm miễn dịch ở trẻ em mắc bệnh sởi có vai trò quan trọng trong cơ chế nhiễm lao hoặc các vi khuẩn khác sau sởi (lao sơ nhiễm, viêm phế quản phổi sau sởi,...)

2.2. Dịch tễ học

Bệnh sởi là một trong những bệnh dễ lây nhất, lưu hành ở vùng mật độ dân số cao, thỉnh thoảng lại phát sinh thành dịch, người lớn thường đã qua một lần mắc bệnh.

Bệnh lây trực tiếp qua đường hô hấp và niêm mạc mắt. Lây nhất ở thời kỳ khởi phát và trong khi phát ban. Trẻ em trên 6 tháng tuổi, miễn dịch do người mẹ truyền cho đã hết, lúc đó tính cảm thụ tăng rất cao.

Bệnh sởi trên toàn thế giới đều do một giống virus độc nhất và bền vững gây nên. Miễn dịch thu được sau khi khỏi bệnh bền vững suốt đời, những trường hợp mắc bệnh lần thứ hai rất hiếm.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3.1. Phân lập và xác định virus

Phân lập virus từ nước rửa họng và máu 48 giờ trước khi ban xuất hiện và 30 giờ sau khi nổi ban. Dùng các bệnh phẩm nuôi cấy vào trong các nuôi cấy tế bào cảm thụ. Xác định virus bằng cách tìm các tế bào khổng lồ, các tiểu thể ưa axit trong bào tương và trong nhân. Hoặc dùng phản ứng trung hòa trong các nuôi cấy tế bào.

3.2. Chẩn đoán huyết thanh

Có thể dùng các phản ứng huyết thanh như phản ứng trung hòa, phản ứng kết hợp vỏ thể.

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

- Cách ly bệnh nhân sởi cho đến khi khỏi bệnh.
- Đối với các trẻ em có tiếp xúc với bệnh nhân sởi thì nên dùng huyết thanh của người đã mắc bệnh sởi có chứa lượng lớn gamma globulin đặc hiệu chống sởi để có thể ngăn ngừa

không cho bệnh xuất hiện hay ít nhất cũng có thể làm cho sự tiến triển của bệnh nhẹ đi rất nhiều.

- Phòng bệnh đặc hiệu bằng vaccine: là biện pháp phòng bệnh có hiệu quả nhất. Có 2 loại vaccine:

+ Vaccine sởi chết: hiện nay không dùng vì phải tiêm nhiều lần, gây miễn dịch yếu và hay gây hiện tượng quá mẫn khi tiêm nhắc lại.

+ Vaccine sởi sống giảm độc lực: Vaccine được tiêm 1 mũi x 0,5ml dưới da phía ngoài cánh tay. Hiệu lực của vaccine đến 95%.

Phản ứng tại chỗ và toàn thân nhẹ sau khi tiêm chủng 6 - 8 ngày. Không nên tiêm vaccine sởi cho trẻ ít tháng tuổi quá vì dưới 6 tháng trẻ vẫn còn kháng thể sởi của mẹ truyền cho. Tốt nhất là tiêm cho trẻ 9 - 11 tháng tuổi.

Hiện nay ở nước ta đang dùng loại vaccine sởi sống giảm độc lực trong chương trình tiêm chủng mở rộng.

4.2. Điều trị: Trong các trường hợp không có biến chứng, chữa bệnh chỉ nhằm giải quyết các triệu chứng. Cho trẻ nằm nghỉ, ăn các thức ăn dễ tiêu. Chỉ dùng thuốc kháng sinh khi có biến chứng nhiễm khuẩn thứ phát. Dùng gamma globulin đặc hiệu chống sởi để điều trị, có tác dụng rất tốt.

IV. VIRUS HỢP BÀO ĐƯỜNG HÔ HẤP (Respiratory syncytial virus: RS virus)

1. Các tính chất chung của virus

Virus hợp bào đường hô hấp (virus RS) là một virus chứa ARN 1 sợi, có kích thước khoảng 65 - 300nm, nhạy cảm với ete và có một cấu trúc giống như cấu trúc của các virus cúm và sởi. Virus RS có tất cả đặc tính chủ yếu của các Paramyxoviridae, chỉ khác là ở chỗ không gây ngưng kết hồng cầu và không gây hấp phụ hồng cầu, cũng như không có khả năng nhân lên trong phôi gà. Virus RS bị mất hoạt lực mau chóng ở pH 3,0.

Virus RS nhân lên trong một số nuôi cấy tế bào nguyên phát như tế bào lưỡng bội của người, tế bào thận khỉ, và nuôi cấy tế bào thường trực như Hela, Hep-2, v.v... Trong các nuôi cấy tế bào bị nhiễm virus hình thành hợp bào, các tế bào khổng lồ, một số tế bào nuôi bị thương tổn tròn lại và thoái hóa riêng biệt.

2. Khả năng gây bệnh cho người

Virus RS gây bệnh đường hô, chủ yếu ở trẻ em như viêm đường hô hấp trên, viêm phế quản, viêm tiểu phế quản, viêm phế quản-phổi và viêm thanh quản phế quản. Những thể bệnh nặng thường xảy ra ở trẻ còn bú. Bệnh ở người lớn thường nhẹ và giới hạn ở đường hô hấp trên.

Virus RS lưu hành rộng rãi ở nhiều vùng trên thế giới. Chúng lan truyền rất nhanh và mạnh từ người sang người qua đường hô hấp.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

- Phân lập virus bằng cách cấy bệnh phẩm là chất tiết mũi và họng của bệnh nhân vào các nuôi cấy tế bào Hep-2, Hela, tế bào lưỡng bội của người, v.v... Nếu bệnh phẩm có chứa virus RS thì sau 3 - 14 ngày sẽ xuất hiện các hợp bào điển hình trong các nuôi cấy tế bào bị nhiễm virus. Người ta định loại virus phân lập được bằng phản ứng kết hợp bổ thể và bằng phản ứng trung hòa trong nuôi cấy tế bào.

- Chẩn đoán huyết thanh bằng các phản ứng kết hợp bổ thể và trung hòa.

4. Phòng bệnh và điều trị

Hiện nay, chưa có biện pháp phòng bệnh đặc hiệu nào có hiệu quả, cũng như chưa có thuốc điều trị đặc hiệu.

FLAVIVIRIDAE

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được các đặc điểm của virus viêm não Nhật Bản và virus Dengue.
2. Trình bày được khả năng gây bệnh của virus viêm não Nhật Bản và virus Dengue.
3. Trình bày được các phương pháp chẩn đoán virus học và phòng bệnh.

Họ *Flaviviridae* gồm nhiều virus arbo (Arbovirus: Arthropod - borne viruses), đó là những virus do các loài côn trùng tiết túc hút máu như muỗi hoặc ve mang và lây truyền giữa các động vật có xương sống (kể cả loài người). Các virus arbo muốn truyền bệnh từ động vật có xương sống này sang động vật có xương sống khác phải có môi giới trung gian là côn trùng tiết túc (trừ những trường hợp không bình thường). Khi côn trùng tiết túc hút máu động vật đang ở giai đoạn nhiễm virus huyết, virus sẽ nhân lên ở trong cơ thể côn trùng tiết túc vài ngày (thời kì nung bệnh bên ngoài), nếu côn trùng tiết túc này đốt động vật cảm thụ khác thì sẽ truyền bệnh cho động vật đó. Các virus này nhân lên trong tế bào các loài côn trùng tiết túc (muỗi, ve...) nhưng không gây bệnh cho chúng.

Trong các virus thuộc họ *Flaviviridae* gây bệnh ở Việt Nam thường gặp nhất là virus viêm não Nhật Bản và virus Dengue.

I. VIRUS VIÊM NÃO NHẬT BẢN

Virus viêm não Nhật Bản (VNNB) là tác nhân gây bệnh viêm màng não- não ở người. Virus VNNB lưu hành ở khu vực Tây Thái Bình Dương và Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam.

1. Đặc điểm virus học

- Virus VNNB thuộc họ *Flaviviridae*. Virus có hình cầu đường kính từ 30 đến 35nm. Virus chứa ARN một sợi, nucleocapsid đối xứng hình khối. Có một vỏ bọc bên ngoài capsit.
- Virus bị mất hoạt lực ở 56°C trong 30 phút. Virus bị phá hủy bởi ether và desoxycholat Natri.
- Virus có thể nhân lên trong phôi gà và trong các nuôi cấy tế bào thận khỉ, thận lợn, thận cừu, thận chuột đất vàng (hamster).
- Có nhiều loài động vật cảm thụ tốt đối với virus VNNB như chuột nhắt trắng mới đẻ và trưởng thành, mèo, chó con, ngựa, lợn, dơi và nhiều loài chim.
- Virus VNNB có ngưng kết hồng cầu tốt, có thể gây ngưng kết hồng cầu ngỗng và hồng cầu gà con 01 ngày tuổi.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

- Ổ chứa virus VNNB là các loài chim hoang dại và nhiều loài động vật khác như lợn, chó, trâu bò, ngựa... Ở Việt Nam đã phân lập được virus VNNB từ chim liểu điều (*Garrulax perspicollatus*) và lợn.
- Côn trùng tiết túc môi giới là muỗi *Culex tritaeniorhynchus*, *Culex pipiens*, *Culex gelidus*... Ở Việt nam đã tìm thấy virus này ở muỗi *Culex tritaeniorhynchus*.

Các côn trùng môi giới này có thể gây nhiễm virus cho các loài gia súc và gia cầm, đa số là ở thể ẩn, tuy vậy có thể gây ra các vụ dịch viêm não ở gia súc như ngựa, lợn. Các loại gia súc và gia cầm dù ở thể bệnh nào, cũng đều có giai đoạn nhiễm virus huyết. Chính vì vậy, các loài muỗi hút máu ở giai đoạn này sẽ là điều kiện gây thành dịch ở người.

Bệnh viêm não Nhật Bản có một tỷ lệ cao ở thể ẩn, tỷ lệ mắc bệnh thể ẩn trên thể nhiễm virus có biểu hiện lâm sàng là 300/1 đến 200/1. Bệnh thường xảy ra vào những tháng hè thu, ở mọi lứa tuổi, nhưng chủ yếu là ở trẻ em.

2.2. Khả năng gây bệnh ở người

Khi muỗi mang virus đốt người, người sẽ mắc bệnh, phần lớn là thể ẩn, một số trường hợp mắc bệnh nhẹ chỉ biểu hiện: nhức đầu, sốt nhẹ và khó chịu trong vài ngày.

Thể điển hình là viêm não, thời kỳ ủ bệnh từ 4 đến 21 ngày. Bệnh bắt đầu từ từ hoặc đột ngột với sốt cao 39- 40 °C, nôn, nhức đầu dữ dội. Về sau xuất hiện các triệu chứng thần kinh, tâm thần và thực vật. Sốt cao kèm theo cứng gáy, co giật, rối loạn trương lực cơ, liệt vận động, rối loạn hô hấp, rối loạn ý thức, hôn mê... Virus gây thương tổn rất trầm trọng ở vỏ não, các hạch đáy não, ở vỏ tiểu não và sừng tủy. Tỷ lệ tử vong cao. Sau khi khỏi bệnh, nếu có di chứng thường là di chứng tâm thần như thiếu năng tâm thần, tâm thần sa sút, giảm trí tuệ.... và di chứng thần kinh như liệt, động kinh...vv...

3. Chẩn đoán virus học

Để chẩn đoán xác định bệnh viêm não Nhật Bản phải căn cứ vào phân lập virus và chẩn đoán huyết thanh vì hình ảnh lâm sàng rất có thể nhầm lẫn với nhiều tác nhân virus gây viêm não khác.

3.1. Phân lập virus

Bệnh phẩm là máu của bệnh nhân trong giai đoạn sốt hoặc là não của tử thi được tiêm vào não của chuột nhắt trắng mới đẻ 1 - 2 ngày tuổi (chuột ổ) là những súc vật rất nhạy cảm với các Arbovirus. Theo dõi 8-10 ngày, thấy chuột liệt và chết. Sau đó định loại virus bằng phản ứng trung hòa với các kháng huyết thanh mẫu trên chuột ổ.

Có thể phân lập virus trên nuôi cấy tế bào muỗi C6/36 hay AP-61.

3.2. Chẩn đoán huyết thanh

Có thể dùng phản ứng ngưng kết hồng cầu, phản ứng kết hợp bổ thể. Cần lấy huyết thanh bệnh nhân 2 lần cách nhau 10 - 14 ngày để tìm động lực kháng thể. Nếu hiệu giá kháng thể trong huyết thanh lấy lần thứ hai tăng lên rõ rệt mới kết luận là nhiễm virus viêm não Nhật bản.

Hiện nay, thường dùng phản ứng MAC ELISA để phát hiện kháng thể IgM. Phản ứng này có độ nhạy cao, độ đặc hiệu cao và chỉ lấy máu một lần.

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1. Phòng bệnh chung

- Tiêu diệt ổ chứa.
- Tiêu diệt côn trùng trung gian truyền bệnh: Diệt muỗi và bọ gây bằng hóa chất, bằng tác nhân sinh học,...
- Đối với người bệnh và người lành phải nằm màn, tránh muỗi đốt.

4.2. Phòng bệnh đặc hiệu

Dùng vaccine phòng bệnh viêm não Nhật bản. Hiện nay ở nước ta đang dùng loại vaccine bất hoạt, dạng nước, tiêm phòng cho trẻ em ở vùng có dịch lưu hành.

4.3. Chữa bệnh

Chưa có thuốc điều trị đặc hiệu. Chữa các triệu chứng là chủ yếu, chăm sóc bệnh nhân, nâng cao thể trạng, hạn chế các di chứng.

II. VIRUS DENGUE

Virus Dengue là tác nhân gây ra bệnh sốt Dengue cổ điển và bệnh sốt xuất huyết Dengue (SXHD). Bệnh do virus Dengue gây ra có ở nhiều nơi trên thế giới.

1. Đặc điểm virus học

- Virus Dengue thuộc họ *Flaviviridae*, gồm có 4 type huyết thanh virus Dengue gây bệnh cho người: Virus Dengue type 1, virus Dengue type 2, virus Dengue type 3 và virus Dengue type 4.

- Virus Dengue chứa ARN một sợi, nucleocapsid đối xứng hình khối, có một vỏ bao bọc nucleocapsid. Hạt virus hoàn chỉnh có đường kính khoảng 50nm. Bộ gen của virus dài khoảng 11kb (kilobases), gồm có 3 gen mã hóa các protein cấu trúc là nucleocapsid hoặc protein lõi (C), protein màng (M) và protein vỏ bọc (E), và 7 gen mã hóa các protein không cấu trúc (NS). Thứ tự mã hóa các protein như sau : 5' - C - prM (M) - E - NS1 - NS2A - NS2B - NS3 - NS4A - NS4B - NS5 - 3'.

- Virus nhạy cảm với ether và natri desoxycholat. Nó dễ bị phá hủy bởi nhiệt độ, ngay cả ở nhiệt độ 4°C. Virus trong huyết thanh bệnh nhân giữ ở -70°C hay dưới dạng đông khô ở 5°C có thể tồn tại được 8 - 10 năm. Virus bị phá hủy bởi tia cực tím trong vòng vài phút. Virus bất hoạt bởi fomol và mất hết tính chất sinh miễn dịch.

