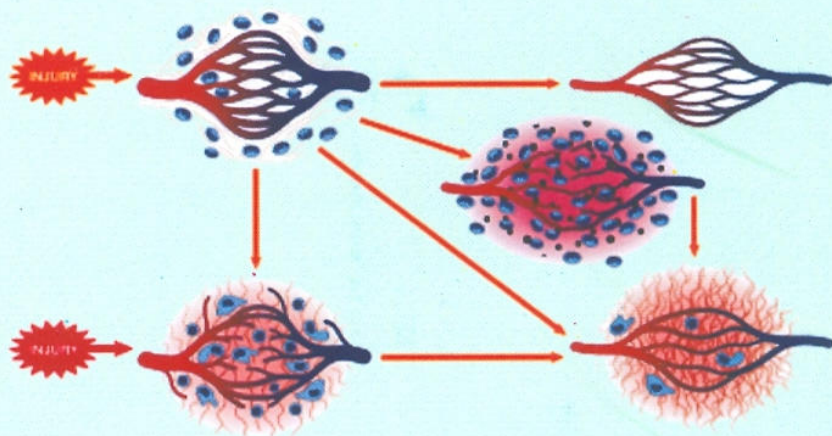


YH2.25



PGS. TS. Lê Đình Roanh
ThS. Nguyễn Văn Chủ

BỆNH HỌC VIÊM và CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC



THƯ VIỆN
HUBT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

PGS.TS. LÊ ĐÌNH ROANH
ThS. NGUYỄN VĂN CHỦ

BỆNH HỌC VIÊM VÀ CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2009



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Biên soạn:

PGS.TS. LÊ ĐÌNH ROANH

Giám đốc trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư - CREDCA

ĐT: (84-4) 38621189 - 0912224328

E-mail: roanhld@fpt.vn

Website: ungthuvn.org

ThS. NGUYỄN VĂN CHỦ

Bệnh viện K

Thư ký:

BS. VŨ THỊ BÌNH



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

LỜI NÓI ĐẦU

Viêm là phản ứng của mô và hệ vi tuần hoàn của nó đối với tác nhân xâm phạm. Đặc trưng của viêm là sinh ra các chất trung gian viêm, làm cho các chất dịch và bạch cầu thoát ra khỏi mạch đi vào các mô xung quanh. Thông thường, đó là sự cố gắng của vật chủ nhằm khu trú và loại bỏ các tế bào bị tổn thương do nhiều nguyên nhân như chuyển hoá, vật lạ, vi khuẩn hoặc kháng nguyên.

Sự phát triển của phản ứng viêm là một cơ chế quan trọng để cơ thể tự bảo vệ chống lại những tác nhân gây bệnh và phát động quá trình sửa chữa cả về cấu trúc và chức năng của mô bị tổn thương. Viêm thể hiện sự tương tác phức tạp giữa các tác nhân gây bệnh, các thành phần của mô và tế bào trung mô, lưới huyết quản và của cả các thành phần tế bào và huyết tương của máu. Tiến triển của phản ứng viêm là một quá trình liên tục từ những giai đoạn sớm của một viêm cấp đến những phản ứng viêm mạn tính hơn, theo sau đó là quá trình hàn gắn và sửa chữa tổn thương.

Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư mong muốn đóng góp vào việc tuyên truyền, huấn luyện về phát hiện sớm bệnh ung thư, triển khai việc khám và phát hiện sớm ung thư bằng các xét nghiệm tế bào học, xét nghiệm Pap và mô bệnh học; tư vấn cho bệnh nhân trước và sau điều trị khi cần thiết; nghiên cứu về sinh học phân tử (áp dụng kỹ thuật hoá mô miễn dịch) để nâng cao chất lượng chẩn đoán và phân loại chính xác bệnh ung thư. Bên cạnh việc nghiên cứu các bệnh ung thư, hàng ngày Trung tâm còn gặp phải nhiều các bệnh viêm hoặc các bệnh viêm giả u. Đây là mô hình bệnh tật phổ biến ở các nước nhiệt đới, trong đó có Việt Nam.

Để thực hiện được mong muốn trên và để nâng cao hiểu biết của nhân dân về các yếu tố nguy cơ của bệnh, việc sàng lọc phát hiện bệnh sớm, các triệu chứng, các phương pháp chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh là cần thiết. Trung tâm biên soạn cuốn sách: *"Bệnh học viêm và các bệnh nhiễm khuẩn"*. Trong cuốn sách này chúng tôi trình bày một số khía cạnh về bệnh học, bệnh sinh, triệu chứng ... của các bệnh viêm. Trung tâm mong muốn được cung cấp cho độc giả một số kiến thức cơ bản và cập nhật về bệnh viêm, nhằm giúp độc giả hiểu biết về bệnh để tự chăm sóc sức khỏe cho chính mình. Đồng thời cuốn sách này cũng là tài liệu tham khảo hữu ích cho các nhân viên y tế quan tâm đến các bệnh viêm. Rất mong nhận được sự đóng góp ý kiến phê bình của độc giả và phục vụ độc giả khi có nhu cầu.

Các tác giả xin chân thành cảm ơn Nhà Xuất Bản Y học đã tận tình giúp đỡ chúng tôi trong việc xuất bản cuốn sách này.

GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM

PGS.TS. Lê Đình Roanh





**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
<i>Lời nói đầu</i>	3
Phần I: VIÊM	7
1. Đại cương	7
2. Viêm cấp	9
3. Viêm mạn tính	44
4. Những biểu hiện toàn thân của viêm	50
Phần II: ĐỔI MỚI VÀ SỬA CHỮA	57
1. Định nghĩa	57
2. Kiểm soát sự tăng sinh tế bào và phát triển mô bình thường	57
3. Yếu tố phát triển	59
4. Cơ chế truyền tin trong sự phát triển của tế bào	60
5. Khái quát về các thụ thể và những đường truyền tín hiệu	61
6. Yếu tố phiên mã	63
7. Chu kỳ tế bào và việc điều hoà tăng sinh tế bào	63
8. Cơ chế của tái sinh mô	64
Phần III: CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN	73
1. Đại cương	73
2. Nhiễm virus	76
3. Nhiễm vi khuẩn	95
4. Nhiễm nấm	162
5. Nhiễm động vật đơn bào	176
6. Bệnh giun	193
7. Bệnh sán	204



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Phần I

VIÊM

1. ĐẠI CƯƠNG

Viêm là phản ứng của một mô và vi tuần hoàn với tác nhân gây bệnh. Nó có đặc điểm là sinh ra những chất trung gian của viêm và sự di chuyển của dịch và những bạch cầu từ mạch máu vào trong các mô kẽ. Bằng cách này, các tác chủ khu trú lại và loại trừ những tế bào đã bị biến đổi về chuyển hoá, những tiểu phần lạ, những vi sinh vật hoặc những kháng nguyên.

Những dấu hiệu lâm sàng của viêm, được gọi là phlogosis theo ngôn ngữ Hy Lạp và inflamatic theo Latin, đã được mô tả từ thời cổ đại. Nhà bác học thư La Mã Aulus Celsus đã mô tả bốn triệu chứng cơ bản của viêm, được gọi là sưng (tumor), nóng (calor), đỏ (rubor) và đau (dolor). Theo những quan niệm thời Trung cổ, viêm là sự mất cân bằng của những "thể dịch" khác nhau, bao gồm máu, chất nhầy và mật. Sự hiểu biết hiện đại về cơ sở huyết quản của viêm đã bắt đầu trong thế kỷ 18 với những quan sát của John Hunter, người đã ghi nhận sự giãn mạch máu và đã nhận thức được là mủ, thể hiện sự tích lũy của một chất có nguồn gốc từ máu. Viêm thường là một phản ứng với tổn thương mô ban đầu đã được mô tả bởi Rudoff Virchow, học trò của ông là Julius Cohnheim lần đầu tiên đã liên kết viêm với sự di chuyển của bạch cầu qua những thành của lưới vi mạch. Đến thế kỷ thứ XIX, vai trò của thực tượng trong quá trình viêm đã được nhấn mạnh bởi nhà động vật học rất tài giỏi người Nga Eli Metchnikoff. Cuối cùng, tầm quan trọng của những chất trung gian hoá học trong phản ứng viêm đã được Thomas Lewis mô tả, ông đã chứng minh rằng histamin và những chất khác gây nên tăng tính thấm thành mạch và kích thích sự di chuyển của bạch cầu vào những khoang ngoài mạch.

Chức năng đầu tiên của phản ứng viêm là loại trừ tác nhân gây bệnh và loại bỏ những thành phần của mô bị tổn thương. Một quá trình viêm cấp hoàn thành việc tái sinh cấu trúc mô bình thường với sự trở lại của chức năng sinh lý học hoặc tạo thành một mô sẹo để thay thế mô không thể sửa chữa được. Viêm tiến triển như sau:

1. Sự khởi đầu của những cơ chế chịu trách nhiệm khu trú lại và làm sạch những chất lạ và những mô bị tổn thương được kích thích bởi việc nhận biết rằng là tổn thương với các mô đã xảy ra.
2. Sự khuếch đại của phản ứng viêm, trong đó cả những chất trung gian và những hệ thống tế bào viêm được hoạt hoá, theo sau sự nhận biết tổn thương.
3. Sự kết thúc của phản ứng viêm, sau khi sinh ra những tác nhân viêm và việc loại trừ tác nhân ngoại lai, được hoàn thành bởi những chất ức chế đặc hiệu của những chất trung gian.



Trong một số trường hợp, khả năng làm sạch mô bị tổn thương và những tác nhân ngoại lai bị cản trở hoặc những cơ chế điều hoà phản ứng viêm bị biến đổi. Trong những trường hợp này, viêm có hại cho túc chủ và gây nên sự phá huỷ và tổn thương mô quá nhiều, dẫn đến mất chức năng của cơ quan hoặc mô. Trong những trường hợp khác, một phản ứng miễn dịch với những sản phẩm của vi khuẩn và những thành phần của tổn thương mô còn lại cũng kích thích một phản ứng viêm kéo dài, được gọi là viêm mạn tính.

Sự khởi đầu của phản ứng viêm bắt đầu như kết quả của một tổn thương hoặc kích thích trực tiếp của những thành phần tế bào hoặc cấu trúc của một mô bao gồm:

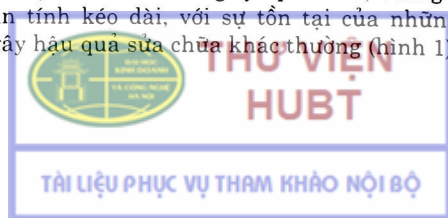
- Những tế bào nhu mô.
- Lưới vi mạch.
- Những đại thực bào và dưỡng bào của mô.
- Những tế bào trung mô (ví dụ, những nguyên bào xơ).
- Chất cơ bản ngoài tế bào (ECM).