- Các tổ chức của muỗi *Aedes aegypti* hoặc muỗi *Toxorhynchites* trưởng thành có cảm nhiễm cao nhất với virus Dengue do muỗi là tác chủ tự nhiên của virus Dengue. Hiện nay người ta đã tìm được nhiều loại nuôi cấy tế bào thường trực muỗi có cảm nhiễm cao với virus Dengue như C6/36, AP-61, TRA-284SF.

- Virus Dengue có kháng nguyên kết hợp bề mặt và kháng nguyên ngưng kết hồng cầu. Những virus này gây ngưng kết hồng cầu ngỗng và hồng cầu gà con 01 ngày tuổi.

2. Khả năng gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

- Ổ chứa virus Dengue chủ yếu là người, động vật linh trưởng (khỉ, vượn, hắc tinh tinh) và muỗi *Aedes*.

- Côn trùng tiết túc môi giới là các loài muỗi *Aedes*, chủ yếu là *Aedes aegypti*, muỗi này thường đẻ trứng ở chỗ nước trong và sạch. Muỗi *Aedes* có thể bị nhiễm virus khi đốt bệnh nhân ở giai đoạn nhiễm virus huyết, virus vào nhân lên ở ống tiêu hóa trong cơ thể muỗi và cư trú ở tuyến nước bọt để lan truyền cho người và động vật. Tùy theo điều kiện nhiệt độ bên ngoài mà thời gian nung bệnh bên ngoài này dài ngắn khác nhau (thời gian nung bệnh bên ngoài là thời gian virus nhân lên trong cơ thể muỗi). Sau khi hút máu bệnh nhân, nếu nhiệt độ bên ngoài là 22°C thì sau 9 ngày là có thể truyền bệnh.

Như vậy người và vài loại khỉ ở một vài vùng và muỗi hợp lại thành vòng nhiễm virus, nhờ đó mà virus Dengue tồn tại trong tự nhiên.

- Bệnh SXHD chiếm một vị trí quan trọng trong các bệnh nhiễm trùng gây dịch ở vùng Đông Nam Á. Ở Việt Nam, dịch SXHD xảy ra ở nhiều nơi, nhất là ở các vùng đông dân cư ở thành phố, đồng bằng và ven biển. Bệnh xảy ra quanh năm, nhưng phát triển mạnh vào những tháng mưa nhiều và nóng. Bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi nhưng đối tượng cảm thụ chủ yếu là trẻ em.

2.2. Khả năng gây bệnh ở người

Khi muỗi mang virus (đã đủ thời gian nung bệnh bên ngoài) đốt người bình thường, virus xâm nhập cơ thể qua chỗ đốt. Virus xâm nhiễm và nhân lên trong các tế bào của hệ thống mono - đại thực bào, virus lưu hành trong cơ thể ở các tế bào mono, các đại thực bào... Virus xâm nhiễm gây thoái hóa tế bào trong các tổ chức của cơ thể như gan, lách, thận, cơ, não, tổ chức liên kết, niêm mạc ruột,...

Virus Dengue có thể gây ra ở người các bệnh sau:

2.2.1. Sốt Dengue cổ điển

Sau 1 thời gian ủ bệnh từ 3 - 14 ngày bệnh bắt đầu đột ngột bằng sốt có rét run, nhức đầu, đau ở hố mắt khi nhãn cầu di chuyển, đau lưng, đau cơ và khớp. Sốt tăng nhanh lên 40°C. Các hạch bạch huyết ở cổ, ở mõm trên rỗng rọc và ở bẹn thường sưng to. Sau 48 - 96 giờ hạ sốt nhanh chóng và ra mồ hôi nhiều, trong cùng thời gian này xuất hiện ngoại ban đặc biệt dạng sởi, mới đầu khu trú ở các đầu chi, sau đó lan ra toàn thân. Những trường hợp không có biến chứng thường khỏi. Thời kỳ hồi phục sức khỏe kéo dài nhiều tuần lễ.

2.2.2. Sốt xuất huyết Dengue

Bệnh khởi phát đột ngột với các triệu chứng giống thể Dengue cổ điển. Theo Tổ chức Y tế Thế giới, tiêu chuẩn để chẩn đoán SXHD / Dengue với hội chứng sốc (Dengue shock syndrome: DSS) là: sốt cao, các biểu hiện của xuất huyết, gan to và suy tuần hoàn kèm theo giảm tiểu cầu và cô đặc máu.

- Cơ chế sinh bệnh học:

Tuổi, tình trạng miễn dịch, chủng virus và tình trạng di truyền của bệnh nhân được coi là những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất có liên quan tới SXHD nặng và tử vong. Tác giả S.B. Halstead đã đưa ra một giả thuyết về cơ chế sinh bệnh học để giải thích SXHD / DSS. Theo S.B. Halstead thì một yếu tố nguy cơ của sốc là trong bệnh nhân có các kháng thể Dengue ở mức độ không đủ trung hòa virus đã dẫn tới một nhiễm trùng thứ phát do “miễn dịch tăng cường”. Như vậy, thì chỉ có một số người bị nhiễm lần hai với một týp Dengue khác mới bị SXHD / DSS. Giả thuyết này cho rằng bạch cầu đơn nhân là nơi phát triển đầu tiên của virus Dengue. Mức độ kháng thể dị đồng dưới mức trung hòa đã kết hợp với virus làm tăng khả năng thực bào, khi virus đã vào trong tế bào thì phức hợp này bị vỡ ra và làm cho virus nhân lên mạnh. Độ nặng nhẹ của bệnh có liên quan tới số lượng bạch cầu đơn nhân đã bị nhiễm và tiết vào máu các chất trung gian, các chất này tác động lên thành mạch, làm thoát huyết tương qua mao mạch và dẫn đến hội chứng sốc trong SXHD / DSS.

3. Chẩn đoán virus học

3.1 Phân lập virus

Bệnh phẩm là máu, huyết thanh, huyết tương bệnh nhân (lấy lúc sốt cao) hoặc lấy tổ chức gan, lách, não ở tử thi. Phân lập virus Dengue bằng kỹ thuật tiêm vào các tổ chức của muỗi trưởng thành (tiêm vào lồng ngực hoặc tiêm vào não muỗi *Toxorhynchites*), hoặc cấy vào các loại nuôi cấy tế bào có nguồn gốc từ muỗi như C6/36, AP-61, TRA-284SF hoặc các loại nuôi cấy tế bào có nguồn gốc từ động vật như LLC-MK2, Vero. Sau đó phát hiện sự hiện diện của virus Dengue trong cơ thể muỗi và trong các tế bào nuôi bằng kỹ thuật kháng thể huỳnh quang trực tiếp. Nếu phản ứng dương tính, tiếp tục định type virus bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp với các kháng thể đơn dòng Dengue 1, Dengue 2, Dengue 3, Dengue 4.

3.2. Phát hiện các kháng nguyên của virus Dengue

Có thể phát hiện các kháng nguyên của virus Dengue trong các mô của tử thi, trong máu và trong dịch não tủy bằng kỹ thuật miễn dịch mô hóa học, miễn dịch huỳnh quang hoặc miễn dịch enzyme (ELISA).

3.3 Phát hiện các đoạn ARN của virus Dengue

Có thể phát hiện các đoạn ARN của virus Dengue ở trong máu và trong dịch não tủy bằng kỹ thuật khuếch đại gen (RT- PCR: Reverse transcriptase - Polymerase chain reaction). Kỹ thuật này có độ nhạy cao giúp chẩn đoán nhanh và sớm bệnh sốt xuất huyết Dengue.

3.4. Chẩn đoán huyết thanh

Phát hiện kháng thể kháng Dengue trong huyết thanh bệnh nhân bằng phản ứng ức chế ngưng kết hồng cầu, phản ứng kết hợp bổ thể. Cần phải lấy huyết thanh kép, máu 1 lấy lúc bệnh mới khởi phát, máu 2 lấy sau máu 1 từ 5 ngày đến 2 tuần để tìm động lực kháng thể.

Hiện nay, thường dùng phản ứng MAC ELISA để phát hiện kháng thể IgM của virus Dengue xuất hiện vào ngày thứ 5 của bệnh. Phản ứng MAC ELISA có ưu điểm là chỉ cần lấy máu một lần trong tuần đầu của bệnh (ngày thứ 5 - 7).

4. Phòng bệnh và chữa bệnh

4.1 Phòng bệnh

Biện pháp có hiệu quả nhất để phòng bệnh là tiêu diệt muỗi *Aedes aegypti* bằng mọi phương pháp có thể thực hiện được. Do chưa có vaccine phòng bệnh nên việc giám sát và diệt muỗi là đường lối chính trong phòng chống SXHD hiện nay.

Vaccine Dengue đang được nghiên cứu và thử nghiệm.

4.2. Chữa bệnh

Chưa có thuốc chữa đặc hiệu, chỉ chữa triệu chứng và nâng cao sức đề kháng. Đối với thể nặng có sốc, cấp cứu phải khẩn trương, chủ yếu là bù nhanh khối lượng tuần hoàn bằng dịch truyền, tốt nhất là plasma và khi có chảy máu nội tạng thì truyền máu.

VIRUS DẠI (RABIES VIRUS)

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được một số tính chất virus học của virus dại.
2. Nêu được khả năng gây bệnh của virus này.
3. Trình bày được nguyên tắc điều trị dự phòng và cách phòng bệnh dại.

Bệnh dại là một loại viêm não -màng não, thường gây tử vong. Tác nhân gây bệnh là virus dại thuộc giống *Lyssavirus*, nằm trong họ *Rhabdoviridae*.

I. CÁC TÍNH CHẤT CỦA VIRUS

Virus dại có hình gây giống như hình viên đạn, dài 130-240nm và đường kính 70-80nm. Nucleocapsid đối xứng hình xoắn ốc, chứa ARN 1 sợi, có một vỏ ngoài mang các gai ngung kết hồng cầu, bản chất là glycoprotein.

Virus dại nhân lên được trong nhiều hệ thống tế bào người và động vật (tế bào tiên phát, các tế bào lưỡng bội...) Virus nhân lên ở trong bào tương, các nucleocapsid tập trung lại thành từng đám ở lưới nội bào tạo thành các hạt vùi, còn gọi là tiểu thể Negri.

Virus dại kém bền vững, nó nhạy cảm với ete, ở 56°C / 3 phút bị khử hoạt tính.

Virus dại chỉ có một typ huyết thanh.

Năm 1882, Louis Pasteur đã tiêm truyền vào não thỏ chủng virus dại phân lập được từ não động vật bị dại và nhận thấy tính chất gây bệnh của nó yếu đi khi gây lây cho chó bằng đường dưới da, chủng virus này được gọi là chủng virus cố định, khác với các chủng virus dại đường phố mới phân lập được từ chó bị dại.

	<i>Chủng virus dại cố định</i>	<i>Chủng virus dại đường phố</i>
Thời kỳ ủ bệnh	Ngắn, cố định (7 ngày)	Thay đổi, ngắn hoặc dài tùy theo vị trí vết cắn và độc lực của virus
Khả năng gây bệnh	Yếu	Mạnh
Tạo tiểu thể Negri	Không	Có (80-90%)
Dùng để sản xuất vaccine	Được	Không

II. KHẢ NĂNG GÂY BỆNH

1. Sinh bệnh học

Virus thường xuyên có mặt trong hệ thống thần kinh trung ương và hệ thống thần kinh ngoại biên của động vật bị dại. Các tế bào thần kinh ở hạch giao cảm bị bong ra làm cho tuyến nước bọt bị nhiễm virus.

Virus dại xâm nhập vào cơ thể thường là qua các tổn thương ở da (vết cắn, vết cào xước, vết liếm...). Virus dại không truyền qua được da lành, nhưng niêm mạc nguyên vẹn vẫn có thể để virus xâm nhập được.

Virus nhân lên tại chỗ ở vùng xâm nhiễm (cơ, tổ chức liên kết và nhất là các tế bào Schwann của các dây thần kinh cảm giác) và tiến dọc theo dây thần kinh hướng tâm tới tủy sống rồi lên hệ thống thần kinh trung ương, nhân lên và phá hủy các tế bào thần kinh của vỏ não, vỏ tiểu não, tủy sống. Cuối cùng virus theo đường dây thần kinh ly tâm đi tới tuyến nước bọt. Sự thải virus ra ngoài theo tuyến nước bọt bắt đầu từ 1 đến 2 ngày trước các triệu chứng đầu tiên và kéo dài một vài ngày sau ở động vật. Các mô khác có thể bị nhiễm virus như ở thận, lách, phổi.

Thời kỳ ủ bệnh liên hệ mật thiết với vị trí vết cắn, vết cắn càng gần thần kinh trung ương thì thời kỳ ủ bệnh càng ngắn, do đó người ta còn có ít thời gian để bảo vệ người bị cắn trước khi virus xâm nhập tới hệ thần kinh. Bị nhiều vết cắn, vết cắn sâu, vết cắn vào vùng có nhiều thần kinh thì bệnh rất nặng.

2. Dịch tễ học

- Ổ chứa: là các động vật máu nóng gồm các động vật hoang dại như cáo, chó rừng, chó sói, chồn... lưu hành bệnh dại bệnh tự nhiên, hoặc các động vật nuôi trong nhà như chó, mèo... Ngoài ra còn thấy virus dại ở tuyến nước bọt của một vài loài dơi như loài dơi hút máu (dơi quỷ) và dơi ăn côn trùng. Dơi thường mang bệnh dại thể ẩn và có thể đào thải virus một thời gian dài. Ở động vật bị dại, virus có mặt trong hệ thống thần kinh, nước bọt, nước tiểu, hạch bạch huyết, sữa, và tồn tại rất ngắn trong môi trường bên ngoài. Cho nên động vật bị bệnh dại là ổ chứa duy nhất của virus và việc nhiễm virus gián tiếp rất hiếm.

- Đường lây: Bệnh dại truyền từ động vật này sang động vật khác và sang người qua vết cắn, cào, xước trên da ...có dính nước bọt bị nhiễm virus dại.

- Đối tượng cảm nhiễm: người và động vật máu nóng dễ mắc bệnh. Ở nước ta, bệnh dại lưu hành ở hầu hết các địa phương do nuôi chó nhiều nên số người bị chó dại cắn nhiều, số người chết vì bệnh dại cũng chiếm một tỷ lệ đáng kể.

3. Biểu hiện lâm sàng

3.1. Bệnh dại ở người

Bệnh dại là một bệnh viêm não - màng não, thời kỳ ủ bệnh thay đổi tùy theo vị trí vết cắn và độc lực của virus, có thể từ 1-3 tháng. Thời kỳ khởi phát thường có một hội chứng nhiễm trùng nhẹ, cảm giác bất thường ở chỗ cắn, tâm thần không ổn định. Thời kỳ toàn phát có 3 thể lâm sàng:

- Thể co giật: hay gặp nhất, dấu hiệu đặc trưng nhất là sợ nước, sợ gió. Bệnh nhân thường chết đột ngột do co thắt các cơ hô hấp.

- Thể liệt: khởi đầu là liệt nhẹ một bên hoặc 2 bên hoặc liệt toàn thân (hội chứng Landry), liệt các cơ hô hấp làm bệnh nhân chết.

- Thể mất trí: tiến triển thường nguy hiểm.

Khi bệnh dại đã lên cơn thì chết, điều trị chỉ có tác dụng phòng ngừa.