Một trong những phản ứng mô sớm nhất sau tổn thương mô xảy ra trong lưới vi mạch ở mức mao mạch và tiểu tĩnh mạch sau mao mạch. Trong lưới mạch này là những thành phần chính của phản ứng viêm, bao gồm huyết tương, những tiểu cầu, những hồng cầu và những bạch cầu lưu thông. Những thành phần này bình thường được giới hạn trong khoang nội mạch bởi một lớp liên tục của những tế bào nội mô, chúng được nối với nhau bởi những cầu nối chặt chẽ và phân tách với mô bởi một màng đáy. Sau tổn thương mô, những thay đổi trong cấu trúc của thành mao mạch dẫn đến những thay đổi sau:

- Sự hoạt hoá của những tế bào nội mô.
- Mất tính nguyên vẹn của mạch.
- Rò rỉ dịch và các thành phần của huyết tương từ trong lòng mạch.
- Di chuyển của hồng cầu và bạch cầu từ lòng mạch vào mô ngoài mạch.

Những chất trung gian đặc hiệu của viêm được sản xuất tại những vị trí của tổn thương điều hoà phản ứng của mạch này với tổn thương. Trong số những chất trung gian này có những phân tử vận mạch, chúng tác động một cách trực tiếp trên các mạch máu để làm tăng tính thấm mạch máu. Đồng thời những yếu tố hoá hướng động được sinh ra và chiêu mộ bạch cầu từ lòng mạch vào mô bị tổn thương. Khi có mặt trong các mô, những tế bào này chế tiết những chất trung gian phụ thêm của viêm, chúng kích thích hoặc ức chế phản ứng viêm.

Theo lịch sử, viêm được phân biệt thành cấp tính hay mạn tính phụ thuộc vào sự tồn tại của tổn thương, những triệu chứng lâm sàng và bản chất của phản ứng viêm. Những nét nổi bật của viêm cấp bao gồm: (1) tích lũy dịch và các thành phần của huyết tương trong mô bị tổn thương, (2) kích thích trong mạch của tiểu cầu, và (3) sự có mặt của bạch cầu đa nhân trung tính. Trái lại, những thành phần tế bào đặc trưng của viêm mạn tính là những lympho bào, tương bào và đại thực bào. Phản ứng viêm mạn tính kéo dài, với sự tồn tại của những tế bào viêm và tổn thương mô thường gây hậu quả sửa chữa khác thường (hình 1).



2. VIÊM CẤP

2.1. Những hiện tượng của mạch máu

Sự trao đổi dịch xảy ra một cách bình thường giữa lòng mạch và ngoài mạch, với hoạt động chức năng của nội mô như một hàng rào có thể thấm qua. Sự cản trở chức năng của hàng rào này là dấu hiệu của viêm cấp. Sự thay đổi tính thấm của mạch máu có thể xảy ra một cách tạm thời để đáp ứng với những chất trung gian hoá học, chẳng hạn như histamin và bradykinin. Những cơ chế rõ ràng của mạch máu bao gồm sự co nhỏ của tế bào nội mô và những thay đổi trong trao đổi qua tế bào. Khi hàng rào nội mô bị tổn thương, hoặc tổn thương trực tiếp tế bào nội mô hoặc tổn thương gián tiếp qua trung gian bạch cầu, mất hàng rào tính thấm có thể lan rộng và gây hậu quả phù (hình 2 và 3).

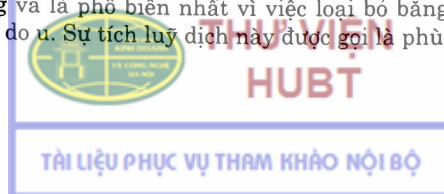
2.1.1. Dịch của huyết quản và mô được điều hoà bởi sự cân bằng giữa các lực

Trong những điều kiện bình thường, có sự vận chuyển liên tục của dịch từ lòng mạch ra mô kẽ. Dịch được tích lũy trong mô kẽ bình thường được làm sạch qua các bạch mạch và quay trở lại dòng tuần hoàn. Việc điều hoà vận chuyển dịch qua thành mạch đã được mô tả một phần theo nguyên lý của Starling. Theo luật này, sự trao đổi qua lại của dịch giữa lòng mạch và mô kẽ là kết quả của cân bằng các lực hút dịch vào lòng mạch và ra ngoài vào mô kẽ. Những lực này bao gồm:

- Áp lực thuỷ tĩnh là kết quả dòng chảy của máu và buộc dịch đi ra ngoài mạch.
- Áp lực keo phản ánh nồng độ của protein huyết tương, nó hút dịch vào trong các huyết quản.
- Áp lực thẩm thấu được quyết định bởi những khối lượng natri và nước trong các khoang mạch và mô.
- Dòng chảy bạch huyết (có nghĩa là sự chuyển dịch qua hệ thống bạch huyết) dẫn lưu một cách liên tục ra khỏi mô vào các khoang bạch mạch.

2.1.1.1. Phù không do viêm

Khi sự cân bằng của các lực điều hoà sự vận chuyển dịch của mạch máu bị biến đổi, dòng chảy đi vào khoang ngoài mạch và việc làm sạch qua các bạch mạch bị rối loạn. Hậu quả rõ rệt là sự tích lũy dịch trong các khoang kẽ được gọi là phù. Dịch quá nhiều này mở rộng các khoang giữa các tế bào và các thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào và dẫn đến sưng to của mô. Một loạt các bệnh cảnh lâm sàng hoặc hệ thống, hoặc đặc hiệu cơ quan, kết hợp với phù. Tắc dòng chảy về của tĩnh mạch (huyết khối) hoặc chức năng thất phải giảm (suy tim xung huyết) gây hậu quả áp lực ngược trở lại trong huyết quản, vì vậy áp lực thuỷ tĩnh tăng. Mất albumin (các bệnh thận) hoặc giảm tổng hợp các protein của huyết tương (bệnh gan, suy dinh dưỡng) làm giảm áp lực thẩm thấu của huyết tương. Bất kỳ một bất thường nào của sự ứ đọng natri và nước sẽ làm thay đổi áp lực thẩm thấu và sự cân bằng các lực của dịch. Cuối cùng, tắc dòng chảy của bạch mạch có thể xảy ra một số bệnh cảnh lâm sàng và là phổ biến nhất vì việc loại bỏ bằng phẫu thuật các hạch bạch huyết hoặc tắc do u. Sự tích lũy dịch này được gọi là phù bạch mạch.



2.1.1.2. Phù do viêm

Trong những phản ứng sớm nhất với tổn thương mô là những thay đổi trong giải phẫu và chức năng của vi tuần hoàn. Nó có thể thúc đẩy việc tích lũy dịch trong các mô. Những thay đổi bệnh lý này là đặc trưng của một "phản ứng ba" kinh điển lần đầu tiên được Sir Thomas Lewis mô tả. Trong những thực nghiệm ban đầu, một đường đỏ mờ xuất hiện ở vị trí tổn thương nhẹ của da, sau đó là sự phát triển của một vùng da đỏ, và rồi xuất hiện một nốt phồng (sưng). Lewis giả định là sự có mặt của một chất trung gian vận mạch gây giãn mạch và làm tăng tính thấm mạch máu ở vị trí tổn thương. Phản ứng ba pha có thể được cắt nghĩa như sau (hình 2 và 3):

1. *Co mạch tạm thời của các tiểu động mạch* ở vị trí tổn thương là phản ứng của mạch sớm nhất với một tổn thương nhẹ của da. Quá trình này gây nên do nguồn gốc từ thần kinh và các hệ thống chất trung gian hoá học và thường tự mất đi sau vài giây đến vài phút.

2. *Giãn mạch của những tiểu động mạch tiền mao mạch* làm tăng dòng máu tới mô, một trạng thái được gọi là xung huyết. Giãn mạch được gây nên do việc giải phóng những chất trung gian đặc hiệu và gây ra đỏ và nóng ở vị trí tổn thương mô.

3. *Sự tăng tính thấm của hàng rào tế bào nội mô* gây hậu quả phù. Sự mất dịch từ lòng mạch khi máu đi qua những tiểu tĩnh mạch mao mạch dẫn đến ứ trệ tại chỗ và nút các mạch nhỏ giãn chứa đầy hồng cầu. Những thay đổi này là có thể phục hồi được sau tổn thương nhẹ, và sau nhiều phút đến nhiều giờ, dịch ngoài mao mạch được làm sạch qua các bạch mạch.

Tổn thương của lưới mao mạch là một sự kiện động và thường bao gồm những thay đổi sinh lý học và bệnh học theo trình tự. Những yếu tố trung gian vận mạch, có nguồn gốc từ cả huyết tương và tế bào, được sinh ra ở vị trí tổn thương mô theo nhiều cơ chế. Những yếu tố trung gian này gắn với những thụ thể đặc hiệu trên những tế bào nội mô huyết quản và những tế bào cơ trơn gây co mạch hoặc giãn mạch. Giãn mạch của những tiểu động mạch làm tăng dòng chảy của máu và có thể làm trầm trọng thêm việc rò rỉ dịch vào mô. Đồng thời co mạch của những tiểu tĩnh mạch hậu mao mạch làm tăng áp lực thủy tĩnh trong giường mao mạch, có khả năng hình thành phù. Giãn mạch của những tiểu tĩnh mạch làm giảm áp lực thủy tĩnh của mao mạch và ức chế sự di chuyển của dịch vào các khoang ngoài mạch.

Mặc dù tiểu tĩnh mạch hậu mao mạch là vị trí tiên phát đầu tiên ở đó những chất trung gian vận mạch gây nên những thay đổi của nội mô, những phần tử này cũng ảnh hưởng đến những huyết quản tiền mao mạch. Việc gắn của những chất trung gian vận mạch với những thụ thể đặc hiệu trên những tế bào nội mô gây hoạt hoá chúng, gây co nhỏ lại có thể phục hồi được của tế bào nội mô và tạo thành khe hở. Việc phá vỡ hàng rào nội mô này dẫn đến sự thoát ra ngoài mạch (rò rỉ) của dịch trong mạch vào khoang ngoài mạch. Trái với tác động này của những chất trung gian vận mạch, tổn thương trực tiếp với tế bào nội mô, chẳng hạn tổn thương gây nên do bỏng hoặc hoá chất ăn da có thể gây tổn thương không hồi phục được. Trong những trường hợp này, nội mô bị tách ra khỏi màng đáy. Tổn thương này dẫn đến tạo mụn nước của tế bào (xuất hiện những chỗ phồng lên hoặc mụn nước giữa nội mô và màng đáy) và những vùng màng đáy bị bóc trần. Tổn thương trực tiếp nhẹ

với nội mô gây hậu quả phản ứng hai pha: một thay đổi sớm trong tính thấm xảy ra trong 30 phút sau tổn thương, theo sau là một tăng tính thấm mạch máu sau 3 đến 5 giờ. Khi tổn thương nặng lên, sự xuất tiết của dịch trong lòng mạch vào khoang ngoài mạch tăng lên mạnh, đạt tới đỉnh cao giữa 3 và 4 giờ sau tổn thương.

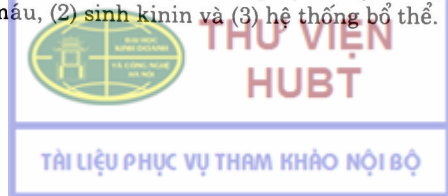
Nhiều định nghĩa quan trọng để hiểu được những hậu quả của viêm:

- Phù là sự tích lũy dịch trong khoang ngoài mạch và các mô kẽ.
- Trần dịch là dịch quá nhiều trong các khoang của cơ thể, ví dụ khoang phúc mạc hoặc khoang màng phổi
- Dịch thấm là dịch phù với lượng protein thấp (tỷ trọng đặc hiệu $<1,015$)
- Dịch rỉ là dịch phù với nồng độ protein cao (tỷ trọng đặc hiệu $>1,015$), thường chứa những tế bào viêm. Dịch rỉ xuất hiện sớm trong những phản ứng viêm cấp và gây nên do những tổn thương nhẹ như bỏng nắng hoặc bong nước nhỏ do chấn thương.
- Dịch rỉ thanh dịch hay trần dịch có đặc điểm là không có phản ứng tế bào chiếm ưu thế và có màu vàng chanh.
- Dịch rỉ hay trần dịch thanh dịch - máu chứa nhiều hồng cầu và có màu đỏ.
- Dịch rỉ tơ huyết chứa những lượng lớn tơ huyết do hậu quả của sự hoạt hoá hệ thống đông máu. Khi dịch rỉ tơ huyết xảy ra trên bề mặt thanh mạc, chẳng hạn như màng phổi hoặc màng tim, tổn thương được gọi là viêm màng phổi tơ huyết hay viêm màng tim tơ huyết.
- Dịch rỉ hay trần dịch mủ là dịch chứa thành phần tế bào chiếm ưu thế. Dịch rỉ và trần dịch mủ thường kết hợp với những tình trạng bệnh lý, chẳng hạn như những nhiễm vi khuẩn sinh mủ, trong đó typ tế bào chiếm ưu thế là bạch cầu đa nhân.
- Viêm mưng mủ là trạng thái dịch rỉ mủ kết hợp với một hoại tử hoá lỏng có ý nghĩa, đó là mủ.

2.2. Chất trung gian có nguồn gốc huyết tương của viêm

Những nguồn tế bào có tiềm năng cao của những chất trung gian vận mạch bao gồm những tiểu cầu lưu thông, những dưỡng bào, những bạch cầu chiếm ưa kiềm, những bạch cầu đa nhân trung tính, những tế bào nội mô, những bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và chính mô bị tổn thương. Nói chung, những chất trung gian này (1) có nguồn gốc từ sự chuyển hoá của những phospholipid và acid arachidonic (ví dụ, prostaglandin, thromboxan, leucotrien, lipoxin và yếu tố hoạt hoá tiểu cầu), (2) được tạo thành từ trước và tăng trữ trong các hạt bào tương (ví dụ, histamin, serotonin, những hydrolase của lysosom), hoặc do việc sản xuất bị biến đổi của những yếu tố điều hoà chức năng mạch bình thường (ví dụ, oxid nitơ và neurokinin).

Huyết tương chứa ba nhóm enzyme quan trọng, mỗi nhóm bao gồm nhiều protease được hoạt hoá theo trình tự. Những hệ thống liên quan với nhau này bao gồm (1) chuỗi đông máu, (2) sinh kinin và (3) hệ thống bổ thể.



2.2.1. Yếu tố Hageman

Yếu tố Hageman (yếu tố đông XII) sinh ra trong huyết tương, cung cấp một nguồn chính của những chất trung gian vận mạch. Yếu tố Hageman được hoạt hoá do phơi nhiễm với những bề mặt tích điện âm, chẳng hạn như các màng đáy, những enzym thuỷ phân protein, lipopolysaccharid của vi khuẩn và những vật lạ (bao gồm những tinh thể urat trong bệnh gout). Quá trình này là hậu quả của việc hoạt hoá nhiều protease của huyết tương phụ thêm, bao gồm:

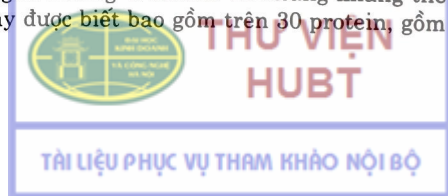
- Chuyển plasminogen thành plasmin: Plasmin được sinh ra do yếu tố Hageman được hoạt hoá gây tiêu fibrin. Những sản phẩm của việc phân giải fibrin (những sản phẩm phân tách fibrin) làm tăng tính thấm mạch máu ở cả da và phổi. Plasmin cũng phân tách những thành phần của hệ thống bổ thể, sinh ra những sản phẩm có hoạt tính sinh học, bao gồm những độc tố phản vệ C3a và C5a.
- Chuyển prekallikrein thành kallikrein: Kallikrein của huyết tương, được sinh ra do yếu tố Hageman đã được hoạt hoá, phân tách kininogen trọng lượng phân tử cao, vì vậy sản sinh ra nhiều peptid vận mạch trọng lượng phân tử thấp, được gọi tên chung là những kinin.
- Hoạt hoá đường bổ thể tắt
- Hoạt hoá hệ thống đông

2.2.2. Kinin khuếch đại phản ứng viêm

Những kinin được tạo thành trong huyết tương và mô do tác động của serin protease kallikrein trên glycoprotein của huyết tương, những kininogen trọng lượng phân tử cao. Những tác nhân viêm mạch này, bao gồm bradykinin và những peptid liên quan, có chức năng trong nhiều quá trình sinh lý bao gồm kiểm soát huyết áp, co và giãn của cơ trơn, sự thoát ra ngoài mạch của huyết tương, sự di chuyển của tế bào, hoạt hoá của tế bào viêm, và phản ứng đau do trung gian của viêm. Những tác động ngay tức thì của những kinin là do tác động trung gian của hai thụ thể: những thụ thể B1 được gây nên do những chất trung gian của viêm và được hoạt hoá một cách chọn lọc do những chất chuyển hoá của bradykinin và những thụ thể B2 được bộc lộ một cách cơ bản và rộng rãi. Những kinin bị phân giải nhanh thành những sản phẩm không hoạt động bởi những kinase và vì vậy có những chức năng nhanh và đời sống ngắn. Có lẽ chức năng có ý nghĩa nhất của những kinin là khả năng của chúng khuếch đại những phản ứng viêm bằng việc kích thích những tế bào mô tại chỗ và những tế bào viêm để sinh ra những chất trung gian bao gồm những prostanoid, những cytokin (đặc biệt là yếu tố hoại tử α [TNF- α] và những interleukin), oxid nitơ, và những tachykinin.

2.2.3. Hoạt hoá bổ thể

Bổ thể được hoạt hoá theo ba đường để tạo thành phức hợp tấn công màng. Hệ thống bổ thể bao gồm một nhóm các protein có trong huyết tương và trên các bề mặt của tế bào, chức năng đầu tiên của chúng là sự đề kháng chống những vi khuẩn. Bổ thể lần đầu tiên được xác định như một yếu tố không bền vững với nhiệt của huyết tương, nó giết những vi khuẩn và những kháng thể đã được "bổ thể". Hệ thống bổ thể hiện nay được biết bao gồm trên 30 protein, gồm có những enzym của



huyết tương, những protein điều hoà, và những protein huỷ tế bào, vị trí tổng hợp chính của chúng là gan. Cùng với việc là nguồn của những chất trung gian mạch hoạt, những thành phần của bổ thể là phần chính của hệ thống miễn dịch và có vai trò quan trọng trong phản ứng của túc chủ chống lại nhiễm khuẩn vi khuẩn. Những hoạt động sinh lý học của hệ thống bổ thể bao gồm (1) phản ứng chống lại nhiễm khuẩn vi khuẩn sinh mủ bằng opsonin hoá, hoá hướng động, hoạt hoá bạch cầu và huỷ vi khuẩn và những tế bào; làm cầu nối của miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng cho phản ứng chống lại những tác nhân vi khuẩn bằng làm tăng những phản ứng kháng thể và kích thích trí nhớ miễn dịch; và (3) phá huỷ một cách có hệ thống những sản phẩm miễn dịch và những sản phẩm của tổn thương viêm bằng việc làm sạch những phức hợp miễn dịch từ các mô và loại bỏ những tế bào chết theo chương trình. Những thành phần của bổ thể cũng hoạt động như những chất trung gian mạch hoạt, được gọi là những độc tố phản vệ. Những bổ thể đặc hiệu cố định những opsonin trên những bề mặt tế bào và những bổ thể khác gây huỷ tế bào bằng việc sinh ra phức hợp phân huỷ C5b-9 (phức hợp tấn công màng [MAC]). Những protein tham gia vào hoạt hoá bổ thể là chính những bổ thể đã được hoạt hoá theo ba đường đồng quy được gọi là kinh điển, lectin gắn mannose (MBL) và đường tắt.

2.2.3.1. Đường kinh điển

Những yếu tố hoạt hoá của đường kinh điển bao gồm những phức hợp kháng nguyên- kháng thể và những sản phẩm của vi khuẩn và virus, những protease, những tinh thể urat, những tế bào chết theo chương trình và những polyanion (polynucleotid). Những protein của đường này được sắp xếp từ C1 đến C9, đặt tên theo trình tự lịch sử phát hiện. Đường này bắt đầu khi phức hợp kháng nguyên kháng thể (KN-KT) hoạt hoá C1 và kết thúc bằng phân huỷ tế bào. Quá trình diễn biến từ hoạt hoá bổ thể tới hình thành phức hợp tấn công màng MAC xảy ra như sau:

1. Phức hợp kháng nguyên kháng thể hình thành trên bề mặt tế bào vi khuẩn gắn với phức hợp C1. Phức hợp C1 này gồm C1q, hai phân tử C1r và hai phân tử C1s. Những kháng thể trong những phức hợp miễn dịch gắn với C1q, vì vậy kích thích việc hoạt hoá C1r và C1s.