3.2. Bệnh dại ở súc vật

Triệu chứng là con vật không bình thường, bỏ ăn hoặc ăn những thứ không ăn được như áo rách, chổi... Tiếng chó sủa biến thành tiếng rú vì các dây thanh âm bị liệt, nước dãi rơi, con vật chạy rong khắp nơi, cắn xé nhiều, uống nước nhiều. Về sau xuất hiện rối loạn hô hấp, chó gầy và liệt rồi chết vào khoảng ngày thứ 5-7.

III. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

Về chẩn đoán vi sinh vật bệnh dại đối với người, người ta ít làm bởi vì việc lấy bệnh phẩm rất khó khăn, mặc khác nó cũng không có ý nghĩa trong điều trị. Chẩn đoán thường được tiến hành chủ yếu ở các động vật nghi bị dại cắn người cắn người.

1. Xét nghiệm mô bệnh học

Bệnh phẩm là não của động vật nghi bị dại. Tìm các hạt vùi trong bào tương của tế bào thần kinh, gọi là tiểu thể Negri, nhưng có 10-15% không tìm thấy tiểu thể Negri.

2. Tìm kháng nguyên virus

Phương pháp miễn dịch huỳnh quang trực tiếp cho phép tìm ra các kháng nguyên virus dại trong vài giờ (các hạt vùi bắt màu huỳnh quang trong bào tương) ở trong các tế bào thần kinh, nhất là ở sừng Ammon hoặc tiểu não. Đây là phương pháp tốt nhất.

3. Phân lập virus

Phân lập virus bằng cách tiêm truyền chất nghiền não hoặc nước bọt vào não chuột nhắt con, sau đó phát hiện các kháng nguyên virus dại trong các tế bào não chuột nhắt con bị chết bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang. Người ta còn thường phân lập virus trong các nuôi cấy tế bào.

Chẩn đoán huyết thanh không có giá trị trong chẩn đoán.

IV. ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG

1. Xử trí vết cắn

Đối với các vết cắn, đã có nhiều phương pháp xử lý khác nhau với mục đích là làm sạch virus hay làm mất hoạt lực của virus.

Xử trí vết cắn càng nhanh càng tốt, có thể xử trí vết cắn như sau:

- Rửa bằng dung dịch xà phòng 20% hoặc bằng dung dịch Benzalkonium clorua 20%
- Để hở vết thương
- Gây tê tại chỗ bằng Procain có tác dụng làm chậm quá trình tiến triển của virus
- Khi vết cắn ở chỗ nguy hiểm, tiêm huyết thanh chống dại dưới da phía trên vết cắn.

2. Điều trị dự phòng bằng vaccine

Việc sử dụng vaccine chống dại với mục đích điều trị dự phòng là có thể được và có hiệu quả nếu điều trị đúng sau khi nhiễm bệnh.

Các vaccine thế hệ thứ nhất như vaccine Fermi simple được sản xuất bằng cách nuôi cấy virus trong các mô thần kinh của động vật lớn (tủy hoặc não) gây ra các viêm não dị ứng trầm trọng, có thể dẫn tới tử vong. Ngày nay, người ta sử dụng các vaccine làm từ não chuột nhắt mới đẻ như vaccine Fuenzalida không chứa thành phần dị ứng nên loại vaccine này không gây ra các biến chứng nguy hiểm như các vaccine thế hệ đầu tiên. Người ta cũng sản xuất vaccine dại trên các nuôi cấy tế bào lưỡng bội của người nhưng số lượng vaccine ít chỉ dùng cho những đối tượng cần thiết với mục đích dự phòng. Hiện nay hai loại vaccine phòng dại được sử dụng tại Việt Nam là Fuenzalida (do Việt Nam sản xuất) và Verorab (do Pháp sản xuất).

Khi đứng trước một người bị chó cắn thì nên áp dụng một số biện pháp sau:

- Nếu chó cắn xong lên cơn dại hoặc chết, hoặc mất tích thì tiêm kháng huyết thanh dại sau đó điều trị bằng vaccine ngay.

- Nếu chó cắn xong, chó vẫn sống bình thường, nhưng vết cắn gần thần kinh trung ương hoặc sâu và nhiều chỗ thì phải tiêm huyết thanh rồi thì tiêm vaccine ngay, và theo dõi chó, nếu sau 10 ngày chó vẫn bình thường thì ngừng tiêm.

- Nếu chó cắn xong vẫn bình thường, vết cắn xa thần kinh trung ương thì tiêm huyết thanh kháng dại và theo dõi chó, nếu có dấu hiệu dại ở chó thì phải tiêm vaccine ngay.

- Trường hợp chó con cắn phải tiêm ngay và tiêm đủ liều vì các dấu hiệu dại ở chó con không rõ ràng như chó lớn.

V. PHÒNG BỆNH

1. Ở người

Đối với những người vì nghề nghiệp mà họ bị bắt buộc gần các động vật có thể bắt ngờ lên cơn dại (như thú y, thợ lột da thú, gác rừng, nhân viên phòng thí nghiệm, chẩn đoán và nghiên cứu) người ta sử dụng một loại vaccine chống dại với mục đích dự phòng.

2. Ở động vật

Gồm nhiều biện pháp, cần phải được thực hiện đồng bộ và nghiêm túc như tiêm vaccine bắt buộc cho chó, mèo ở vùng có bệnh dại lưu hành, tiêu diệt các con chó bị dại, bắt giữ chó chạy rong...

CÁC VIRUS SINH KHỐI U

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được đặc điểm chung của các virus sinh khối u.
2. Nêu được một số virus sinh khối u ở người và khả năng gây bệnh của chúng.

I. KHÁI NIỆM VỀ VIRUS SINH KHỐI U

1. Đại cương về khối u ở động vật

Đặc điểm của mô động vật là sự phát triển điều hòa và giới hạn của tế bào. Trong một hiện tượng hiếm, một tế bào có thể thoát khỏi những bó buộc điều hòa bình thường và phân chia một cách không kiểm soát, tạo nên một khối lượng mô không bình thường. Những khối lượng như thế gọi là khối u.

Khối u được phân loại theo cách thức phát triển thành 2 nhóm: u lành tính và u ác tính. Nhóm không xâm lấn mô xung quanh được gọi là lành tính, chúng phát triển bằng cách dời chỗ tế bào kế cận và hiếm khi giết chết cơ thể trừ trường hợp chúng xảy ra ở não. U ác tính gọi là ung thư xâm lấn và giết chết tế bào xung quanh lúc chúng phát triển, chúng cũng phóng thích vào máu và bạch huyết những tế bào có khả năng tạo nên những tiêu điểm khối u mới gọi là di căn.

U lành tính và ác tính đều được gọi bằng một từ tận cùng là oma. Ung thư tạo bởi từ những lớp tế bào gọi là carcinoma, ung thư phát sinh từ mô liên kết hoặc mạch máu gọi là sarcoma. Nhiều ung thư được gọi tên theo tế bào đặc hiệu mà chúng tạo thành. Ví dụ hepatoma hình thành từ hepatocyte ở gan, melanoma từ melanocyte ở da và lymphoma từ lympho bào. Một ngoại lệ ở trường hợp leukemia phát sinh ở tủy xương tạo thành bạch cầu.

2. Virus sinh khối u

Virus sinh khối u lần đầu tiên được V. Ellerman và O. Bang khám phá năm 1908 lúc chứng minh bệnh bạch cầu gà (ALV) có thể truyền cho gà khác bởi dịch lọc của các tế bào máu. Năm 1911, P. Rous phát hiện sarcoma gà cũng có thể truyền một cách tương tự như thế và khẳng định tác nhân truyền bệnh là 1 virus, hiện nay gọi virus sarcoma của Rous (RSV), là một *Retrovirus*.

Lúc đầu sự khám phá virus gây khối u ở gà ít được quan tâm, nhưng vào năm 1932 lúc R. Shope cho thấy papilloma ở thỏ cũng do một virus gây nên thì sự lưu ý gia tăng. Sự quan tâm tăng lên năm 1936 lúc J. Bitter chứng minh virus u vú ở chuột (MTV) có thể truyền qua sữa từ chuột mẹ sang chuột con. Công trình của Bitter cho ta hiểu nhiều phương diện quan trọng của virus ung thư: một động vật bị nhiễm virus ung thư lúc trẻ thơ có thể không phát triển khối u cho đến lúc trưởng thành, một virus sinh khối u không phải luôn luôn hình thành khối u, nhiều nhân tố như môi trường xung quanh, sinh lý của vật chủ cũng quan trọng. Chuột cái nhiễm MTV lúc nhỏ phát triển khối u với tần số cao lúc mang thai.

Những virus sinh khối u khám phá cho đến nay phần lớn là những virus ADN: *poxvirus*, *adenovirus*, *herpesvirus*, *papovavirus*, virus viêm gan B và chỉ tìm thấy một nhóm virus ARN là *Retrovirus*. Nhưng *Retrovirus* sau khi xâm nhiễm tế bào thì ARN được sao mã thành ADN rồi tích hợp vào nhiễm sắc thể của tế bào. Nên người ta có thể khẳng định sự sinh khối u là một thuộc tính liên quan đến ADN của virus.

II. MỘT SỐ VIRUS SINH KHỐI U

1. Virus ADN sinh khối u

Hiện nay chưa một virus nào được khẳng định chắc chắn là virus gây khối u ở người vì không thể làm thực nghiệm virus gây khối u trên người. Tuy nhiên một số virus có những

bằng chứng về dịch tế học, huyết thanh học hoặc phát hiện được genom hay kháng nguyên của chúng từ các tế bào khối u người.

1.1. Virus polyoma

Virus được gọi tên như thế vì lúc tiêm vào chuột mới đẻ thì làm phát sinh nhiều loại khối u. Chúng được tìm thấy rộng rãi trong quần thể chuột hoang dại cũng như chuột ở phòng thí nghiệm và lây truyền qua chất phân tiết và chất bài tiết.

Virus polyoma là thành viên của họ *Polyomaviridae*, có cấu trúc đối xứng hình khối, đường kính 42-45 nm, chứa phân tử ADN hai sợi. Virus này tìm thấy ở nuôi cấy tế bào thận khỉ, chúng tạo nên khối u ở chuột đất vàng và biến đổi những tế bào chuột đất vàng in vitro.

Một số thành viên khác của *Polyomavirus* như virus BK (BKV) và virus JC (JCV) gây nhiễm trùng ở phụ nữ mang thai, gây nhiễm trùng bẩm sinh cũng như gây nhiễm trùng tái hoạt ở những bệnh nhân ghép thận, ghép tủy xương, người cho có thể là nguồn nhiễm trùng. JCV gây bệnh não nhiều ổ tiến triển (Progressive multifocal leucoencephalopathy: PML) có thể kèm các lymphoma hoặc các u ác tính.

Chẩn đoán virus có thể nhuộm tổ chức bị tổn thương (thận, não), phân lập virus từ nước tiểu hoặc tổ chức bị bệnh, chẩn đoán huyết thanh học tìm kháng thể đặc hiệu.

1.2. Virus Papilloma người (human papilloma virus: HPV)

Virus papilloma thuộc họ *Papillomaviridae*, cấu trúc virion của virus papilloma tương tự như virion polyoma nhưng hơi lớn hơn và cũng chứa phân tử DNA 2 sợi. Hiện nay có ít nhất 60 type được biết.

Những thành viên của HPV tạo nên u nhú lành tính (mụn cóc) ở nhiều động vật kể cả người, mụn cóc người thường biến mất tự nhiên, nhưng cũng có thể phát triển thành ung thư biểu bì da, nhất là những người có hệ thống miễn dịch bị tổn thương. Virus papilloma typ 16 và 18 được coi là gây ung thư ở cơ quan sinh dục phụ nữ, như ở thành âm đạo, âm đạo ngoài, cổ tử cung. Ở nam giới, HPV gây ung thư dương vật.

Về chẩn đoán, kỹ thuật lai ADN hiện nay thường được dùng để xác định virus ở trên tổ chức tổn thương.

1.3. Herpesvirus

1.3.1. Epstein-Barr virus (EBV)

Được Epstein và cộng sự phát hiện năm 1964 trong nuôi cấy tế bào của một lymphoma Burkitt. EBV là *Herpesvirus* hướng tế bào lympho B người, phổ biến khắp nơi trên thế giới. EBV được xem là căn nguyên của các bệnh ung thư khác nhau:

- Lymphoma Burkitt: là u tế bào lympho B, xảy ra đặc biệt ở trẻ em. Đây là một bệnh tân phát ở Trung Phi và New Guinea và xảy ra lẻ tẻ khắp nơi trên thế giới. In vitro, tế bào của lymphoma phát triển thành dòng tế bào dạng nguyên bào lympho giữ những đặc tính của tế bào gốc. ADN và kháng nguyên nhân của EBV đã được tìm thấy ở những tế bào u lympho Burkitt.

ADN và kháng nguyên nhân của EBV được tìm thấy ở những tế bào u lympho Burkitt, chỉ một đoạn ngắn ADN của EBV tích hợp, còn phần lớn ADN của virus này ở dạng vòng kín và tồn tại ở nguyên sinh chất tế bào. Điều khó khăn để chứng minh rằng EBV gây ung thư ở người là ở vùng dịch tế có tỷ lệ nhiễm EBV rất cao, nhưng tỷ lệ ung thư lại rất thấp. Về bệnh sinh, nhiễm trùng EBV làm mất sự điều hòa miễn dịch, tăng sinh tế bào lympho B liên quan đến hoạt hóa gen *c-myc*. Có sự chuyển dịch gen *c-myc* từ nhiễm sắc thể số 8 đến nhiễm sắc thể số 14, 22 hoặc 2, sự chuyển dịch này đưa gen sinh khối u tế bào tới cạnh vị trí khởi động (promoter) của gen globulin miễn dịch, làm mất sự điều hòa của gen, làm hoạt hóa *c-myc* đưa đến sự tăng sinh và không biệt hóa tế bào lympho Burkitt.

- Tăng bạch cầu lympho nhiễm trùng: thường gặp ở trẻ trên 10 tuổi và những thanh niên bị nhiễm virus tiềm tàng lúc nhỏ ở các nước phương Tây, không gây thành dịch. Một số trường hợp bệnh xảy ra ở trẻ lớn tuổi và người trung niên nhiễm EBV tiên phát (chưa bị nhiễm EBV khi còn nhỏ) do lây qua hôn nhau (virus có trong tuyến nước bọt) hoặc bằng đường truyền máu, ghép cơ quan khi người cho bị nhiễm virus.

- U tế bào lympho ở những người suy giảm miễn dịch: nhiễm trùng EBV tiềm tàng ở những người có huyết thanh dương tính được kiểm soát bởi cơ chế miễn dịch qua trung gian tế bào. Ở những người ghép cơ quan hoặc bị AIDS do mất sự kiểm soát này xảy ra hiện tượng “nhiễm trùng tái hoạt” không triệu chứng, một số trường hợp gây nên bệnh tăng sinh bạch cầu liên quan EBV.

- Bệnh Hodgkin: trong những năm gần đây, người ta tìm ra những bằng chứng EBV đóng vai trò một phần trong gây bệnh Hodgkin. 60% bệnh nhân Hodgkin có ADN và protein của virus trong các Reed-Sternberg và tế bào lưới của khối u. Tuy nhiên nó chưa đủ để chứng minh EBV là bệnh nguyên của bệnh Hodgkin, cần nghiên cứu thêm về mối liên hệ này.