2. C1s trước hết phân tách C4, nó gắn với bề mặt vi khuẩn và rồi phân tách C2. Những phân tử đã được phân tách tạo thành phức hợp C4b2a, cũng gọi là C3 convertase, nó duy trì việc gắn đồng hoá trị với bề mặt vi khuẩn. Nó gắn chặt hệ thống bổ thể ở những vị trí mô đặc hiệu. Nếu cầu kết nối đồng hoá trị không được hình thành, phức hợp này bị mất biệt hoá, vì vậy cản trở việc tiếp tục của thác bổ thể trong những tế bào hoặc những mô của túc chủ bình thường.

3. C3 convertase phân tách C3 thành C3a và C3b. Đó là một trong những bước quan trọng nhất trong việc sinh ra những thành phần của bổ thể hoạt động sinh học. C3a được giải phóng như một độc tố phản vệ và C3b phản ứng với những protein của tế bào để định vị hoặc "cố định" trên bề mặt tế bào. C3b và những sản phẩm phân giải của nó, đặc biệt là iC3b, trên bề mặt của những tác nhân gây bệnh kích thích thực tượng. Quá trình bọc một tác nhân gây bệnh với một phân tử kích thích thực tượng được gọi là opsonin hoá, phân tử này được gọi là opsonin.



4. Phức hợp C4b, C2a và C3b (được gọi là C5 convertase) tách C5 thành C5a và C5b. C5a có chức năng như một độc tố phản vệ, và C5b có vai trò như một điểm khởi đầu cho việc gắn theo trình tự của C6, C7 và C8 để tạo thành MAC.

5. MAC tụ trung các tế bào đích, gắn trực tiếp vào màng bào tương nhờ một liên kết kỵ nước của C7 với hai lớp lipid. Một kênh xuyên màng hình trụ được sinh ra làm hỏng chức năng hàng rào của màng bào tương và dẫn đến phá hủy tế bào.

2.2.3.2. Đường liên kết Mannose

Đường hoạt hoá bổ thể thứ hai là đường liên kết Mannose hoặc lectin, nó có một số thành phần chung với đường kinh điển. Đường này được khởi đầu bằng việc gắn của vi khuẩn mang các nhóm Mannose tận cùng với lectin liên kết mannose (MBL), một thành phần của nhóm *lectin phụ thuộc calci*, được gọi là *những collectin*. Protein của pha cấp đa chức năng này có những đặc tính giống như của kháng thể globulin miễn dịch M (IgM) (nó gắn với một dây rộng của những cấu trúc oligosaccharid), IgG (nó tương tác với những thụ thể của thực bào) và C1q. Đặc tính sau này làm cho nó có thể tương tác với C1r-C1s hoặc với một serine protease được gọi là MASP (MBL kết hợp với serine protease) để hoạt hoá đường bổ thể. Việc hoạt hoá đường MBL diễn ra như sau:

1. MBL tương tác với C1r và C1s để tạo ra hoạt động của C1-esterase. Một cách lựa chọn và ưu tiên hơn, MBL tạo thành một phức hợp với một tiền tố của serine protease MASP. MBL và MASP gắn với những nhóm mannose trên những glycoprotein và carbohydrate trên bề mặt của tế bào vi khuẩn. Sau gắn của MBL với một cơ chất, tiền enzym MASP được phân tách thành hai chuỗi và bộc lộ hoạt động của C1-esterase.

2. Hoạt động của C1-esterase, hoặc do sự tương tác của C1r/C1s-MBL hoặc MBL-MASP, phân tách C4 và C2 và hậu quả là sự tụ tập của C3 convertase đường kinh điển. Dòng thác bổ thể sau đó tiếp diễn như đường kinh điển.

2.2.3.3. Đường tắt

Đường tắt được khởi đầu bởi tác động của những sản phẩm chuyển hoá của vi sinh vật chẳng hạn như endotoxin (từ bề mặt của tế bào vi khuẩn), zymozan (vách tế bào nấm men), polysaccharid, yếu tố nọc độc rắn hổ mang bành, những virus, những tế bào, những vật liệu lạ. Những protein của đường tắt được gọi là những yếu tố theo sau bởi một chữ cái. Hoạt hoá của đường tắt diễn ra như sau:

1. Một khối lượng nhỏ C3 trong huyết tương được phân tách thành C3a và C3b. C3b này liên kết đồng hoá trị với những carbohydrat và những protein trên bề mặt những tế bào vi khuẩn. Nó gắn với yếu tố B và yếu tố D để tạo thành C3 convertase của đường tắt, C3bBb được làm ổn định bởi properdin.

2. C3 convertase sinh ra C3b và C3a bổ sung. Sự gắn của một phân tử C3b thứ hai vào C3 convertase chuyển nó thành C5 convertase, C3bBb3b.

3. Như trong đường kinh điển, việc tách C5 bởi C5 convertase sinh ra C5b và C5a và dẫn đến sự tụ tập của MAC.

2.2.4. Điều hoà hệ thống bổ thể

Hệ thống bổ thể được điều hoà một cách chặt chẽ để sinh ra những phân tử hỗ trợ viêm.

2.2.4.1. Hoạt tính sinh học của các thành phần bổ thể

Điểm cuối cùng của dòng thác bổ thể là sự hình thành MAC và huỷ tế bào. Những sản phẩm của sự phân tách được sinh ra ở mỗi bước trong hệ thống này không chỉ xúc tác bước tiếp theo trong dòng thác, nhưng trong chính chúng có những đặc tính bổ sung làm cho chúng trở thành những phân tử viêm quan trọng. Những thành phần bổ thể dưới đây có hoạt tính sinh học:

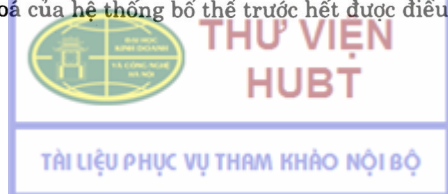
- Những độc tố phản vệ (C3a, C4a, C5a)
- Những opsonin (C3b, iC3b)
- Những phân tử trợ viêm (MAC, C5a)

Những độc tố phản vệ C3a, C4a, C5a kích thích cơ của tế bào cơ trơn. Cả C3a và C5a gây mất hạt của những dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm và việc giải phóng histamin sau đó có khả năng làm tăng tính thấm thành mạch. Một khi hệ thống bổ thể được hoạt hoá, việc huỷ vi khuẩn có thể tiếp theo hoặc bằng sự tụ tập những phức hợp tấn công màng MAC hoặc bằng kích thích sự làm sạch vi khuẩn sau opsonin hoá. Opsonin hoá vi khuẩn là một quá trình theo đó một phân tử đặc hiệu (ví dụ, IgG hoặc C3b) gắn với bề mặt vi khuẩn. Quá trình này kích thích thực tượng do tạo khả năng cho những thụ thể trên màng của tế bào thực bào (ví dụ, thụ thể Fe hoặc thụ thể C3b) nhận biết và gắn với vi khuẩn đã được opsonin hoá. Những virus, vi khuẩn và những tế bào chuyển dạng cũng hoạt hoá hệ thống bổ thể theo những cơ chế tương tự, một tác động dẫn đến sự mất hoạt hoá hoặc chết của chúng. Những thụ thể với những thành phần của bổ thể, đặc biệt là C3b và những sản phẩm phân giải của nó là quan trọng không chỉ cho thực tượng vi khuẩn mà cũng cần thiết cho việc làm sạch những phức hợp miễn dịch kháng nguyên- kháng thể hoà tan. Những thụ thể của bổ thể trên những hồng cầu gắn với và "lọc sạch" những phức hợp miễn dịch lưu thông vừa mới gắn với C4b hoặc C3b. Ở lách và gan, những thực bào đơn nhân gắn với và phân giải những phức hợp đã gắn với hồng cầu và trả tế bào trở lại dòng tuần hoàn.

MAC và C5a hoạt hoá những bạch cầu và những tế bào của mô, và MAC hoạt hoá những thực bào để sinh ra những chất oxy hoá và những cytokin. C5a làm tăng tính thấm mạch máu và là một yếu tố hoá hướng động mạnh, đặc hiệu với những bạch cầu đa nhân trung tính. MAC gây điều hoà tăng của những phân tử dính của tế bào nội mô ICAM-1, VCAM-1 và E-selectin. MAC, cũng như C5a làm tăng bậc lộ của P-selectin.

2.2.4.2. Điều hoà của hệ thống bổ thể

Những protein trong huyết tương và trên bề mặt tế bào bảo vệ tức chủ khỏi tổn thương "không lựa chọn" bởi những sản phẩm của hoạt hoá bổ thể. Việc thiếu nhiều trong số những protein điều hoà này kết hợp với những hội chứng lâm sàng đặc hiệu. Việc hoạt hoá của hệ thống bổ thể trước hết được điều hoà bởi bốn cơ chế.



- **Trở nên suy yếu tự phát:** những phức hợp hoạt hoá enzym (C4b2a và C3bBb) và những sản phẩm phân giải của chúng (C3b và C4b) trở nên suy yếu, gây hậu quả giảm những sản phẩm phụ này.

- **Sự mất hoạt hoá của thuỷ phân protein:** những thành phần bị mất hoạt hoá do sự tương tác với những yếu tố ức chế của huyết tương. Những yếu tố ức chế này bao gồm yếu tố 1 (một yếu tố ức chế của C3b và C4b) và carboxypeptidase N của huyết tương (SCPN)- SCPN phân tách arginin tận cùng carboxy từ những độc tố phản vệ C4a, C3a và C5a. Việc lấy đi một acid amin đơn độc làm giảm rõ rệt hoạt tính sinh học của mỗi phân tử này.

- **Sự liên kết của những bổ thể hoạt hoá:** chất ức chế C1-esterase (C1INA) gắn với C1r và C1s để tạo thành một phức hợp mất hoạt hoá không thể thay đổi được. Những protein liên kết bổ sung trong huyết tương bao gồm yếu tố H và protein liên kết C4b. Những protein này tạo thành những phức hợp với C3b và C4b, theo thứ tự, và kích thích tính nhạy cảm của chúng với phân tách thuỷ phân protein bởi yếu tố I.

- **Những phân tử kết hợp với màng tế bào:** những phân tử của màng có tác động điều hoà mạnh trên hoạt hoá bổ thể. Protein đồng yếu tố của màng (protectin, CD59) gắn với C4b và C3b gắn màng và thúc đẩy sự mất hoạt hoá bởi yếu tố I. Hai protein liên kết với màng tế bào bởi những móc glycophos-phoinositol là yếu tố thúc đẩy nhanh phân huỷ (DAF), nó phá vỡ C3 convertase của đường tắt và protectin (CD59), nó ngăn cản sự tạo thành MAC.

2.2.4.3. Hệ thống bổ thể và bệnh

Hệ thống bổ thể được điều hoà một cách tinh tế để việc hoạt hoá của bổ thể tập trung trên những bề mặt của vi khuẩn, trong khi sự lắng đọng trên những tế bào và mô bình thường bị hạn chế. Khi những cơ chế điều hoà sự cân bằng này không hoạt động một cách chính xác, hệ thống bổ thể có thể gây tổn thương mô (bảng 1)

Bảng 1: Những thiếu hụt bổ thể do di truyền

Thiếu hụt bổ thể	Sự kết hợp về lâm sàng
C3b, iC3b, C5, MBL	Những nhiễm vi khuẩn sinh mủ Viêm cầu thận màng tăng sinh
C3, properdin, protein MAC	Nhiễm khuẩn Meisseria
Yếu tố ức chế C1	Phù mạch di truyền
CD59	Tan huyết, huyết khối
C1q, C1r và C1s, C4, C2	Lupus ban đỏ hệ thống
Yếu tố H và yếu tố 1	Hội chứng urê huyết, tan huyết Viêm cầu thận màng tăng sinh

2.2.5. Phức hợp miễn dịch

Phức hợp miễn dịch (phức hợp kháng nguyên- kháng thể) tạo thành trên những bề mặt vi khuẩn và kết hợp với bổ thể C1q, vì vậy kích thích sự hoạt hoá con đường kinh điển. Bổ thể sau đó thúc đẩy việc làm sạch sinh lý học những phức hợp miễn dịch lưu thông. Tuy nhiên, khi những phức hợp này hình thành một cách liên tục quá nhiều (ví dụ, trong những phản ứng miễn dịch mạn tính), việc hoạt hoá "không thương tiếc" bổ thể gây hậu quả tiêu hao bổ thể và vì vậy thiếu bổ thể. Việc không có hiệu quả của bổ thể, do thiếu bổ thể, sự liên kết của bổ thể không đầy đủ hoặc sai sót trong hoạt hoá bổ thể, gây hậu quả lắng đọng miễn dịch và viêm và chính phản ứng này có thể kích thích tự miễn dịch.

2.2.6. Bệnh nhiễm khuẩn

Phản ứng chống nhiễm khuẩn là vai trò chìa khoá của những sản phẩm của bổ thể và chức năng của hệ thống bổ thể không đầy đủ dẫn đến tăng tính nhạy cảm với nhiễm khuẩn. C3b và iC3b, những đoạn phân tách của C3 bình thường gắn với những bề mặt vi khuẩn để đẩy mạnh thực tượng vi khuẩn. Tính nhạy cảm tăng với nhiễm khuẩn sinh mủ bởi những vi khuẩn chẳng hạn như *Hemophilus influenzae* và *Streptococcus pneumoniae* kết hợp với những sai sót trong sản xuất kháng thể, những protein bổ thể, hoặc chức năng thực bào. Những thiếu hụt trong việc tạo thành MAC cũng kết hợp với tỷ lệ mắc cao của những nhiễm khuẩn, đặc biệt với những vi khuẩn màng não cầu trùng. Thiếu hụt MBL ở những trẻ em nhỏ tuổi với những nhiễm khuẩn tái phát chứng minh rằng đường MBL là quan trọng phản ứng chống nhiễm khuẩn vi khuẩn ở những trẻ em nhỏ tuổi. Tuy nhiên, một số vi khuẩn có thể đề kháng với bổ thể. Ví dụ, những vỏ vi khuẩn dày có thể ngăn cản việc phân huỷ bởi bổ thể. Những enzyme có thể ức chế tác động của những thành phần của bổ thể, đặc biệt C5a, hoặc làm tăng dị hoá của các thành phần, chẳng hạn như C3b, vì vậy làm giảm hình thành C3 convertase.

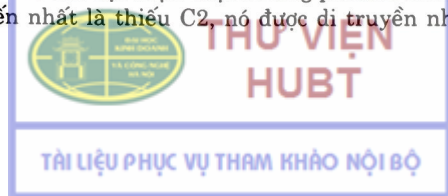
Mặt khác, những virus có thể lợi dụng hệ thống bổ thể, sử dụng những thành phần liên kết tế bào và những thụ thể như một đường vào bên trong tế bào. *Mycobacterium tuberculosis*, virus Epstein-Barr, virus sởi, picornavirus, HIV và flavivirus sử dụng những thành phần của bổ thể để nhằm vào mục tiêu các tế bào viêm và tế bào biểu mô.

2.2.7. Viêm và hoại tử

Một trong những chức năng chính của hệ thống bổ thể là khuếch đại phản ứng viêm. Những độc tố phản vệ C5a và C3a hoạt hoá bạch cầu và C5a và MAC hoạt hoá những tế bào nội mô gây nên việc sinh ra những chất oxy hoá những cytokin, chúng có hại với các mô khi có quá nhiều. Việc hoạt hoá bổ thể cũng có thể gây hoại tử mô, sau đó, những mô hoại tử không thể điều hoà bình thường bởi thể.

2.2.8. Thiếu hụt bổ thể

Tầm quan trọng của một hệ thống bổ thể nguyên vẹn và được điều hoà một cách chuẩn xác được minh hoạ ở những người có thiếu hụt mắc phải hoặc bẩm sinh của những thành phần bổ thể đặc hiệu hoặc những protein điều hoà (bảng 2). Thiếu hụt bẩm sinh phổ biến nhất là thiếu C2, nó được di truyền như một đặc tính trội



nhễm sắc thể thường, với một tần số gen khoảng 1%. Các thiếu hụt mắc phải của những thành phần bổ thể sớm xảy ra ở những bệnh nhân với một số bệnh tự miễn dịch, đặc biệt những bệnh kết hợp với những phức hợp miễn dịch lưu thông. Những bệnh này bao gồm viêm cầu thận màng và bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Những thiếu hụt bẩm sinh trong thành phần sớm của hệ thống bổ thể, bao gồm C1q, C1r, C1s và C4 kết hợp mạnh với sự nhạy cảm của bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Những bệnh nhân với sự thiếu hụt những thành phần giữa của bổ thể (C3, C5) có những nhiễm khuẩn sinh mủ tái phát, viêm cầu thận màng tăng sinh và phát ban trong khi những bệnh nhân thiếu những thành phần tận cùng của bổ thể (C6, C7, C8) dễ bị nhiễm khuẩn với các loài *Neisseria*. Những sự khác biệt như vậy trong sự nhạy cảm với bệnh làm thấy rõ hơn nữa từng thành phần của hệ thống bổ thể trong việc giám sát chống lại nhiễm vi khuẩn. Những thiếu sót bẩm sinh đã được báo cáo trong những protein điều hoà của hệ thống bổ thể bao gồm chất ức chế C1 và SCPN. Thiếu hụt yếu tố ức chế C1 với sự phân tách quá mức của C4 và C2 bởi C1s kết hợp với hội chứng phù mạch di truyền, có đặc điểm là phù của các mô mềm từng thời kỳ, không đau, ấn không có vết lõm. Bệnh này là hậu quả của hoạt hoá bổ thể mạn tính với việc sinh ra những peptid mạch hoạt từ C2 và có thể đe dọa đến đời sống vì xảy ra phù thanh quản.

2.3. Chất trung gian

Các chất trung gian có nguồn gốc từ tế bào của viêm, acid arachidonic và yếu tố hoạt hoá tiểu cầu có nguồn gốc từ phospholipid màng. Những phospholipid và những dẫn xuất của acid được giải phóng từ những màng bảo được chuyển hoá thành những chất trung gian và những yếu tố điều hoà cân bằng nội môi bởi những tế bào viêm và những mô bị tổn thương. Như một phần của mạng lưới điều hoà phức hợp, những prostanoid, leucotrien, và lipoxin có nguồn gốc từ acid arachidonic vừa thúc đẩy vừa ức chế phản ứng viêm. Sự tác động phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm mức và đặc điểm của việc sản xuất prostanoid, cả hai đều thay đổi trong thời gian diễn biến của phản ứng viêm.

2.3.1. Acid arachidonic

Phụ thuộc vào tế bào viêm đặc hiệu và bản chất của kích thích, những tế bào đã bị hoạt hoá sinh ra acid arachidonic bởi một trong hai đường. Một đường tham gia vào việc giải phóng acid arachidonic từ nền móng glycerol của những phospholipid của màng tế bào (đặc biệt là phosphatidylcholine) do sự hoạt hoá gây nên do kích thích của phospholipase A2 (PLA2). Cơ chế phân tử khác của việc sinh ra acid arachidonic là sự chuyển hoá của phosphatidylinositol phosphate thành diacylglycerol và inositol phosphat bởi phospholipase C. Diacylglycerol lipase sau đó phân tách acid arachidonic từ diacyl glycerol. Một khi được sinh ra, acid arachidonic được chuyển hoá theo hai đường: (1) cyclooxygenase, với sự sản xuất tiếp của prostaglandin và thromboxane và (2) lipoxigenase để tạo thành leucotrien và lipoxin.

Những corticosteroid được sử dụng rộng rãi để ức chế việc phá huỷ mô kết hợp với nhiều bệnh viêm, bao gồm những phản ứng dị ứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Corticosteroid gây nên việc tổng hợp một chất ức chế của

PLA2 và ức chế việc giải phóng acid arachidonic trong những tế bào viêm. Mặc dù những corticosteroid (ví dụ, prednisone) được sử dụng rộng rãi để ức chế những phản ứng viêm, việc dùng kéo dài những hợp chất này có thể có những tác động có hại có ý nghĩa, bao gồm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, tổn thương mô liên kết và teo tuyến thượng thận.

2.3.2. Yếu tố hoạt hoá tiểu cầu

Một chất trung gian viêm mạch khác có nguồn gốc từ những phospholipid màng là yếu tố hoạt hoá tiểu cầu (PAF) được tổng hợp bởi hầu như tất cả những tế bào viêm đã được hoạt hoá, những tế bào nội mô, và những tế bào mô bị tổn thương. Trong những phản ứng viêm và dị ứng, PAF có nguồn gốc từ những glycerophospholipid chứa cholin trong màng tế bào, ban đầu do PLA2, theo sau bởi acetyl hoá do một acetyl transferase. Trong huyết tương, PAF-acetylhydrolase giám sát hoạt động của PAF. Một đường khác, mới, gây tổng hợp chủ yếu PAF trong các cơ quan, chẳng hạn như não và thận và ít quan trọng hơn trong viêm.