- U lympho bào T: ADN của EBV được tìm thấy với những tỷ lệ thay đổi trong những loại u lympho bào T khác nhau. Cho đến bây giờ, người ta thấy rõ EBV có thể gây nhiễm trùng tế bào lympho T, nhưng vai trò của virus trong cơ chế bệnh sinh u lympho bào T vẫn đang còn được bàn cãi.

- Carcinoma mũi hầu: đây là một loại ung thư thường gặp ở đàn ông của một vài nhóm sắc tộc ở Trung Quốc. Bệnh nhân có một chuẩn độ kháng EBV cao. Khối u gồm có những tế bào biểu mô thâm nhiễm lympho. EBV hiện diện trong những tế bào biểu mô. Nó cảm ứng lymphoma lúc tiêm vào khi súc hoặc khi cú.

- Ngoài ra, gần đây có những báo cáo về mối liên quan giữa EBV với một số ung thư khác như ung thư biểu mô tuyến ức, ung thư tuyến nước bọt, ung thư dạ dày, đặc biệt là ung thư cơ trơn. Tuy nhiên mối liên quan này cần được nghiên cứu thêm.

1.3.2. Herpes simplex virus (HSV)

HSV typ 2 (HSV-2) được coi là virus có thể gây ung thư cho người dựa trên hai loại bằng chứng chính:

- Về dịch tễ học: những phụ nữ nhiễm trùng hệ tiết niệu HSV-2 có tỷ lệ ung thư cổ tử cung cao hơn lô không nhiễm HSV-2. Những phụ nữ bị bệnh này chuẩn độ kháng HSV thường tăng hơn lô không nhiễm HSV-2.

- Về sinh học phân tử: người ta đã tìm thấy ADN và protein của HSV-2 trong các tế bào ung thư cổ tử cung. HSV-2 có thể gây ra chuyển dạng tế bào in vitro. Phần lớn các phát hiện này có thể được giải thích bằng giả thuyết HSV-2 gây nhiễm trùng ẩn ở những bệnh nhân có hoạt động tình dục sớm lúc tuổi nhỏ.

1.4. Virus viêm gan B (hepatitis B virus: HBV)

Ung thư biểu mô gan nguyên phát (hepatoma) thường gặp nhiều ở những người nhiễm HBV hơn những người không nhiễm. Mối liên quan này rất rõ ở châu Phi và châu Á, nơi có tỷ lệ nhiễm HBV và ung thư gan nguyên phát cao. HBV đã mở đường cho ung thư tế bào gan, mặc dù một số bệnh nhân ung thư tế bào gan không có bằng chứng của nhiễm HBV. Có thể tìm thấy ADN của HBV và kháng nguyên bề mặt của HBV ở các tế bào ung thư gan. Sự tích hợp ADN của HBV có lẽ đã kích hoạt gen sinh ung thư của tế bào.

2. Virus ARN sinh khối u: Retrovirus

2.1. Cấu trúc

Retrovirus có đặc điểm chứa enzyme reverse transcriptase (enzyme sao chép ngược) biến đổi ARN thành ADN. Nhiều *Retrovirus* gây sarcoma, bệnh bạch cầu, lymphoma và

carcinoma ở gà và các động vật có vú. Ngoài ra, *Retrovirus* còn gồm những thành viên không sinh khối u.

Về cấu trúc, *Retrovirus* mang những nét đặc thù như virus HIV. Virion có vỏ bọc và nhạy cảm với ete, đường kính khoảng 100 nm, capsid đối xứng hình khối chứa ARN 1 sợi. Genom là một phân tử gồm 8000 đến 10.000 nucleotit. Nét đặc thù của *Retrovirus* là sau khi xâm nhiễm tế bào ARN sợi đơn được sao mã thành ADN bổ sung sợi kép (complementary DNA: cDNA). Sau khi hình thành, ADN bổ sung tích hợp vào nhiễm sắc thể của tế bào và được gọi là provirus chứa những gen cần thiết cho sự sao chép của virus. Virus được sao chép đồng thời với nhiễm sắc thể nên genom của virus được truyền lại cho tế bào con, cho nên sự nhiễm trùng ở một cơ thể có thể kéo dài suốt đời. Lúc provirus được biểu hiện, RNA và những thành phần protein của virus xuất hiện ở trong tế bào chất rồi đến tập trung ở màng tế bào, ở đó virus được hình thành, đâm chồi rồi thoát ra khỏi tế bào. Trái với nhiều virus khác, *Retrovirus* không giết chết tế bào lúc quá trình sao chép hoàn tất, thay vào đó qua biểu hiện gen ngoại sinh nó thay đổi phenotyp của tế bào vật chủ.

2.2. Retrovirus gây khối u ở người

Những virus này ngoài những gen cần thiết cho sự sao chép còn chứa thêm một hoặc nhiều gen phụ. Một trong những gen phụ này gọi là *tat* (transacting transcriptional activator) mã hóa một protein làm kích động sự biến đổi những gen khác của virus và có thể một vài gen của tế bào. Một đặc điểm khác của *Retrovirus* người là tính hướng lympho T₄ hỗ trợ (CD₄). Mặc dù những tế bào khác có thể bị nhiễm, T₄ hỗ trợ được ưu tiên chọn lựa và chứng bệnh gây nên liên quan đến quần thể tế bào này.

Đến hiện nay người ta đã phân lập được hai loại *Retrovirus* gây bệnh bạch cầu và u lympho bào (human T cell leukemia virus, hay còn gọi là: human T cell lymphotropic virus : HTLV) ở người là HTLV I và HTLV II. Cả hai bệnh virus này đều liên quan đến bệnh bạch cầu (leuxemi) và u lympho bào (lymphoma).

2.2.1. HTLV I (hay HTLV1)

Phần lớn HTLV I cảm ứng bệnh bạch cầu hoặc lymphoma đều liên quan đến lympho T₄: lympho T₄ có dạng khổng lồ nhiều nhân hoặc nhiều tiểu thùy, một số trường hợp không có sự thay đổi hình thái rõ rệt. In vitro, sự nhiễm HTLV I làm cho những lympho T bình thường biến đổi hoặc mất chức năng miễn dịch. Bệnh bạch cầu hoặc lymphoma do HTLV I gây nên thường mang một hình thức ung thư đặc biệt gọi là bệnh bạch cầu / lymphoma tế bào T trưởng thành (Adult T cell leukemia/lymphoma: ALT) có quá trình xâm nhiễm, thường tăng bạch cầu máu, nhiễm trùng cơ hội, phân nửa trường hợp do thâm nhiễm bạch cầu. HTLV I cũng liên quan đến bệnh bạch cầu/ lymphoma tế bào T có quá trình mạn tính (15-20%). Những trường hợp ALT điển hình hầu như luôn luôn có HTLV I dương tính.

2.2.2. HTLV II (hay HTLV 2)

HTLV II đầu tiên được phân lập từ một dòng tế bào ở một bệnh nhân với một biến thể ung thư bạch cầu tua và có thể phân biệt với HTLV I bằng miễn dịch phóng xạ cạnh tranh. Sau đó, virus được phân lập ở nhiều bệnh nhân với hình thức mạn tính hơn về ung thư tế bào. Nhìn chung HTLV II có 55% tương đồng về nucleotide với HTLV I và chỉ có một ít khác biệt về tính chất sinh học. Những test huyết thanh không thể phân biệt kháng thể của 2 virus. Ở nhiều vùng nước Mỹ, virus HTLV chiếm ưu thế ở dân nghiện là HTLV II.

CÁC VIRUS VIÊM GAN

Mục tiêu học tập

1. Mô tả được các đặc điểm virus học, tính chất gây bệnh của các virus gây viêm gan
2. Trình bày được chẩn đoán phòng thí nghiệm, cách phòng bệnh và điều trị các virus viêm gan

Bệnh viêm gan đã được đề cập trong y văn cổ Trung Quốc và từ thời Hy Lạp cổ, nhưng mãi đến những năm 60 của thế kỷ trước các virus gây viêm gan mới dần dần được phát hiện và nghiên cứu sâu hơn trong suốt 4 thập kỷ qua. Hiện nay các virus viêm gan được biết gồm: Virus viêm gan A (HAV), viêm gan virus B (HBV), virus viêm gan C (HCV), virus viêm gan D (virus Delta) và virus E (HEV)

I. VIRUS VIÊM GAN A (HEPATITIS A VIRUS: HAV)

Virus viêm gan A thuộc họ *Picornaviridae*, và thuộc typ 72 của *Enterovirus*.

1. Đặc điểm sinh học

1.1. Cấu tạo

Virus trưởng thành có kích thước 27nm hạt virus không có vỏ ngoài, được cấu tạo gồm 4 polypeptid có khối lượng phân tử khác nhau được ký hiệu từ VP₁- VP₄. Capsid của virus có đối xứng hình khối gồm 32 capsome, genome của virus chứa ARN một sợi có trọng lượng phân tử $2,25 \times 10^6$ dalton.

1.2. Đề kháng

So với các *Enterovirus* khác, HAV tương đối ổn định với nhiệt độ, ở nhiệt độ 60°C virus chỉ bị bất hoạt một phần, khi đun sôi 5 phút làm bất hoạt toàn bộ virus. HAV đề kháng với dung môi hữu cơ như ether, axit. Nó bị bất hoạt khi tiếp xúc với formaldehyt 1/4000, chlorua Hg 1mg/lit/ 30 phút hoặc chiếu tia cực tím.

1.3. Nhân lên của virus

HAV nhân lên trong nguyên tương tế bào gan, tế bào bị xâm nhiễm giải phóng hạt virus vào máu gây nhiễm virus máu rồi được thải qua mật vào trong phân. HAV có thể nhân lên ở nhiều tổ chức nuôi cấy tế bào khác:

- Tổ chức nuôi cấy tế bào một lớp nguyên phát khi.
- Tế bào thận thai khi.
- Tế bào chuyển dạng của phôi khi.

Trong các tổ chức nuôi cấy tế bào, sự nhân lên của virus này không gây nên hiệu ứng tế bào bệnh lý. Tuy nhiên sự hiện diện của HAV trong tổ chức nuôi cấy tế bào có thể theo dõi bằng nhiều kỹ thuật khác nhau:

- Kính hiển vi điện tử.
- Miễn dịch huỳnh quang.
- Miễn dịch phóng xạ (RIA) và miễn dịch liên kết enzyme.

1.4. Miễn dịch

Kháng thể kháng HAV (anti-HAV) được xác định trong huyết thanh bệnh nhân trong giai đoạn bệnh cấp tính khi hoạt tính enzyme aminotransferase máu tăng cao và virus được thải ra trong phân. Đáp ứng miễn dịch sớm chủ yếu là kháng thể lớp IgM, kháng thể này có thể tồn tại trong nhiều tháng. Trong giai đoạn hồi phục anti-HAV chủ yếu thuộc lớp IgG, anti-HAV có tính chất bảo vệ bệnh nhân chống lại sự tái nhiễm trùng.

2. Khả năng gây bệnh

2. 1. Dịch tễ học

Sự truyền bệnh xảy ra giữa người và người do ăn thức ăn và uống nước bị nhiễm phân. Sự lan rộng viêm gan do HAV thường xảy ra ở những nơi đông dân, đời sống thiếu vệ sinh. Bệnh xảy ra khắp nơi trên thế giới, dịch viêm gan do virus A có tính chất địa phương, tản phát hoặc các vụ dịch nhỏ, các vụ dịch thường xảy ra vào cuối thu và đầu mùa đông. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi, trẻ em bệnh lành tính hoặc không có triệu chứng, tuổi càng lớn nhiễm trùng càng nặng.

2. 2. Gây bệnh cho người

Sau khi ăn thức ăn bị nhiễm HAV. Chúng nhân lên ở đường tiêu hóa đến định vị ở gan, gây virus máu và khởi phát sự nhiễm trùng.

Thời gian ủ bệnh 14-50 ngày phát bệnh với chán ăn mệt mỏi, sốt, nhức đầu, vàng da xuất hiện 1-2 tuần sau khi bị bệnh, nước tiểu đậm màu, gan to đau, enzyme aminotransferase tăng cao trong máu. Bệnh thuyên giảm vào tuần thứ 4 hoặc thứ 5 với sự biến mất các triệu chứng, thời kỳ hồi phục cần 1- 2 tháng sau. Sau khi khỏi bệnh viêm gan do HAV không thấy có tình trạng viêm gan mạn tính.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3. 1. Chẩn đoán trực tiếp

- HAV được bài xuất trong phân bắt đầu từ 1- 2 tuần trước khi bị bệnh và kéo dài đến 4 tuần do vậy có thể tìm virus trong phân bằng thử nghiệm miễn dịch phóng xạ hoặc miễn dịch kính hiển vi điện tử.

- Phân lập virus trên tổ chức nuôi cấy tế bào đã được thực hiện trước đây trong nghiên cứu, hiện nay không thực hiện vì nuôi cấy virus này rất khó khăn.

- Các kỹ thuật sinh học phân tử như dot blots, lai RNA, RT-PCR có thể xác định được RNA của HAV trong gan, trong huyết thanh và phân của người bệnh

3. 2. Chẩn đoán huyết thanh học

Xác định kháng thể anti-HAV trong huyết thanh bệnh nhân bằng các kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA), miễn dịch liên kết enzyme (ELISA), đặc biệt tìm kháng thể anti-HAV lớp IgM.

4. Phòng bệnh và điều trị

4. 1. Phòng bệnh

- Vệ sinh nguồn nước uống, vệ sinh thực phẩm.
- Cải thiện điều kiện sống .
- Phát hiện và cách ly bệnh nhân bị bệnh.

Miễn dịch thụ động bằng chế phẩm globulin miễn dịch chứa kháng thể anti-HAV. Chế phẩm này dùng cho người tiếp xúc thường xuyên với bệnh nhân bị virus viêm gan A. Globulin miễn dịch chứa anti-HAV làm giảm nhẹ chứng bệnh hoặc bệnh chỉ ở thể bán lâm sàng.

Miễn dịch chủ động bằng vaccine giết chết đang được dùng ở nhiều nước, đặc biệt dùng cho những người đi đến những vùng có dịch lưu hành, vaccine sống giảm độc đã có sẵn nhưng chưa được dùng ở người.

4. 2. Điều trị: Chưa có thuốc trị đặc hiệu. Chủ yếu là nghỉ ngơi, tiết thực và có thể dùng các loại sinh tố.

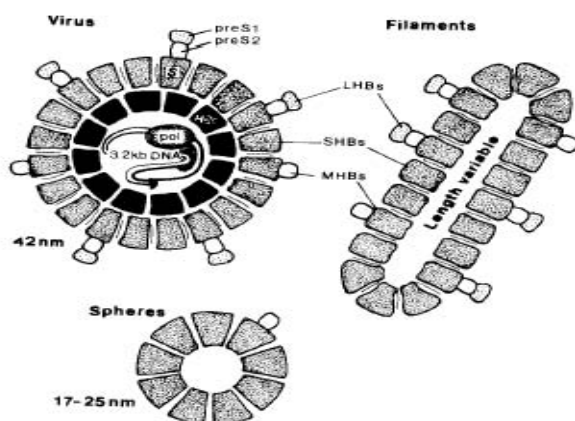
II. VIRUS VIÊM GAN B (HEPATITIS B VIRUS: HBV)

Virus viêm gan B thuộc họ *Hepadnaviridae* (Hepatotropic DNA virus) và được xếp là Hepadnavirus typ 1 .