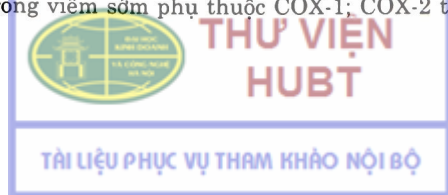
PAF có thể hoạt động như theo cách cận tiết (ảnh hưởng đến những tế bào ở gần), nội tiết (ảnh hưởng đến những tế bào ở xa) và tiết kể cận (ảnh hưởng đến tế bào gần kề). Trong chức năng sau cùng này, PAF được sinh ra bởi những tế bào nội mô hợp tác với P-selectin. P-selectin làm dính nhẹ bạch cầu với tế bào nội mô, cho phép PAF từ tế bào nội mô gắn với thụ thể của nó trên bề mặt bạch cầu và gây truyền tín hiệu nội bào. PAF có giới hạn hoạt động rộng, trong đó có tác động kích thích trên những tiểu cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, những tế bào nội mô và những tế bào cơ trơn thành mạch. Nó gây nên sự kết dính và mất hạt của tiểu cầu ở vị trí tổn thương mô và kích thích việc giải phóng serotonin, vì vậy gây nên những thay đổi trong tính thấm thành mạch. PAF kích thích phản ứng chức năng của bạch cầu (ví dụ, sản xuất O_2 mất hạt) với một kích thích thứ hai và gây nên bộc lộ những phân tử dính, đặc biệt là những integrin. PAF cũng là một yếu tố giãn mạch cực kỳ mạnh, làm tăng tính thấm của vi tuần hoàn ở những vị trí tổn thương mô.

2.3.3. Prostanoid, leucotrien và lipoxin

Prostanoid, leucotrien và lipoxin là những chất chuyển hoá có hoạt tính sinh học của acid arachidonic.

2.3.3.1. Prostanoid

Acid arachidonic được chuyển hoá tiếp bởi cyclooxygenase 1 và 2 (COX-1, COX-2) để sinh ra những prostanoid. COX-1 về cơ bản được bộc lộ bởi tất cả các tế bào, mặc dù một số nghiên cứu gợi ý rằng nó có thể làm tăng hoạt hoá tế bào. Nó là một enzyme quan trọng trong tổng hợp những prostaglandin; những prostaglandin này (1) bảo vệ lớp phủ niêm mạc dạ dày, (2) điều hoà sự cân bằng của nước/chất điện giải, (3) kích thích sự kết dính tiểu cầu để duy trì việc cầm máu bình thường và (4) duy trì sự đề kháng trên bề mặt tế bào nội mô của mạch. Sự bộc lộ của COX-2 nói chung thấp và không thể phát hiện được, nhưng tăng lên rõ rệt khi có kích thích, sinh ra những chất chuyển hoá quan trọng trong việc gây đau và viêm. Phản ứng của prostanoid trong viêm sớm phụ thuộc COX-1; COX-2 trở nên nguồn chính



của prostanoid khi viêm tiến triển. Cả hai thể của COX sinh ra prostaglandin H (PGH₂), sau đó nó là chất cơ bản cho việc sản xuất prostacyclin (PGI₂), PGD₂, PGF₂α và TXA₂ (thromboxane). Đặc điểm của việc sản xuất prostaglandin (ví dụ, khối lượng và loại được sản xuất trong viêm) phụ thuộc một phần vào những tế bào có mặt và tình trạng hoạt động của chúng. Vì vậy, những dưỡng bào chủ yếu sản xuất PGD₂, những đại thực bào sinh ra PGE₂ và TXA₂, những tiểu cầu là nguồn chính của TXA₂; và những tế bào nội mô sản xuất PGI₂. Những prostanoid ảnh hưởng đến chức năng của tế bào miễn dịch do gắn với những thụ thể bề mặt tế bào ghép đôi protein G, dẫn đến sự hoạt hoá của hàng loạt những đường tín hiệu nội bào trong những tế bào miễn dịch và tế bào của mô. PGF₂, PGI₂ và TXA₂ gắn với những thụ thể riêng, trong khi PGD₂ và PGE₂ gắn với nhiều thụ thể và những thứ tự của thụ thể. Toàn bộ những thành phần của những thụ thể được bộc lộ bởi những tế bào miễn dịch có khác nhau và những phản ứng chức năng của những tế bào này vì vậy thay đổi một cách khác nhau theo những prostanoid có mặt.

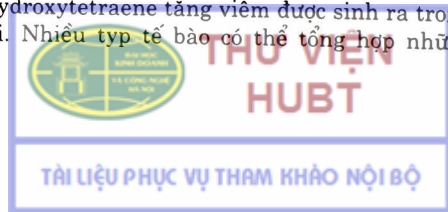
Sự ức chế của COX là một cơ chế, theo cơ chế đó những thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), bao gồm aspirin, indomethacin và ibuprofen biểu hiện những tác động giảm đau và kháng viêm mạnh. NSAIDs ức chế COX-2, yếu tố gây tạo thành prostaglandin, vì vậy làm giảm nhẹ đau và viêm. Tuy nhiên, chúng cũng gây ảnh hưởng đến COX-1 và dẫn đến những chức năng cân bằng nội môi giảm, gây hậu quả những tác động có hại của dạ dày và thận. Vấn đề này dẫn đến việc phát triển những chất ức chế đặc hiệu COX-2.

2.3.3.2. Leucotrien

Những chất phản ứng chậm của choáng phản vệ (SRS-A) đã được nhận biết từ lâu như một chất kích thích cơ trơn và một chất trung gian của phản ứng quá mẫn. SRS-A không chỉ là một chất đơn thuần mà là một hỗn hợp những leucotrien, nhóm chính thứ hai của những dẫn chất của acid arachidonic. Enzym 5-lipoxygenase (5-LOX) chịu trách nhiệm tổng hợp 5- hydroperoxieicosate-traenoic acid (5-HpETE) và leutrien A₄ (LTA₄) từ acid arachidonic. LTA₄ có chứa ba cầu nối kết hợp và có vai trò như một tiền tố của những phân tử leucotrien khác. Trong những bạch cầu đa nhân trung tính và trong một số quần thể đại thực bào, LTA₄ được chuyển hoá thành LTB₄, một hỗn hợp có hoạt tính hoá hướng động mạnh với những bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. Trong những typ tế bào khác nhau, đặc biệt là những dưỡng bào, bạch cầu ưa kiềm và đại thực bào, LTA₄ được chuyển hoá thành LTC₄ và sau đó là LTD₄ và LTE₄. Những cysteinyl-leucotrien này, LTC₄, LTD₄ và LTE₄, (1) kích thích cơ cơ trơn, (2) làm tăng tính thấm của mạch máu và (3) và làm phát sinh nhiều triệu chứng lâm sàng kết hợp với những phản ứng typ dị ứng. Qua những cơ chế này, chúng có vai trò chính trong việc phát triển hen. Những leucotrien tác động qua những thụ thể đặc hiệu ái lực cao, chúng có thể trở thành những đích quan trọng của điều trị bằng thuốc.

2.3.3.3. Lipoxin

Lớp thứ ba những sản phẩm của acid arachidonic, những lipoxin, được sinh ra trong lòng mạch bởi những tương tác tế bào- tế bào. Những lipoxin là những eicosanoid chứa trihydroxytetraene tăng viêm được sinh ra trong viêm, xơ vữa động mạch và huyết khối. Những typ tế bào có thể tổng hợp những lipoxin từ những



leucotriene. LTA₄ được giải phóng từ những bạch cầu đã được hoạt hoá sẵn sàng cho chuyển hoá enzyme qua tế bào bởi những typ tế bào lân cận. Khi những tiểu cầu dính vào những bạch cầu đa nhân trung tính, LTA₄ từ những bạch cầu đa nhân trung tính được chuyển hoá bởi lipoxigenase-12 của tiểu cầu, kết quả là tạo thành Lipoxin A₄ và B₄ (LXA₄ và LXB₄). Những bạch cầu đơn nhân, bạch cầu ái toan và những tế bào biểu mô đường hô hấp sinh ra 15S-hydroxyeicosatetranoic acid (15S-HETE), chất này tiếp tục được bạch cầu đa nhân trung tính chuyển hoá thành lipoxin qua 5-LOX. Việc hoạt hoá đường này cũng ức chế sinh tổng hợp leucotriene, vì vậy tạo ra một đường điều hoà. Aspirin cũng khởi đầu một sinh tổng hợp qua tế bào của một nhóm lipoxin được gọi là những lipoxin do aspirin kích thích, hoặc 15-epi-lipoxin (15-epi-LXs). Khi aspirin được đưa vào với sự có mặt của những chất trung gian của viêm, 15R-HETE được sinh ra bởi COX-2. Sau đó, những bạch cầu đa nhân trung tính đã được hoạt hoá chuyển hoá 15R-HETE thành những 15-epi lipoxin (15-epi-LXs), chúng là những chất trung gian lipid chống viêm. Đây là một đường khác của những tác động có lợi của aspirin.

2.3.4. Cytokine

Cytokine là một nhóm những protein trọng lượng phân tử thấp được chế tiết bởi các tế bào, là những hormone viêm nguồn gốc tế bào. Nhiều cytokine này được sản xuất ở những vị trí viêm và bao gồm:

- Interleukin.
- Yếu tố phát triển và yếu tố kích thích bào lập.
- Interferon.
- Chemokine.

2.3.4.1. Cytokine

Việc sản xuất những cytokine tại những vị trí tổn thương mô điều hoà những phản ứng viêm từ những thay đổi ban đầu trong tính thấm của huyết quản đến việc làm hết viêm và phục hồi tính toàn vẹn của mô. Những phân tử này hoạt động như những hormone viêm biểu hiện những chức năng tự tiết (ảnh hưởng đến những tế bào ở gần) và nội tiết (ảnh hưởng đến những tế bào trong những mô khác). Hầu hết các tế bào có thể sản xuất ra những cytokine, mặc dù những tế bào khác nhau trong dự trữ cytokine của chúng. Qua việc sản xuất những cytokine của mình, đại thực bào là tế bào then chốt trong việc điều hành phản ứng viêm trong các mô. Lipopolysaccharid (LPS), một phân tử có nguồn gốc từ màng tế bào ngoài của vi khuẩn Gram âm là một trong những kích thích mạnh nhất của những đại thực bào, cũng như những tế bào khác, bao gồm những tế bào nội mô và bạch cầu. LPS có thể hoạt hoá các tế bào qua những thụ thể đặc hiệu, hoặc trực tiếp hoặc sau khi gắn với một protein liên kết LPS của huyết tương (LBP). Nó là một yếu tố kích thích mạnh với việc sản xuất TNF- α và những interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 và những interleukin khác). Những cytokine có nguồn gốc đại thực bào điều hoà sự dính của tế bào nội mô- bạch cầu (TNF- α), chiêu mộ bạch cầu (IL-8), phản ứng pha cấp (IL-6, IL-1) và những chức năng miễn dịch (IL-1, IL-6, IL-12).



Interferon-gamma (IFN- γ) là một yếu tố kích thích mạnh thứ hai với hoạt hoá đại thực bào và sản xuất cytokin. Mặc dù IFN- γ được sản xuất bởi một phân nhóm những lympho bào T như một phần của phản ứng miễn dịch, nó cũng được tổng hợp bởi những tế bào giết tự nhiên (NK) như một phản ứng của tác chủ đầu tiên với những tác nhân gây bệnh trong tế bào (ví dụ, *Listeria monocytogen*) và một số nhiễm khuẩn virus. Những tế bào NK là những lympho bào có những hạt lớn trong bào tương chứa những protein phân huỷ, nó di chuyển vào những mô ở những vị trí tổn thương. Khi tiếp xúc với IL-12 và TNF- α , những tế bào NK được hoạt hoá để sản xuất ra IFN- γ . Vì vậy, một đường khuếch đại tồn tại theo đó những đại thực bào của mô đã hoạt hoá sản xuất INF- α và IL-12, vì vậy kích thích việc sản xuất IFN- γ bởi những tế bào NK với sự kích thích tiếp theo của những đại thực bào bổ sung.

2.3.4.2. Chemokin

Những cytokin hoá hướng động hoặc chemokin, định hướng quá trình di chuyển của tế bào, hoặc hoá hướng động, nó là một hoạt động động và phụ thuộc năng lượng. Sự tụ tập những tế bào viêm ở một vị trí tổn thương mô đòi hỏi sự di chuyển của những tế bào này từ trong lòng mạch vào mô ngoài mạch. Trong quá trình di chuyển, tế bào kéo dài chân giả theo hướng thang hoá hướng động tăng. Ở phần đầu của giả túc, những thay đổi rõ rệt mức calci nội bào kết hợp với sự tụ tập và co của những protein khung tế bào. Quá trình này gây hậu quả là kéo phần đuôi còn lại của tế bào theo thang hoá học. Những yếu tố hoá hướng động quan trọng nhất với bạch cầu đa nhân trung tính là:

- C5a, nguồn gốc từ bổ thể.
- Những sản phẩm của vi khuẩn và của ty thể, đặc biệt là những peptid N-formyl hoá trọng lượng phân tử thấp (chẳng hạn như N-formyl- methionyl- leucyl-phenylalanin [FMLP]).
- Những sản phẩm của chuyển hoá của acid arachidonic, đặc biệt là LTB₄.
- Những chemokin.

Những chemokin tạo nên một nhóm lớn của những cytokin (trên 50 loại), chúng điều hoà sự di chuyển của bạch cầu trong viêm và miễn dịch. Khác với những cytokin khác, những chemokin là những phân tử nhỏ hơn, chúng tương tác với những thụ thể của protein ghép đôi G trên những tế bào đích. Những protein chế tiết này được sản xuất bởi nhiều loại tế bào, hoặc do bản năng hoặc sau kích thích và khác biệt lớn về hoạt tính sinh học của chúng. Sự khác biệt này có thể là do những typ tế bào đặc hiệu đã được định mục tiêu, sự hoạt hoá thụ thể đặc hiệu hoặc những khác nhau trong truyền tín hiệu nội bào.

Hai nhóm chức năng của chemokin đã được phân biệt: những chemokin viêm và chemokin về nhà. Những chemokin viêm được sản xuất trong phản ứng với những độc tố vi khuẩn và những cytokin viêm (đặc biệt là IL-1, TNF- α , INF- γ) bởi nhiều những tế bào của mô cũng như những bạch cầu trong các phản ứng viêm của tác chủ. Những chemokin về nhà, được bộc lộ một cách cơ bản và điều hoà tăng trong những tình trạng bệnh, hướng sự di chuyển và về nhà của những lympho bào và tế bào có tua về những mô lympho trong phản ứng miễn dịch. Những chemokin này bộc lộ và điều hoà tăng chủ yếu trong những tình trạng bệnh.

2.3.5. Cấu trúc và danh pháp

Những chemokin này được tổng hợp như những protein chế tiết bao gồm khoảng 70 đến 130 acid amin với bốn cystein được bảo tồn được liên kết bởi những cầu nối disulfide. Hai nhóm chính được gọi là những chemokin CXC hoặc CC (trước đây được gọi là những chemokin α và β) được phân biệt bởi vị trí của hai cystein đầu tiên, những cystein này hoặc được phân tách bởi một acid amin (CXC) hoặc đứng sát nhau (CC). Những cầu nối disulfid giữa hai cặp cystein quyết định cấu trúc quai chặt chẽ trong không gian ba chiều và là quan trọng cho việc nhận biết thụ thể và hoạt tính sinh học. Vị trí trong quai chặt tác động như một "vị trí nối" và vị trí liên kết của vùng amin- tận cùng là "vùng kích thích", vùng này hoạt hoá thụ thể. Hai nhóm phụ thêm của chemokin, mỗi nhóm có một số lượng riêng, vừa được xác định. Lymphotactin có hai thay thế cho bốn cystein được bảo tồn (XC) và fractalin (hoặc neurotactin) có ba acid amin giữa hai cystein đầu tiên (CX3C). Những chemokin được đặt tên theo những cấu trúc của chúng theo sau bởi chữ "L" và số của gen của chúng (CCL1, CXCL1 v.v.). Tuy nhiên, nhiều tên truyền thống của chemokin hiện nay vẫn được sử dụng. Những thụ thể của chemokin được đặt tên theo cấu trúc của chúng, chữ "R" và một số (CCR1, CXCR1, v.v.). Sáu thụ thể cho những chemokin CXC (CXCRs) và 10 thụ thể cho những chemokin (CCRs) vừa được xác định rõ theo những thuật ngữ chức năng và cấu trúc của chúng. Hầu hết những thụ thể nhận biết nhiều chemokin và nhiều chemokin nhận biết nhiều thụ thể. Việc gắn thụ thể của những chemokin với những phối tử của chúng có thể gây hậu quả hoạt động điều vận hoặc chống điều vận với cùng một chemokin hoạt động như một yếu tố điều vận với một thụ thể và một yếu tố chống điều vận với một thụ thể khác. Việc chiêu mộ bạch cầu hoặc về nhà của lympho bào được điều hoà bởi sự kết hợp của những hoạt động điều vận và chống điều vận.

2.3.6. Gắn kết và hoạt động

Những chemokin hoạt động theo hai đường, như những phân tử cố định hay hoà tan. Một trong những cơ chế theo đó những chemokin sinh ra một thang hoá hướng động là do việc gắn với proteoglycan của chất cơ bản ngoài tế bào hoặc với những bề mặt tế bào. Vì vậy, những nồng độ cao của những chemokin tồn tại ở những vị trí tổn thương mô. Những thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của những bạch cầu đang di chuyển gắn với những chemokin đã liên kết với chất cơ bản và kết hợp với những phân tử dính, một quá trình có xu hướng làm di chuyển những tế bào theo thang hoá hướng động tới vị trí tổn thương. Quá trình phản ứng với chất hoá hướng động gắn chất cơ bản được gọi là tính hướng động tiếp xúc. Trong việc chiêu mộ bạch cầu tới những mô bị viêm, những chemokin cũng có thể biểu lộ trên những tế bào nội mô của mạch đã được hoạt hoá bởi cytokin. Quá trình này cũng có thể làm tăng việc dính của bạch cầu phụ thuộc integrin của kháng nguyên 4 rất chậm (VLA-4) gây hậu quả dừng vững chắc của chúng. Như những phân tử hoà tan, những chemokin cũng kiểm soát sự vận động và hạn chế ở một vùng trong mô ngoài mạch do việc xác lập một thang hoá hướng động. Tính chất đa dạng và sự kết hợp của những thụ thể chemokin trên những tế bào cho phép có một trạng thái khác nhau lớn trong chức năng sinh học. Những bạch cầu đa nhân trung tính,



những bạch cầu đơn nhân, những bạch cầu ái toan và bạch cầu ái kiềm có chung một số thụ thể nhưng bộc lộ những thụ thể khác một cách độc quyền; vì vậy những kết hợp chemokin có thể chiêu mộ những quần thể tế bào chọn lọc.

2.3.7. Chemokin

Những chemokin có liên quan với nhiều bệnh cấp tính và mạn tính. Những bệnh này bao gồm những trạng thái với thành phần viêm nổi bật, trong trường hợp này nhiều chemokin được bộc lộ trong mô viêm. Ví dụ : viêm khớp dạng thấp, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, viêm phổi (viêm phế quản mạn tính, hen), những bệnh tự miễn dịch (đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống), và bệnh mạch, như xơ vữa động mạch.

2.3.8. Các loại oxy phản ứng

Các loại oxy phản ứng (ROS) là những phân tử phản ứng hoá học có nguồn gốc oxy, hoạt động như những phân tử truyền tín hiệu, diệt vi khuẩn và độc tế bào. Trong những hoàn cảnh bình thường, chúng bị mất hoạt hoá nhanh, nhưng khi chúng được sinh ra một cách không thích hợp, chúng gây độc. ROS hoạt hoá những đường truyền tín hiệu và kết hợp với những protein, lipid và DNA, một tình trạng được gọi là tình trạng stress oxy hoá. Stress oxy hoá kéo dài dẫn đến mất chức năng của tế bào và sau đó là chết tế bào theo chương trình hoặc hoại tử. ROS nguồn gốc bạch cầu, được giải phóng vào trong những thể thực bào gây diệt khuẩn.

ROS phổ biến nhất quan trọng trong viêm bao gồm superoxid (O_2^-), oxid nitrô (NO^*), peroxid hydro và gốc hydroxy (*OH). Hai loại sau này là quan trọng nhất trong tổn thương mô và phản ứng chống vi khuẩn và được mô tả dưới đây:

2.3.8.1. Superoxid

Oxy phân tử được chuyển hoá thành anion superoxid (O_2^-) theo nhiều đường. Trong những tế bào, sự hình thành O_2^- xảy ra một cách tự phát ở gần màng ty thể trong. Trong những tế bào nội mô của huyết quản, O_2^- được sinh ra bởi những flavoenzym chẳng hạn như xanthine oxidase, cũng như lipoxygenase và cyclooxygenase. Quan trọng là trong trạng thái viêm, những bạch cầu cũng như những tế bào nội mô, sử dụng nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADPH) oxidase khử để sản xuất O_2^- .

Enzym chuyển hoá purine của chất dịch bào tương, xanthin oxidase chuyển hoá thành xanthin và hypoxanthin thành acid uric, vì vậy sinh ra O_2^- . Đường này được cho là nguồn nội bào chính của O_2^- trong tổn thương tế bào gây nên do bạch cầu đa nhân trung tính. Nhiều chất trung gian trợ viêm, bao gồm elastase của bạch cầu và nhiều cytokin chuyển hoá xanthin dehydrogenase thành xanthin oxidase hoạt động. O_2^- trong tế bào tương tác với những phân tử chẳng hạn như NF- κ B và AP-1 và hoạt hoá một số đường truyền tín hiệu. O_2^- sau đó được chuyển hoá để sinh ra những gốc tự do độc, đặc biệt là *OH , nó tham gia vào tổn thương tế bào do viêm.