1. Đặc tính virus học

1. 1. Cấu tạo

Hạt virus viêm gan B nguyên vẹn có dạng hình cầu có đường kính 42nm (tiểu thể Dane). Vỏ ngoài của HBV có thể tìm thấy trong huyết thanh bệnh nhân ở dạng hình cầu 22 nm và dạng hình sợi, cả hai dạng này giống nhau về đặc tính sinh hóa và vật lý. Chúng được cấu tạo bởi 7- 9 polypeptide có trọng lượng thay đổi từ 19.000-120.000 dalton và các thành phần carbohydrate. Cấu trúc vỏ của virus viêm gan B mang kháng nguyên bề mặt gọi là HBsAg.



Hình 1. Cấu trúc của HBV

Cấu trúc 42nm, hình cầu là hạt virus HBV hoàn chỉnh

Các tiểu thể hình cầu 22nm (17-25nm) và dạng hình sợi bắt nguồn từ vỏ ngoài của hạt virus

Lõi nucleocapsid có đối xứng hình khối, kích thước 27nm, bề mặt của lõi mang kháng nguyên lõi HBcAg bên trong chứa ADN polymerase, ADN của virus và một protein hòa tan mang tính kháng nguyên là HBeAg. ADN của HBV ở dạng vòng hai chuỗi gồm một chuỗi dài và một chuỗi ngắn, mang 4 đoạn gen chính

- Đoạn tiền gen S và S: Chủ yếu mã hóa cho các protein của vỏ.
- Đoạn gen C mã hóa cho các cấu trúc HBcAg và HBeAg.
- Đoạn gen P mã hóa ADN polymerase.
- Đoạn gen X mã hóa cho một protein có chức năng hoạt hóa chéo (transactivation).

1. 2. Sự nhân lên của virus

Virus viêm gan B chưa nuôi cấy được trên tổ chức nuôi cấy tế bào, virus có thể sao chép được trên tế bào gan người. Những nghiên cứu gần đây nhận thấy virus viêm gan B có quá trình sao chép ngược như Retrovirus. Sau khi xâm nhập vào trong tế bào gan, ADN của virus làm thông tin để tạo ra hai sợi ARN thông tin nhờ ARN polymerase của tế bào, từ ARN thông tin này được bọc bởi các protein của lõi, tiếp đến ADN polymerase của virus sẽ sao mã ngược để hình thành ADN của virus. Khi ADN của virus được hình thành thì hai sợi ARN thông tin tự phá hủy. Lõi chứa ADN sẽ nhận vỏ ngoài khi được đẩy ra qua hệ thống lưới nội bào hoặc bộ golgi để ra ngoài.

Toàn bộ ADN của virus có thể tích hợp vào ADN của tế bào gan, hình thái này được tìm thấy trong ung thư tế bào gan (Hepatocellular carcinoma) tuy nhiên khác với các retrovirus, sự tích hợp vào chromosome tế bào không phải là một bước bắt buộc trong chu kỳ

sao chép của các virus thuộc họ này. Tế bào gan ở trạng thái này vẫn còn tiết ra HBsAg nhưng không HBeAg, quá trình sao chép của virus trong giai đoạn này ngừng hoặc rất chậm.

1. 3. Các kháng nguyên của virus viêm gan B

Ba thành phần kháng nguyên của virus viêm gan B được mô tả :

1.3.1. Kháng nguyên bề mặt của virus (HBsAg)

Kháng nguyên này hiện diện trong huyết thanh dưới dạng hình sợi hoặc hình cầu đường kính 22nm. Các cấu trúc này là vật liệu vỏ virus HBV. Tất cả HBsAg đều mang kháng nguyên nhóm chung a và một trong các kháng nguyên dưới typ (subtype) đặc hiệu d và y hoặc w và r (adw, ayw, adr, ayr...). Các kháng nguyên dưới typ này không liên hệ đến độc lực của virus nhưng chúng có giá trị về mặt dịch tễ học. Kháng nguyên HBsAg xuất hiện sớm trong huyết thanh bệnh nhân bị bệnh và giảm sau 2-3 tháng, những trường hợp HBsAg (+) tồn tại kéo dài trong huyết thanh bệnh nhân trên 4 tháng sau khi bị bệnh cấp là dấu hiệu bệnh có thể chuyển qua mạn tính. Kháng thể tương ứng (ký hiệu anti-HBs) xuất hiện 1- 3 tháng sau khi HBV xâm nhập vào cơ thể, thường sau khi HBsAg đã hết trong huyết thanh. Anti-HBs có vai trò chống lại sự tái nhiễm HBV. Vì vậy kháng nguyên HBsAg là thành phần được sử dụng để điều chế vaccine phòng bệnh viêm gan B .

1.3.2. Kháng nguyên lõi HBcAg

Là thành phần kháng nguyên do các protein tạo nên bề mặt của lõi nucleocapsid của HBV, kháng nguyên này không tìm thấy trong huyết thanh người bệnh với các kỹ thuật thông thường. Nó được tìm thấy trong nhân tế bào gan. HBcAg kích thích cơ thể tạo kháng thể tương ứng Anti-HBc, kháng thể này có trong huyết thanh người bệnh khá sớm và tồn tại khá lâu.

1.3.3. Kháng nguyên HBeAg

Là thành phần protein hòa tan có trong lõi của virus viêm gan B. HBeAg xuất hiện trong huyết thanh sớm ngay trong thời kỳ ủ bệnh trong viêm gan cấp do virus B. Sự tồn tại kéo dài của kháng nguyên này trong huyết thanh bệnh nhân có ý nghĩa bệnh diễn tiến mạn tính. HBeAg kích thích tạo kháng thể anti-HBe có trong huyết thanh.

2 . Khả năng gây bệnh

2. 1. Dịch tễ học

Bệnh viêm gan do HBV xảy ra khắp nơi trên thế giới. Theo ước tính có trên 350 triệu người mang HBsAg trên thế giới tạo nên ổ chứa chính của virus HBV ở người. Tỷ lệ người mang HBsAg khác nhau ở các quốc gia, ở Hoa Kỳ và các nước Tây Âu tỷ lệ này là 0,1- 0,5% tỷ lệ này cao hơn ở nhiều nước phương Đông và các nước nhiệt đới.

Bệnh nhân bị bệnh viêm gan do HBV và người lành mang HBsAg đều có khả năng truyền bệnh. Bệnh lây chủ yếu qua truyền máu và các sản phẩm của máu, đường tiêm chích qua kim tiêm, bơm tiêm, đặc biệt ở những người nghiện thuốc chích bằng đường tĩnh mạch. Nhiều đường lây truyền khác cũng chiếm vị trí quan trọng như đường sinh dục, qua nhau thai. Người ta tìm thấy HBV hiện diện trong nhiều loại chất dịch cơ thể bệnh nhân gồm dịch màng bụng, nước bọt, nước mắt, dịch khớp, sữa mẹ, tinh dịch.

2. 2. Đặc điểm gây bệnh

Thời kỳ ủ bệnh của HBV dài 40- 150 ngày. Bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi, các biểu hiện lâm sàng viêm gan B cấp tương tự như viêm gan virus A. Bệnh có thể diễn tiến nặng đưa đến hoại tử gan cấp và hôn mê gan.

Sau viêm gan cấp do HBV có khoảng 6-10% ở người lớn, và đến 25-50% ở trẻ em diễn tiến đến viêm gan mạn và xơ gan. Theo Tổ chức Y Tế Thế Giới 80% ung thư tế bào gan nguyên phát do nhiễm trùng HBV mạn tính.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

3. 1. Chẩn đoán trực tiếp

- Tìm tiểu thể Dane trong huyết thanh bệnh nhân bằng kính hiển vi điện tử.
- Tìm các kháng nguyên có trong huyết thanh bệnh nhân như HBsAg, HBeAg bằng nhiều kỹ thuật khác nhau như điện di miễn dịch đối lưu, kỹ thuật cố định bổ thể, Kỹ thuật ngưng kết hồng cầu thụ động ngược, kỹ thuật sắc ký miễn dịch, kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA) hoặc miễn dịch liên kết enzyme (ELISA). Trong đó kỹ thuật ELISA là kỹ thuật thường dùng hiện nay.
- Kỹ thuật lai ADN dùng để xác định ADN của HBV trong các mẫu sinh thiết tế bào gan hoặc trong huyết thanh bệnh nhân. Kỹ thuật PCR cũng được sử dụng rộng rãi để chẩn đoán bệnh, đặc biệt nó có ích khi dùng kỹ thuật định lượng để theo dõi sự tăng hoặc giảm lượng virus máu trong điều trị kháng virus ở bệnh viêm gan B mạn.

3. 2. Chẩn đoán huyết thanh học

Tìm sự hiện diện các kháng thể tương ứng trong huyết thanh người bệnh như anti-HBs; anti-HBc gồm lớp IgM hoặc IgG, anti-HBe. Các kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA) và miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) là các kỹ thuật thường dùng hiện nay cho chẩn đoán huyết thanh học

4. Phòng ngừa và điều trị

4. 1. Phòng bệnh

4.1.1. Biện pháp chung

- Kiểm tra kỹ người cho máu.
- Tiệt trùng kỹ dụng cụ y tế, kim tiêm, bơm tiêm chỉ dùng 1 lần. Thực hiện an toàn lao động khi làm việc với bệnh phẩm máu và các chế phẩm máu.
- Trong các đơn vị thận nhân tạo cần phát hiện bệnh nhân bị nhiễm HBV và dùng dụng cụ riêng.

4.1.2. Phòng bệnh đặc hiệu

- Miễn dịch thụ động
 - + Dùng chế phẩm globulin miễn dịch người bình thường ít hiệu quả vì chứa lượng anti-HBs thấp.
 - + Chế phẩm gamma globulin người đặc hiệu với viêm gan B (HBIG) chứa lượng lớn anti-HBs. Dùng chế phẩm này cho thấy có hiệu quả làm giảm tần số mắc bệnh. Đối tượng dùng các loại globulin miễn dịch gồm:
 - + Những người bị nhiễm máu hoặc huyết thanh có chứa virus viêm gan B do tai biến.
 - + Trẻ sơ sinh mà mẹ mang kháng nguyên HBsAg.
- Miễn dịch hoạt động

Vaccine phòng bệnh viêm gan B đầu tiên là thành phần HBsAg hình cầu lấy từ huyết tương người lành mang HBsAg đã làm tinh khiết và tiêu diệt HIV. Vaccine phòng bệnh viêm gan B thế hệ hai được sản xuất bằng công nghệ sinh học. Chế phẩm Recombivax HB ở Hoa Kỳ được sản xuất bằng phương thức này đã đưa vào sử dụng ở nhiều nước, hiệu quả phòng bệnh cao và an toàn.

Tiêm vaccine nên thực hiện cho tất cả trẻ em còn bú, thiếu niên và cho những đối tượng có nguy cơ cao mắc bệnh viêm gan B (nhân viên y tế tiếp xúc với máu, bệnh nhân chạy thận nhân tạo, người nghiện thuốc chích tĩnh mạch và trẻ sơ sinh có mẹ mang HBsAg).

4. 2. Điều trị

Chưa có một thuốc kháng virus nào hiệu quả hoàn toàn cho nhiễm trùng do HBV. Nhiều thuốc kháng virus gần đây được dùng để điều trị viêm gan virus B mạn gồm:

- Interferon: Dùng interferon ở bệnh nhân viêm gan B mạn cho thấy có thể làm chậm tiến triển của bệnh.

- Lamuvidine: được dùng trong điều trị viêm gan B mạn cho thấy làm mất HBeAg trong huyết thanh, và cải thiện tổn thương tế bào gan. Tuy nhiên khi dùng kéo dài HBV trở nên đề kháng do đột biến.

- Adefovir: có hiệu quả như lamuvidine trong điều trị viêm gan mạn

- Ribavirin và adenin arabinoside ít có hiệu quả.

III. VIRUS VIÊM GAN C (HEPATITIS C VIRUS: HCV)

Virus viêm gan C được xếp vào họ *Flaviviridae*.

1. Tính chất của virus

Virus viêm gan C có dạng hình cầu đường kính trung bình khoảng 35- 50nm, vỏ bên ngoài là glycoprotein. Genome của virus chứa ARN một sợi mang các gen mã hóa cho nucleocapsid của lõi, cho protein màng, glycoprotein của vỏ và protein cần thiết cho sự sao chép của virus. Hiện nay có ít nhất 6 genotype của virus này được biết trên cơ sở phân tích chuỗi axit nucleic của genome virus. Virus sao chép và nhân lên ở dòng tế bào gan của người hoặc vượn, nhưng mức độ sao chép của virus thấp.

2. Dịch tễ học

Virus viêm gan C truyền bệnh qua đường truyền máu hoặc các sản phẩm của máu, đặc biệt gặp ở những bệnh nhân tiếp nhận các yếu tố đông máu trộn lẫn từ nhiều người. Các đường lây truyền khác như ở người nghiện chích thuốc qua đường tĩnh mạch, qua da, qua tiếp xúc sinh dục, qua dụng cụ thăm phân máu...

3. Tính chất gây bệnh

HCV gây viêm gan cấp và có khuynh hướng trở thành mạn ở hầu hết các cá nhân bị nhiễm trùng. Trên mô hình nhiễm trùng thực nghiệm ở vượn cho thấy trong viêm gan C cấp có ít hoại tử cục bộ tế bào gan trong giai đoạn đầu, kèm thâm nhiễm nhẹ tế bào lymphocyte trong tổ chức tổn thương. ARN của virus được tìm thấy ở tổ chức gan và tồn tại nhiều tuần.

Viêm gan cấp do HCV không đưa đến suy gan cấp, trừ phi bệnh xảy ra ở những cá nhân có nhiễm trùng mạn với HBV trước. Khoảng 50- 70% viêm gan C cấp diễn tiến đến mạn. Cơ chế tổn thương gan ở viêm gan C mạn tính không những do virus mà còn liên hệ đến bệnh lý tự miễn dịch của cơ thể. Biến chứng của viêm gan C mạn cuối cùng đưa đến xơ gan ở 20 - 25% trường hợp và ung thư tế bào gan.

4. Chẩn đoán

Thử nghiệm miễn dịch liên kết enzyme (ELISA) có thể xác định kháng thể trong huyết thanh bệnh nhân và đây là kỹ thuật thường dùng hiện nay. Thử nghiệm western blot (RIBA) xác định kháng thể được dùng khi ELISA cho kết quả nghi ngờ. Kháng nguyên dùng trong cả hai loại kỹ thuật trên là các protein tái tổ hợp của HCV. Tùy theo các thành phần protein kháng nguyên được dùng trong các thử nghiệm mà có các thể hệ ELISA1, ELISA2, và ELISA3, cũng tương tự như thể có RIBA1, RIBA2 và RIBA3. Các thử nghiệm thể hệ sau có độ nhạy tốt hơn.

HCV	Antigens (Genomic Region)				
	C100-3 (NC3, NS4)	C22-C (Capsid)	C33-C (NS3)	NS5 (NS5)	5-1-1 (NS4)
ELISA-1	■				
ELISA-2	C200	■	C200		
ELISA-3	C200	■	C200	■	
RIBA-1	■				■
RIBA-2	■	■	■		■
RIBA-3	■	■	■	■	

Hình 2. Thành phần kháng nguyên trong các thử nghiệm chẩn đoán HCV

Trong viêm gan cấp kháng thể (Anti-HCV) dương tính chậm sau hai tháng, 60 - 80% dương tính sau 6 tháng, kháng thể HCV dương tính ở 80% trường hợp viêm gan mạn

Kỹ thuật khuếch đại chuỗi gen (RT-PCR) để xác định ARN của HCV trong huyết thanh người bệnh, kỹ thuật RT-PCR định lượng xác định lượng virus máu được dùng cho việc theo dõi kết quả điều trị

5. Phòng và điều trị

5.1. Phòng bệnh

Hiện nay chưa có vaccine để phòng bệnh cho virus viêm gan C. Phòng sự lây nhiễm bằng kiểm tra máu kỹ lưỡng ở những người cho máu, đảm bảo không nhiễm virus HCV trong tiêm chích, tiêm truyền....

5.2. Điều trị

Interferon được dùng trong điều trị viêm gan do HCV. Interferon cho thấy làm giảm nhanh amino transferaza trong huyết thanh, ngoài ra ribavirin cũng đã được thử nghiệm và cho kết quả ít rõ hơn Interferon.

VI. VIRUS VIÊM GAN D (HEPATITIS D VIRUS: HDV)

Virus viêm gan D còn có tên là virus viêm gan delta, hay virus viêm gan khiếm khuyết vì virus này cần sự hỗ trợ của HBV hoặc virus viêm gan ở sóc (Woodchuck hepatitis virus - WHV) để phát triển.

1. Tính chất của virus viêm gan D

Hạt virus trưởng thành là một tiểu thể hình cầu đường kính khoảng 35nm, genome của virus chứa ARN một sợi, genome của HDV còn chứa protein cấu trúc gọi là kháng nguyên (HDAg) của HDV. Vỏ ngoài cùng của hạt virus là thành phần vỏ ngoài (HBsAg) của HBV.

HDV có thể nhiễm trùng tế bào gan nguyên phát của vượn. Khi vào bên trong tế bào HDV có thể sao chép mà không cần có virus HBV. ARN và kháng nguyên HDAg được tìm thấy trong nhân của tế bào. Virus tổ hợp thành hạt virus khi các thành phần ARN, HDAg tương tác với HBsAg của HBV.

2. Tính chất gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Đường truyền bệnh của virus viêm gan D tương tự như HBV, gồm qua tiếp xúc tình dục, đường tiêm chích, truyền máu và các sản phẩm của máu. Nhiễm trùng HDV thường tìm thấy ở những bệnh nhân mang kháng nguyên HBsAg mạn .

2.2. Lâm sàng

Viêm gan do HDV có thể xảy ra đồng thời với nhiễm trùng do virus HBV, hoặc có thể bị bội nhiễm trên bệnh nhân đã bị viêm gan B mạn. Triệu chứng tương tự với viêm gan do các virus khác, sự nhiễm trùng đồng thời cả hai virus HDV và HBV thường dễ đưa đến viêm gan trầm trọng hơn so với chỉ nhiễm trùng do virus HBV. Một số ít trường hợp sự bội nhiễm của virus HDV không làm thay đổi diễn tiến của nhiễm trùng mạn do HBV, trong trường hợp này dấu hiệu nhiễm trùng do HDV chỉ cho thấy sự tăng kháng thể anti-HD lớp IgM.

3. Chẩn đoán

Ngoài xác định sự có mặt của nhiễm trùng do HBV, nhiễm trùng do virus HDV được chẩn đoán bằng tìm kháng nguyên HDV trong huyết thanh bằng thử nghiệm RIA hoặc ELISA, trong nhiễm HDV mạn kháng nguyên HDAg thường âm tính. Kháng thể anti-HD xác định bằng thử nghiệm RIA hoặc ELISA. Có thể dùng các kỹ thuật sinh học phân tử để tìm ARN của virus

4. Phòng bệnh và điều trị

4.1. Phòng bệnh

Phòng nhiễm trùng bằng vaccine và các biện pháp phòng khác đối với HBV sẽ có hữu hiệu trong phòng ngừa viêm gan do virus D, vì HDV không thể nhân lên được khi không bị nhiễm trùng do HBV. Ở những bệnh nhân mang HBsAg cần phải hạn chế chuyển máu, khi cần thiết phải nhận truyền máu mới truyền và kiểm tra kỹ nguồn máu.

4.2. Điều trị

Về điều trị chưa có thuốc điều trị cho HDV, interferon được dùng trong điều trị HBV cũng được dùng cho cả trường hợp viêm gan phối hợp cho hai virus này.

V. VIRUS VIÊM GAN E (HEPATITIS E VIRUS: HEV)

Nhiễm trùng do virus viêm gan E trước đây được cho là viêm gan do virus không A-không B truyền qua đường tiêu hóa, virus này trước đây được xếp vào họ *Caliciviridae*, hiện nay được tách riêng và đang được xếp loại trong thời gian tới.

1. Đặc điểm virus học

Virus có dạng hình cầu, đường kính khoảng 27-34nm, không có vỏ bên ngoài, genome của HEV chứa ARN chuỗi đơn.

Virus có thể gây nhiễm trùng tế bào gan nguyên phát, tế bào thận khi, sự nhân lên của HEV trong các nuôi cấy tế bào này có thể xác định bằng nhuộm miễn dịch huỳnh quang hoặc bằng lai ADN. Virus gây viêm gan ở các động vật linh trưởng ngoài người.

2. Đặc điểm gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Nhiễm trùng do HEV xảy ra ở nhiều quốc gia nhiệt đới và bán nhiệt đới như HAV, bệnh truyền qua đường tiêu hóa và xảy ra thành dịch liên hệ đến thức ăn, nước uống bị nhiễm bẩn.

2.2. Lâm sàng

Thời gian ủ bệnh 15-40 ngày, trung bình 35 ngày, triệu chứng lâm sàng tương tự như các viêm gan khác. Viêm gan cấp có thể đưa đến suy gan cấp, đặc biệt thể nặng thường gặp ở phụ nữ có thai, tử vong do viêm gan E ở nhóm này cao 20- 40%. Không có bằng chứng tiến triển mạn tính ở bệnh nhân viêm gan E.

3. Chẩn đoán

Nhiều kỹ thuật chẩn đoán được dùng để xác định viêm gan HEV gồm

- Kính hiển vi điện tử miễn dịch để xác định hạt virus trong phân.

- Tìm anti-HEV lớp IgM hoặc IgG với nhiều kỹ thuật huyết thanh học gồm ELISA (IgG, IgM), western blot (IgM/ IgG).
- Xác định ARN của virus ở trong phân và trong huyết thanh bằng kỹ thuật RT-PCR.

4. Phòng và điều trị

Chưa có vaccine phòng bệnh cho virus này, chủ yếu là vệ sinh nguồn nước uống.

Chưa có thuốc kháng virus đặc hiệu.

VIRUS HIV/ AIDS

(HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUSES)

Mục tiêu bài giảng

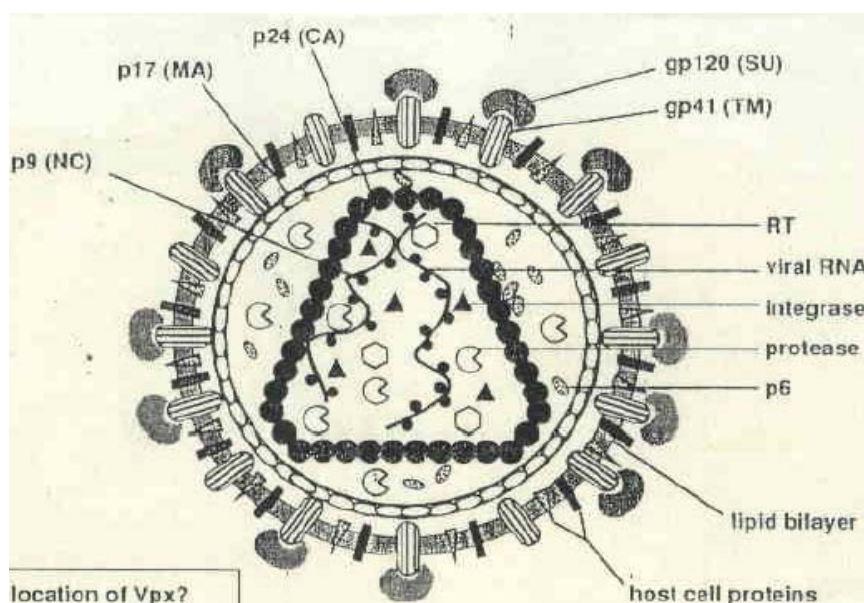
1. Mô tả được các đặc điểm virus học, cơ chế suy miễn dịch của virus HIV.
2. Trình bày được dịch tễ học, chẩn đoán phòng thí nghiệm và cách phòng ngừa và điều trị nhiễm trùng HIV

Virus HIV (gồm HIV1 và HIV2) thuộc vào họ *Retroviridae*, giống *Lentivirus*. Những virus này có dạng hình cầu, có vỏ, kích thước hạt virus 80-100nm về đường kính, genom chứa ARN chuỗi đơn. Quá trình sao chép axit nucleic của chúng (ARN) tạo ra chuỗi đôi cDNA (ADN bổ sung) qua trung gian của enzyme reverse transcriptase. Sự hình thành dạng tiền virus ở chromosom của tế bào vật chủ là một bước bắt buộc trong chu kỳ phát triển của chúng.

I. TÍNH CHẤT VIRUS HỌC

1. Đặc điểm cấu tạo

Dưới kính hiển vi điện tử virus có dạng hình cầu, cấu tạo gồm vỏ ngoài và lõi capsit ở trong. Vỏ của virus tạo bởi 72 núp gai là các glycoprotein 120 (gp120) của vỏ ngoài, thành phần này là receptor gắn vào receptor CD4+ của tế bào và một protein xuyên màng glycoprotein 41 (gp 41). Lõi của virus hình cầu chứa các protein cấu trúc của gen Gag, trong capsit chứa 2 phân tử ARN giống nhau, và các enzyme ADN polymerase. Cấu trúc chi tiết của virus và genom của HIV như hình sau



Hình 1. Hình ảnh minh họa cấu tạo virus HIV hoàn chỉnh

Genom của HIV có kích thước 9,8kb (kilobase), gen mã hoá của các HIV có 3 đoạn lớn đó là đoạn gen gag mã hoá cho sự tổng hợp cho các protein cấu trúc của lõi của virus, gen pol mã hoá cho sự hình thành các protein enzyme của virus (integrase, reverse transcriptase/RNase, protease) và đoạn gen env mã hoá cho sự hình thành các glycoprotein của vỏ virus (gp 120, gp 41). Nhiều đoạn gen nhỏ mã hoá cho các protein có vai trò trong quá trình nhiễm trùng và phát triển của virus trong tế bào.

Bảng 1. Các protein của HIV và chức năng của nó

Các protein	Kích thước	Chức năng
Gag	P25	Protein cấu trúc capsid
	P17	Protein nền
	P9/ P6	Protein kết hợp với RNA/ Giúp virus
	-	đâm chồi ra ngoài tế bào
Polymerase (Pol)	P66/p51	enzyme sao chép ngược
Protease	P10	enzyme xử lý các protein sau dịch mã
Integrase	P 32	enzyme gắn cDNA virus vào genôm tế
Vỏ	gp120	bào
-	gp 41	Protein bề mặt của vỏ
Tat	p 14	Protein xuyên màng của vỏ
Rev	p19	Protein hoạt hóa
Nef	p27	Điều hòa biểu hiện mRNA của virus
Vif	p23	Cản cho sự sao chép của virus
Vpr	p18	Làm tăng tính nhiễm trùng của virus
Vpu(chỉ có ở HIV1)	p15	Giúp cho sự sao chép của virus
Vpx(chỉ có ở HIV2)	-	Giúp phóng thích virus ra ngoài
Tev	p26	Giúp cho virus trong nhiễm trùng
		Hoạt hóa gen Tat và Rev

2. Tính chất đề kháng

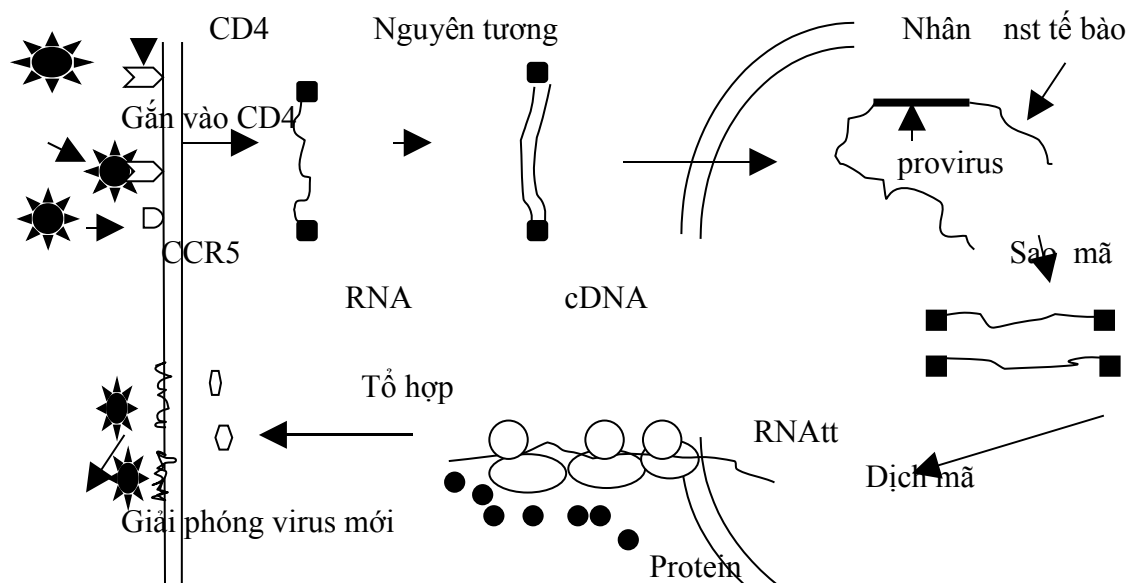
HIV bị bất hoạt ở nhiệt độ 56-60°C trong khoảng 30 phút, nó cũng bị bất hoạt với các hoá chất giết khuẩn thông thường như dung dịch natri hypochlorid 0,5%, cồn etanol 70%, và povidone - iodine, ở pH < 6 hoặc > 10 bất hoạt HIV1 trong khoảng 10 phút. Trong các tổ chức nuôi cấy virus ở nhiệt độ phòng dạng HIV tự do có thể xác định đến 15 ngày, ở nhiệt độ 37°C có thể đến 11 ngày.

3. Chu kỳ sinh học của HIV trong tế bào

Để xâm nhập vào tế bào, gp120 của HIV gắn vào các receptor của tế bào: phân tử CD4+ và receptor CCR5 để đi vào tế bào. Trong nguyên tương của tế bào ARN sợi đơn của virus được sao mã ngược để trở thành ADN chuỗi đôi qua trung gian của enzyme reverse transcriptase, ADN chuỗi đôi tạo thành được chuyển vào nhân tế bào và tích hợp vào nhiễm sắc thể của tế bào, gọi là tiền virus (provirus), qua trung gian của enzyme integrase. ADN tiền virus là bản nền (template) cho việc tạo ra ARN của virus mới và ARN thông tin cho sự tổng hợp protein của virus.

Sự tổ hợp và hình thành virus mới xảy ra ở màng tế bào. Ở đây ARN mới tạo thành của virus được gói trong các protein của lõi capsid. Capsid tiếp đó nhận được vỏ ngoài khi hạt virus đi qua màng tế bào bằng phương thức đẩy từ từ hạt virus ra ngoài như sự nảy mầm cây (budding).

Quá trình nhân lên của virus trong tế bào tóm tắt trong sơ đồ sau



Hình 2. sơ đồ minh họa chu kỳ nhân lên của HIV trong tế bào

Sự phát triển của virus ở nuôi cấy tế bào tạo ra hiệu ứng tế bào bệnh lý tùy thuộc vào các chủng phân lập, nhiều chủng tạo ra các hợp bào điển hình (syncytium formation) và gây chết tế bào, tuy nhiên một số chủng không tạo nên hình ảnh này. Tính chất tạo tế bào bệnh lý được dùng để phân loại các phân type sinh học của HIV1.

II. CƠ CHẾ SUY MIỄN DỊCH VÀ DỊCH TỄ HỌC

1. Cơ chế suy miễn dịch do HIV

Suy miễn dịch do nhiễm trùng HIV chủ yếu do sự giảm quần thể tế bào lymphocyte T có mang phân tử CD4 bề mặt (Tế bào CD4+), sự phá hủy làm giảm quần thể tế bào này liên hệ đến

- Các tác dụng tế bào bệnh lý trực tiếp do virus và các protein của nó trên tế bào CD4+ gồm: Phá hủy tế bào, Tác dụng trên tế bào gốc, Tác dụng trên sản xuất cytokine, Tác dụng trên điện tích các tế bào, Tính dễ vỡ gia tăng của các tế bào.
- Sự nhiễm HIV tế bào gây nên chết tế bào có chương trình (apoptosis).
- Phá hủy tế bào do sự gắn của gp120 lên tế bào CD4+ bình thường: Hiệu ứng ADCC, Các lymphocyte T độc tế bào (CTL).
- Các tác dụng ức chế miễn dịch của các phức hợp miễn dịch và các protein của virus (gp120, gp41, Tat.)
- Tác dụng độc tế bào chống lại CD4 (gồm các tế bào CD4+ và tế bào CD8+)
- Các yếu tố ức chế của tế bào CD8+
- Các tự kháng thể chống lại tế bào CD4+
- Sự phá hủy tế bào CD4+ do cytokine

2. Dịch tễ học của nhiễm trùng HIV

Hội chứng suy giảm miễn dịch tìm thấy đầu tiên năm 1981 ở những người nghiện chích thuốc. 1983 L. Montagnier ở Pháp phân lập được virus và gọi nó là LAV (lymphadenopathy-associated virus), R. Gallo ở Hoa kỳ cùng thời gian cũng đã nuôi cấy được virus từ bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch và phân tích về sinh học phân tử của nó và đặt tên virus này là HTLV III (Human T cell leukemia virus type III), các virus này hầu như rất giống

nhau. Đến 1986 Ủy ban quốc tế về danh pháp virus thống nhất tên gọi cho các virus này là HIV (Human immunodeficiency virus).

Hiện nay có khoảng 30 triệu người bị nhiễm HIV trên toàn thế giới, có 2 týp virus gây bệnh là HIV1 và HIV2. HIV1 gây bệnh gặp ở khắp nơi trên thế giới, trong khi đó HIV2 chỉ gặp ở một số nơi ở Tây phi. HIV1 được chia thành các dưới týp (subtype) từ A - J và dưới týp O và HIV2 thành dưới týp từ A - G. Nhiễm trùng HIV ở một nước hoặc một vùng địa lý thường do một vài dưới týp nổi bật.

Đường truyền bệnh của HIV1 và HIV2 hoàn toàn giống nhau

2.1. Truyền qua tiếp xúc sinh dục

Đường sinh dục là một trong các đường chính mà virus HIV truyền từ bệnh nhân bị nhiễm HIV qua người lành, những tế bào bị nhiễm virus và virus tự do ở trong dịch âm đạo và trong tinh dịch đều có khả năng truyền bệnh. Khả năng truyền phụ thuộc vào nhiều yếu tố gồm số lần tiếp xúc sinh dục với người bị nhiễm, sự có mặt của các bệnh nhiễm trùng sinh dục như giang mai, lậu, nhiễm trùng herpes, các viêm nhiễm và xây xát ở đường sinh dục.....các yếu tố này làm tăng sự lây nhiễm HIV

2.2. Truyền qua máu

Virus truyền qua máu có thể ở dạng tự do, ở trong tế bào lymphocyte, hoặc trong đại thực bào. Đường lây truyền này thường gặp do truyền máu, hoặc các sản phẩm của máu có virus, do tiêm chích, nhổ răng, hoặc các tai biến nghề nghiệp do các vật sắc nhọn như dao, kim tiêm, ống nghiệm có dính máu người bệnh. Các tổn thương nông trên da có thể là đường vào của virus khi tiếp xúc với máu bị nhiễm HIV.

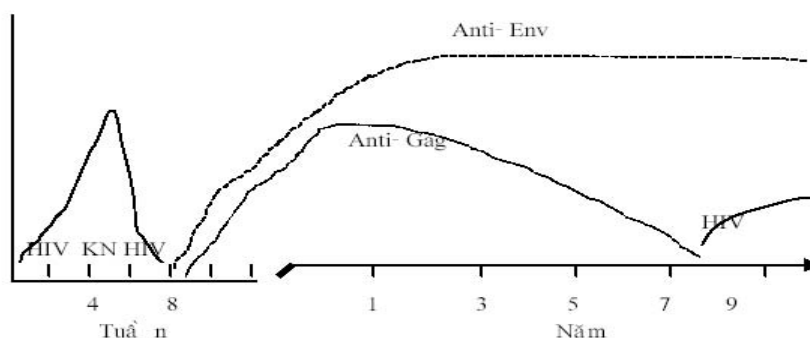
2.3. Truyền từ mẹ cho con

HIV có thể truyền từ mẹ sang con trong thời kỳ mang thai, trong khi sinh và sau khi sinh. HIV thường truyền qua con trong giai đoạn sau của thai kỳ. Tuy nhiên, truyền qua thai nhi sớm khoảng 8 tuần sau khi có thai cũng được khảo sát.

III. CHẨN ĐOÁN PHÒNG THÍ NGHIỆM

Các thử nghiệm dùng để chẩn đoán HIV về mặt nguyên lý không khác với chẩn đoán các virus khác: Tìm virus hoặc kháng nguyên của chúng, sau đó tìm kháng thể với virus, axit nucleic của virus cũng có thể được xác định ở các phòng thí nghiệm cao cấp. Chẩn đoán phòng thí nghiệm virus HIV không phải là các xét nghiệm khẩn cấp.

Kháng thể với các thành phần của HIV chỉ có thể xác định được ở khoảng 6-8 tuần sau khi bị nhiễm trùng HIV, do vậy chẩn đoán nhiễm trùng HIV trong giai đoạn sớm chỉ bằng cách tìm kháng nguyên hoặc axit nucleic của virus. Sơ đồ sau cho thấy động học của các dấu ấn huyết thanh học của HIV.



Hình 3. Sơ đồ biểu thị các dấu ấn huyết thanh trong chẩn đoán HIV

1. Xác định kháng nguyên virus

Tìm protein 24 (p24) bằng thử nghiệm ELISA dùng kháng thể đơn dòng.

2. Phân lập virus

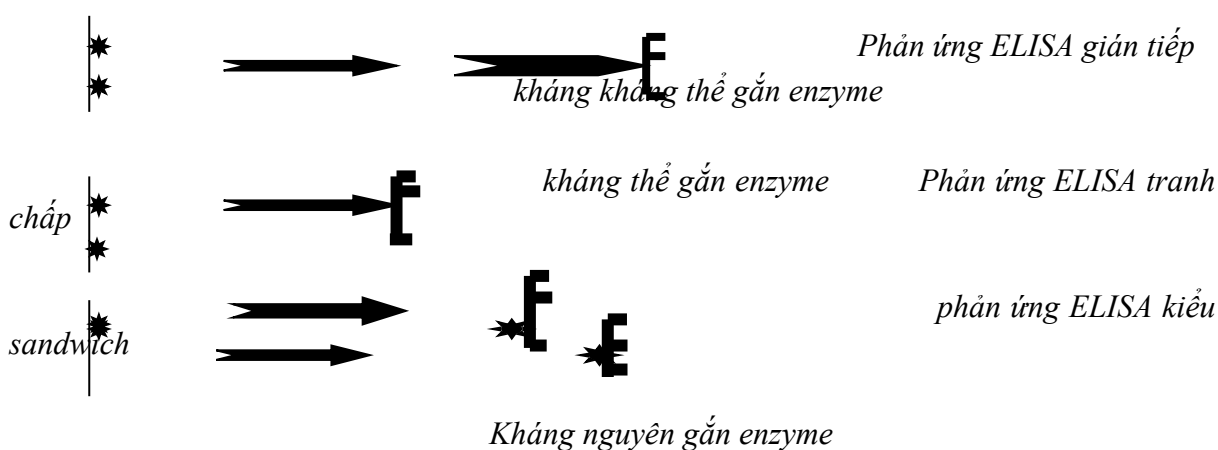
Cấy lymphocyte bệnh nhân vào nuôi cấy lymphocyte bình thường, hiệu ứng tế bào bệnh lý xuất hiện sau 7- 10 ngày nuôi cấy với sự xuất hiện các hợp bào điển hình (syncytial formation), tuy nhiên một số chủng không tạo hợp bào khi nuôi cấy.

3. Xác định kháng thể

Nhiều thử nghiệm được dùng để phát hiện kháng thể HIV trong huyết thanh bệnh nhân. Các thử nghiệm sau được dùng rộng rãi ở các phòng thí nghiệm để xác định kháng thể với virus HIV

3.1. Thử nghiệm ELISA

Với nhiều kỹ thuật và kháng nguyên khác nhau trong đó kháng nguyên được gắn trên giếng, enzyme có thể được gắn vào kháng thể (kỹ thuật ELISA gián tiếp), hoặc kháng thể gắn enzyme (kỹ thuật ELISA cạnh tranh), hoặc kháng nguyên gắn enzyme (Kỹ thuật ELISA kiểu sandwich). Độ nhạy của thử nghiệm này từ 97,5 đến 100%, khi thử nghiệm ELISA dương tính cần phải dùng thử nghiệm Western blot để chẩn đoán khẳng định.



Hình 4. Sơ đồ minh họa các kiểu kỹ thuật ELISA chẩn đoán HIV

3.2. Thử nghiệm Western blot

Kỹ thuật này có thể xác định được kháng thể với các protein đặc hiệu của virus, đây là thử nghiệm có giá trị khẳng định nhiễm trùng HIV, kết quả dương tính khi có ít nhất 2 băng protein của vỏ (gp 160, gp120, hoặc gp 41) có thể thêm các băng protein của gen gag và pol hoặc không, phản ứng âm tính khi không đủ các tiêu chuẩn trên.

4. Xác định axit nucleic của virus

Thử nghiệm khuếch đại chuỗi gen PCR dùng để xác định ADN hoặc ARN của virus ở trong cơ thể người bệnh, kỹ thuật này cũng cho phép định lượng virus trong máu bệnh nhân

IV. PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ

1. Phòng ngừa

Kiểm tra người cho máu, xử lý máu trước khi chuyển để loại trừ HIV. Dụng cụ y tế đảm bảo vô trùng, bơm tiêm, kim tiêm chỉ nên dùng một lần.

Cần khuyến cáo cho nhân viên trực tiếp làm việc với bệnh nhân hoặc với máu bệnh nhân về các nội quy an toàn, tránh sự lây nhiễm do bất cẩn.

Ngăn cấm tiêm chích ma túy và tệ nạn mại dâm, giáo dục về an toàn tình dục Hiện nay chưa có vaccine hiệu quả để phòng bệnh.

2. Điều trị

Việc nghiên cứu các thuốc chống virus HIV nhằm vào các khâu trong chu trình phát triển của virus: ức chế sự gắn và vùi của virus vào màng tế bào, ức chế sự cởi áo và vào bên trong tế bào của nucleocapsid, ức chế quá trình sao mã ngược, ức chế sự gắn cDNA của virus với chromosome của tế bào (sự hình thành provirus), ức chế quá trình sao mã mRNA, quá trình dịch mã, ức chế sự tổ hợp của virus, và quá trình đẩy virus ra khỏi tế bào. Nhiều chế phẩm sinh học như các kháng thể và các hóa chất đã được thử nghiệm trong phòng thí nghiệm. Hiện nay hai nhóm thuốc có sẵn dùng trong điều trị nhiễm trùng HIV/AIDS là

- Các thuốc ức chế enzyme reverse transcriptase (RT) như azidothymidine, dideoxycytidine, didanosine, lamuvidine...

- Các thuốc ức chế enzyme protease như saquinavir, ritonavir, indinavir...

Sự phối hợp các thuốc trên làm giảm lượng virus máu nhanh, kéo dài đời sống bệnh nhân, hạn chế được các biến chứng virus kháng thuốc.

CÁC VIRUS GÂY BỆNH KHÁC

Mục tiêu học tập

1. Trình bày được tính chất virus học, dịch tễ học, tính chất bệnh, chẩn đoán phòng thí nghiệm và phòng ngừa nhiễm trùng corona gây SARS.
2. Mô tả các đặc trưng về tính chất virus, dịch tễ, tính chất gây bệnh, chẩn đoán virus và phòng bệnh do virus rubella.
3. Trình bày các tính chất virus học, tính chất gây bệnh, chẩn đoán phòng thí nghiệm và phòng bệnh nhiễm trùng do hantavirus

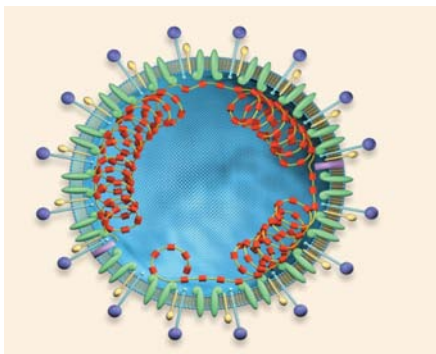
I. CORONAVIRUS GÂY BỆNH CHO NGƯỜI

Đây là nhóm virus tìm thấy ở chim và các động vật có vú, chúng giống nhau về hình thái và cấu trúc hóa học. Các coronavirus của người gồm coronavirus chủng 229E và coronavirus chủng OC43, hai virus này gây nhiễm trùng hô hấp trên nhẹ- bệnh cảm lạnh. Năm 2003 một chủng virus mới của họ này được tìm thấy gây bệnh viêm phổi nặng, lây truyền mạnh và có tỷ lệ tử vong cao ở người được gọi là coronavirus gây SARS (SARS-CoV: severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus). Bài này chú trọng đến corona gây SARS ở người.

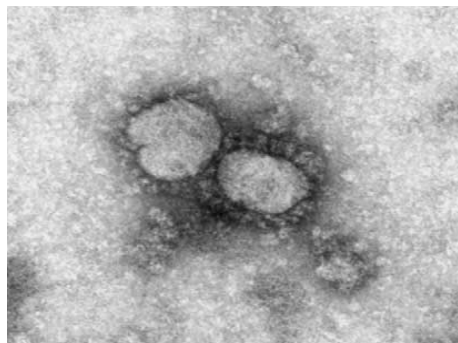
1. Tính chất của virus:

Ở dưới kính hiển vi điện tử virus có bao ngoài và hình thái đa dạng, có đường kính từ 60 -130nm trên bề mặt của virus có các gai glycoprotein như hình vương niệm (corona), các gai này giúp cho virus bám vào các receptor của tế bào vật chủ và xâm nhập vào tế bào. Nucleocapsid bên trong hình xoắn chứa ARN lớn có chiều dài 27-32 kb mã hóa cho các thành phần cấu trúc và chức năng của virus.

Hầu hết các virus corona chỉ gây nhiễm tế bào của loài túc chủ tự nhiên của chúng, riêng corona gây SARS (SARS-CoV) có thể nhiễm trùng nhiều loại tế bào như tế bào thận khỉ vero, tế bào khối u đại tràng ở người, chúng gây hiệu ứng tế bào bệnh lý sau 2-4 ngày



Hình 1a. cấu trúc SARS-CoV



Hình 1b. SARS-CoV ở kính HV điện tử

2.

Tháng 2 năm 2003 bệnh viêm phổi do virus nặng (SARS) xuất phát từ Quảng Đông, Trung quốc rồi nhanh chóng lan ra các nước kế cận gồm Việt Nam, Hồng công, Singapour, Thái lan Canada.. đến 24-25 tháng 3/2003 các nhà khoa học của Mỹ và Đức công bố xác định được virus gây bệnh là một virus thuộc coronavirus và gọi tên là virus corona gây bệnh SARS (SARS-CoV). Vụ dịch lên đến đỉnh vào tháng 5 và chấm dứt vào đầu tháng 7/2003. Tổng số có 29 quốc gia bị ảnh hưởng với số người bị bệnh là 8422 với số người chết là 902

Virus corona gây SARS và các corona người lây truyền bệnh chủ yếu qua đường hô hấp từ các giọt chất tiết, ngoài ra còn có thể truyền qua tiếp xúc trực tiếp, các dụng cụ khí dung, nội soi phế quản. Người bệnh virus thải ra trong phân kéo dài nhiều tuần lễ, có thể là nguồn lây bệnh qua đường phân miệng.

Người ta tìm thấy các corona rất giống với SARS-CoV của người ở đường hô hấp một số loài chồn, do vậy virus corona gây SARS có thể là một virus động vật truyền cho người.

3. Lâm sàng

Corona gây SARS gây nên bệnh viêm phổi nặng do virus ở người và lây lan thành dịch. bệnh có thời gian ủ bệnh từ 2 đến 10 ngày, triệu chứng sớm gồm sốt, đau cơ nhức đầu, triệu chứng hô hấp bắt đầu xuất hiện từ 3-7 ngày với ho khan và khó thở. Nhiều bệnh nhân biểu hiện thâm nhiễm phổi trên X quang và suy hô hấp xảy ra nhanh chóng, phần lớn bệnh nhân cần phải hô hấp hỗ trợ. Tỷ lệ tử ước tính từ 14-15%, ở người lớn tuổi tử vong đạt đến 50%.

4. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Phân lập virus từ bệnh phẩm chất tiết đường hô hấp, máu, phân trên nuôi cấy tế bào (tế bào thận khỉ). Tuy nhiên chỉ có phòng thí nghiệm có mức an toàn sinh học cao (mức 3) mới được phép nuôi cấy virus này. Kỹ thuật chẩn đoán được dùng hiện nay là RT-PCR để xác định vật liệu RNA của virus, nó cho kết quả nhanh. Chẩn đoán huyết thanh gồm kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang hay ELISA để xác định IgM và IgG, nhưng kháng thể thường xuất hiện muộn sau 2-3 tuần.

5. Phòng bệnh và điều trị

Phát hiện sớm và cách ly bệnh nhân bị bệnh là biện pháp hữu hiệu để phòng lây nhiễm cho người xung quanh, nhân viên y tế và người tiếp xúc với bệnh nhân cần phải đeo khẩu trang, áo quần bảo vệ đúng quy định, xử lý tốt chất thải người bệnh. Quy định của quốc tế hiện nay bệnh SARS cần phải thông báo dịch và kiểm dịch quốc tế. Hiện nay chưa có vaccine phòng bệnh.

Hiện chưa có thuốc kháng virus SARS-CoV đặc hiệu, các thuốc kháng virus được dùng điều trị nhiều virus khác nhau được dùng thử nghiệm gồm vibavirin, tamiflu, các chất ức chế enzyme protease là kaletra (phối hợp gồm lopinavir-ritonavir) và interferon. Thêm vào các biện pháp điều trị hỗ trợ cần thiết khác gồm corticosteroid, thở máy..

II. VIRUS RUBELLA

Virus rubella thuộc vào nhóm rubivirus, họ *Togaviridae*, tuy nhiên virus này có phương thức lây truyền khác với các alphavirus, nó gây nhiễm trùng qua đường hô hấp.

1. Tính chất của virus

Về cấu trúc virus này có đường kính từ 45-75nm, nó có bao ngoài bằng lipid và trên bề mặt có các gai glycoprotein, capsid bên trong có dạng hình khối đa diện, genôm chứa RNA sợi đơn.

Virus rubella không gây tan tế bào, nhưng nó gây hiệu ứng tế bào bệnh lý ở mức độ nhất định trên một số tế bào nuôi cấy như tế bào vero, tế bào RK13. Sự nhân lên của virus rubella cản trở sự nhân lên của các virus thuộc họ picornaviridae khi cho nhiễm loại sau thêm vào.

2. Miễn dịch

Virus này chỉ có một typ huyết thanh, và người là túc chủ duy nhất của rubellavirus, sau khi nhiễm virus máu, kháng thể bắt đầu xuất hiện, kháng thể dịch thể có thể ngăn cản sự lan rộng virus, nhưng miễn dịch trung gian tế bào đóng vai trò quan trọng trong loại bỏ virus. Miễn dịch thu được sau khi bị nhiễm trùng có vai trò bảo vệ suốt đời. Kháng thể có trong huyết thanh mẹ mang thai ngăn cản được nhiễm trùng cho bào thai. Mặt khác khi kháng thể xuất hiện, phức hợp miễn dịch tạo ra có thể có vai trò trong bệnh sinh của nổi ban và đau khớp trong bệnh rubella.

3. Dịch tễ học

Virus rubella lây truyền qua chất tiết đường hô hấp, virus rubella ít lây hơn so với virus sởi và virus thủy đậu, tuy nhiên bệnh lây dễ dàng ở những nơi đông người như nhà trẻ. Nhiễm trùng xảy ra thường ở trẻ em, có khoảng 20% phụ nữ trong độ tuổi mang thai chưa bị nhiễm virus này lần nào, nhóm người này có thể bị bệnh.

4. Lâm sàng

Bệnh rubella là một bệnh lành tính ở trẻ em, bệnh đặc trưng với sốt, hạch lympho lớn và nổi ban. Ở người lớn nhiễm trùng rubella có thể nặng và thường tổn thương ở xương, viêm khớp, giảm tiểu cầu và hiếm hơn viêm não sau nhiễm trùng rubella.

Các tổn thương bẩm sinh: Đây là hậu quả đáng sợ, nhiễm rubella ở mẹ đang mang thai không có kháng thể bảo vệ (do nhiễm trùng trước đây hay tiêm vaccine) có thể gây nên những bất thường cho trẻ. Virus có thể nhân lên ở nhau thai và lây lan cho thai nhi qua đường máu. Ở thai nhi virus có thể nhân lên trong hầu hết các mô của thai, dù virus không làm tan tế bào, nhưng sự phát triển của mô tế bào, sự phân bào, cấu trúc nhiễm sắc thể của tế bào thai nhi bị rối loạn do nhiễm trùng virus. Hậu quả dẫn đến sự phát triển không bình thường cho bào thai. Tính chất bất thường ở thai liên quan đến mô bị nhiễm trùng và giai đoạn phát triển của thai nhi. Bất thường thường lớn có thể gây chết thai, các bất thường sau khi sinh thường gặp gồm đục thủy tinh thể, chậm phát triển về tinh thần kinh, điếc, các bất thường về tim như còn ống động mạch, thông liên thất, thông liên nhĩ....

5. Chẩn đoán phòng thí nghiệm:

Chẩn đoán phòng thí nghiệm chủ yếu dựa vào phản ứng huyết thanh học tìm kháng thể đặc hiệu. Tìm sự hiện diện của kháng thể IgM chỉ điểm nhiễm trùng mới đây, hoặc sự tăng hiệu giá IgG 4 lần ở mẫu huyết thanh lấy vào giai đoạn lành bệnh so với mẫu huyết thanh lấy trong giai đoạn bệnh cấp. Phân lập virus từ các bệnh phẩm chất tiết hô hấp, nước tiểu, máu, dịch não tủy trên nuôi cấy tế bào, nhưng biện pháp này ít được thực hiện do quy trình phân lập khá phức tạp. Kỹ thuật RT-PCR nhằm xác định ARN của virus trong các dịch cơ thể.

6. Phòng ngừa

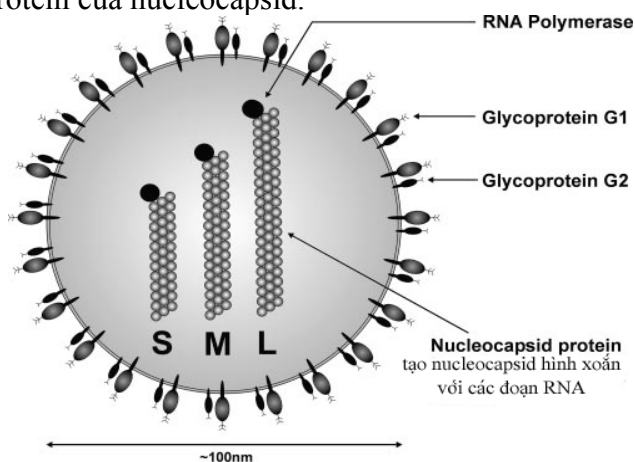
Cách phòng ngừa tốt nhất là dùng vaccine, ở Hoa kỳ vaccine giảm độc chủng RA27/3 được sử dụng cho trẻ vào lúc trẻ 12 -15 tháng và liều tiêm nhắc vào lúc trẻ 4-6 tuổi.

III. HANTAVIRUS

Hantavirus là một giống thuộc họ *Bunyamviridae*, nhưng virus này không truyền bệnh qua côn trùng tiết túc mà qua đường hô hấp do hít chất tiết ở đường hô hấp, nước tiểu, nước bọt của chuột.

1. Tính chất virus

Virus có hình cầu đường kính 100nm, bao ngoài là hai lớp lipid và trên bề mặt có các gai glycoprotein (G1 và G2) dài khoảng 5-10 nm, nucleocapsid chứa 3 đoạn ARN có kích thước khác nhau, đoạn lớn khoảng 6530-6550 nucleotid mã hóa cho enzyme sao chép của virus, đoạn trung bình 3613-3707 nt mã hóa cho các glycoprotein của virus, đoạn nhỏ 1696-2083 nt mã hóa cho các protein của nucleocapsid.



Hình 2. Cấu tạo Hantavirus

Virus bị bất hoạt bởi nhiệt, các chất có hoạt tính bề mặt, các dung môi hữu cơ và dung dịch thuốc tẩy. Hantavirus phát triển trên nhiều tế bào nuôi cấy như tế bào vero, các tế bào lai, tế bào nội mạc tĩnh mạch. Trên các nuôi cấy này virus không gây hiệu ứng tế bào bệnh lý.

2. Tính chất gây bệnh

2.1. Dịch tễ học

Hantavirus gây nhiễm trùng ở chuột mà không có biểu hiện bệnh rõ ràng, chuột bị nhiễm virus chậm tăng cân, nhưng không ảnh hưởng gì đến khả năng sống và sinh sản của chúng. Khi nhiễm trùng ở chuột, virus được thải ra trong chất tiết như nước tiểu, phân, nước bọt.

Người không phải là tác chủ tự nhiên của hantavirus, người bị nhiễm virus này qua đường hô hấp do hít không khí có mang các hạt bụi chứa virus được thải ra từ chuột bị nhiễm trùng, ngoài ra nhiễm trùng do chuột cắn khi tiếp xúc trực tiếp như bẫy chuột, hay nuôi chuột trong phòng thí nghiệm.. Bệnh nhiễm trùng hantavirus gặp khắp nơi trên thế giới, bệnh được báo cáo xảy ra ở nhiều nước thuộc châu Âu, châu Á, châu Mỹ. Ở châu Á bệnh xảy ra ở nhiều nước như Nhật bản, Hàn quốc, Thái lan, Trung quốc. Ở các nước châu á nông nghiệp bệnh xảy ra thường liên hệ đến mùa tròng trọt hay mùa gặt. Ở một số nước châu Âu bệnh xảy ra vào các tháng 10 khi chuột tìm chỗ cư trú ở các nhà kho.

2.2. Bệnh ở người

Hantavirus gây nhiễm trùng ở người từ không triệu chứng, nhiễm trùng nhẹ đến các thể lâm sàng nặng, hai thể lâm sàng nặng hay gặp là sốt xuất huyết kèm theo hội chứng suy thận và nhiễm trùng hantavirus kèm hội chứng hô hấp.

Với hội chứng hô hấp thường khởi đầu với sốt, nhức đầu, đau cơ, bệnh tiến triển nhanh đến suy hô hấp đặc trưng với phù phổi không do suy tim, và hạ huyết áp. Bệnh có tỷ lệ tử vong cao, trong một số báo cáo đến 50%.

Sốt hantavirus với suy thận biểu hiện với sốt, đau cơ kéo dài 3-7 ngày, tiếp theo giai đoạn giảm tiểu cầu, giảm huyết áp và xuất huyết. Giai đoạn vô niệu bắt đầu khi huyết áp bắt đầu trở về bình thường, vô niệu có thể kéo dài 3-7 ngày, sau đó là giai đoạn đa niệu và hồi phục. Với thể này tỷ lệ tử vong 5-10% xảy ra trong giai đoạn hạ huyết áp hoặc giai đoạn vô niệu.

3. Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Phân lập virus từ các mẫu nghiệm lâm sàng lên nuôi cấy tế bào thường khó khăn, trong giai đoạn đầu cần tiêm vào chuột ở phòng thí nghiệm, sau đó nuôi cấy lên tế bào. Quy trình phân lập thành công mất nhiều tuần, do vậy đây không phải là quy trình thích hợp để chẩn đoán. Chẩn đoán nhanh bằng kỹ thuật khuếch đại gen RT-PCR xác định ARN của virus ở mẫu nghiệm máu hay tạng phủ. Các thử nghiệm huyết thanh học thường được dùng gồm miễn dịch huỳnh quang để xác định cả IgM và IgG, thử nghiệm miễn dịch liên kết enzyme xác định IgM để chẩn đoán nhiễm trùng cấp.

4. Phòng và điều trị

Phòng bệnh chung bằng diệt chuột, hạn chế tiếp xúc với chuột, chăn nuôi chuột trong phòng thí nghiệm cần nuôi trong các buồng nuôi đúng quy định đảm bảo an toàn..

Chưa có vaccine được chấp nhận dùng ở người

Hiện nay cũng chưa có thuốc kháng virus đặc hiệu với hantavirus, các thể bệnh nặng chủ yếu là dùng biện pháp hỗ trợ.