NADPH- oxidase của những thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào là một phức hợp enzym đa tiềm năng, nhờ nó những nồng độ cao của O_2 ngoài và trong tế bào được sinh ra và có những chức năng diệt khuẩn và độc tế bào. Oxidase này sử dụng NADH và NADPH như những cơ chất cho việc chuyển điện tử tới oxy phân tử. Một phức hợp enzym tương tự có trong những tế bào nội mô của huyết quản, ở đây nó sinh ra nồng độ thấp O_2 nhưng có ý nghĩa mặc dù thấp.

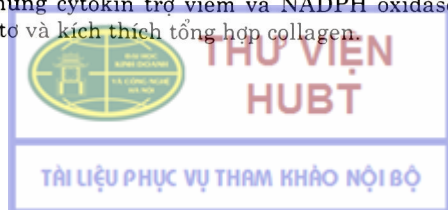
2.3.8.2. Oxid nitơ

Oxi nitơ ($NO^\bullet$) được tổng hợp bởi nitric oxide synthase (NOS), nó thúc đẩy việc oxy hoá của guanidino nitrogen của L-arginine khi có mặt oxy phân tử. Có ba đồng thể chính của enzym bậc lộ nitric oxide synthase của thần kinh (nNOS) và nội mô (eNOS) và một đồng thể cảm ứng (iNOS). Những cytokin viêm làm tăng bậc lộ thể cảm ứng của NOS, sinh ra $NO^\bullet$ trong và ngoài tế bào. Không phụ thuộc vào nguồn enzym, $NO^\bullet$ có vai trò khác nhau trong sinh lý học và sinh lý bệnh của hệ thống huyết quản bao gồm:

- $NO^\bullet$ được sinh ra bởi eNOS hoạt động như một yếu tố nối lỏng nguồn gốc nội mô (EDRF), nó có vai trò làm trung gian cho sự nối lỏng cơ trơn của mạch máu.
- $NO^\bullet$ trong những nồng độ sinh lý học, riêng nó hay trong cân bằng với O_2 có vai trò như một yếu tố thông tin nội bào.
- $NO^\bullet$ ngăn cản dính và kết dính tiểu cầu ở vị trí tổn thương mạch, làm giảm chiêu mộ bạch cầu và dọn sạch những gốc oxy.
- Việc sản xuất quá mức $NO^\bullet$, đặc biệt cùng với O_2 gây hậu quả sinh những phân tử độc tế bào cao.

2.3.9. Protein stress bảo vệ chống lại tổn thương viêm

Khi những tế bào rơi vào những trạng thái stress, nhiều tế bào bị tổn thương không hồi phục và chết và những tế bào khác bị tổn thương nặng. Tuy nhiên, một xử lý nhiệt nhẹ trước một tổn thương gây chết tạo ra sự dung nạp với một tổn thương sau đó. Hiện tượng này kết hợp với việc bậc lộ tăng của nhóm sốc nhiệt của những protein stress (HSPs). Những protein stress thuộc nhóm nhiều gen và được đặt tên theo kích thước phân tử, ví dụ Hsp27, Hsp70, Hsp90. Những phân tử này được điều hoà tăng bởi những stress khác nhau, bao gồm những stress oxy hoá/thiếu máu và viêm, và kết hợp với việc bảo vệ trong nhiễm khuẩn huyết và stress chuyển hoá. Sự hư hại của protein và những protein gấp nếp sai là những mẫu số chung phổ biến trong tổn thương và bệnh. Việc bảo vệ chống lại những stress không gây chết do tác động trung gian HSPs được cho là do chức năng "bảo mẫu" phân tử của chúng, nó làm tăng bậc lộ protein do kích thích việc gấp nếp của những protein mới sinh ra. Những chức năng quan trọng của những protein stress bao gồm sự ức chế những cytokin trợ viêm và NADPH oxidase, bảo vệ tế bào do trung gian của oxid nitơ và kích thích tổng hợp collagen.



2.3.10. Neurokinin

Nhóm neurokinin của những peptid bao gồm chất P (SP), neurokinin A (NKA) và neurokinin B (NKB). Những peptid này phân bố khắp hệ thống thần kinh trung ương và ngoại vi và là một liên kết giữa những hệ thống nội tiết, thần kinh và miễn dịch. Một phạm vi rộng của những quá trình sinh học kết hợp với những peptid này bao gồm thoát mạch của protein huyết tương và phù, giãn mạch, co và giãn cơ trơn, xuất tiết nước bọt, co thắt của đường hô hấp và truyền những phản ứng cảm nhận đau. Từ rất sớm vào năm 1876, Stricker đã ghi nhận sự kết hợp giữa thần kinh giao cảm và đau. Ngày nay, người ta đã biết rằng tổn thương những tận cùng thần kinh trong viêm gây tăng neurokinin, chính những neurokinin này gây ảnh hưởng đến việc sản xuất những chất trung gian của viêm, bao gồm histamin, oxid nitơ và những kinin. Những tác dụng của neurokinin là do trung gian của việc hoạt hoá ít nhất ba loại thụ thể NK1, NK2 và NK3. Chúng được phân bố trong các mô khắp cơ thể. Hệ thống kinin liên kết với viêm trong những hoàn cảnh sau:

- Sự hình thành của phù: SP, NKA, NKB gây hình thành phù do thúc đẩy việc giải phóng histamin và serotonin từ những dưỡng bào.
- Tổn thương do nhiệt: SP và NKA được sản xuất ra sau tổn thương do nhiệt và gây phù sớm.
- Viêm khớp: SP được phân bố rộng rãi trong những dây thần kinh trong các khớp và làm tăng tính thấm mạch máu. SP và NKA có thể điều hoà những hoạt động của những tế bào viêm và miễn dịch.
- Viêm đường hô hấp: SP và NKA vừa được chứng minh có vai trò trong co thắt phế quản, phù niêm mạc, dính và hoạt hoá bạch cầu và tăng tính thấm thành mạch.

2.4. Các chất trung gian của chất cơ bản ngoài tế bào

Sự tương tác của những tế bào với chất cơ bản ngoài tế bào điều hoà phản ứng mô trong viêm. Môi trường ngoài tế bào bao gồm chất cơ bản đại phân tử đặc hiệu với một mô đã biết. Những tế bào viêm thường trú tương tác với chất cơ bản này, đặc biệt trong tổn thương. Collagen, những sợi chun, những protein của màng đáy, những glycoprotein, những proteoglycan thuộc những đại phân tử cấu trúc tạo nên chất cơ bản ngoài tế bào. Những protein của chất cơ bản ngoài tế bào là những đại phân tử được chế tiết phục vụ cho việc liên kết tế bào với chất cơ bản ngoài tế bào hoặc làm gián đoạn những tương tác tế bào- chất cơ bản ngoài tế bào. Những cytokin và những yếu tố phát triển ảnh hưởng đến sự kết hợp giữa những tế bào, chất cơ bản ngoài tế bào và những protein của chất cơ bản ngoài tế bào. Những protein chất cơ bản của tế bào gồm:

- SPARC (những protein acid và giàu protein được chế tiết) là một glycoprotein đa chức năng, nó tổ chức những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào và điều hoà hoạt động của yếu tố phát triển. Nó ảnh hưởng đến sự tăng sinh, di chuyển và biệt hoá của tế bào và tác động như một protein chống dính, đặc biệt trên các tế bào nội mô.



- Tenascin C, X, và R là những phân tử chống dính bọc lộ trong quá trình phát triển, tổn thương mô và hàn gắn vết thương.

- Syndecan là những heparan sulfat proteoglycan tham gia vào chuỗi đông máu, truyền tín hiệu của yếu tố phát triển, dính của tế bào với chất cơ bản ngoài tế bào, và tạo u.

- Osteopontin là một glycoprotein phosphoryl hoá quan trọng trong khoáng hoá xương. Nó cũng (1) làm trung gian cho những tương tác tế bào- chất cơ bản, (2) hoạt động như một cytokin để hoạt hoá những đường truyền tín hiệu (đặc biệt trong những tế bào T), (3) là một chất hoá hướng động và hỗ trợ cho dính bạch cầu, và (4) có những tác động chống viêm qua việc điều hoà chức năng của đại thực bào.

2.5. Các tế bào viêm

Những bạch cầu là những thành phần tế bào chính của phản ứng viêm và bao gồm những bạch cầu đa nhân trung tính, những lympho bào T và B, những bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, bạch cầu ái toan, dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm. Mặc dù những chức năng đặc hiệu đã được xác định với mỗi typ tế bào này, chúng trùng lặp và thay đổi cùng với pha của viêm. Đồng thời, những tế bào của mô tại chỗ tương tác lẫn nhau và với những tế bào trong một phản ứng tiếp tục với viêm và nhiễm khuẩn.

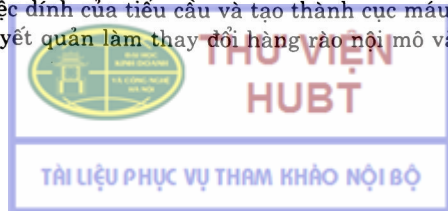
2.5.1. Các tế bào viêm và tế bào của mô thường trực tương tác trong viêm

2.5.1.1. Bạch cầu đa nhân trung tính

Những bạch cầu đa nhân trung tính là tế bào đầu ấn tiêu chuẩn của viêm cấp. Những tế bào này có bào tương có hạt với một nhân có hai đến bốn thùy. Những bạch cầu đa nhân trung tính được tăng trữ trong tuỷ xương, lưu thông trong máu và tụ tập nhanh chóng ở những vị trí tổn thương hay nhiễm khuẩn. Chúng được hoạt hoá để đáp ứng với những kích thích thực bào, những cytokin, những chất trung gian hoá hướng động, hoặc những phức hợp kháng nguyên kháng thể, chúng gắn với những thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào. Một cách đặc hiệu, những thụ thể của bạch cầu đa nhân trung tính phản ứng với đoạn Fc của IgG và những phân tử IgM, những thành phần của hệ thống bổ thể C5a, C3b và iC3b; những chất chuyển hoá của acid arachidonic (ví dụ, LTB₄), những yếu tố hoá hướng động (ví dụ, FMLP, IL8) và những cytokin (ví dụ, TNF- α). Trong các mô, những bạch cầu đa nhân trung tính thực bào những vi khuẩn xâm nhập và mô đã chết. Một khi chúng đã được chiêu mộ vào mô, chúng không trở lại dòng tuần hoàn.

2.5.1.2. Tế bào nội mô

Tế bào nội mô là những tế bào dệt tạo thành lớp phủ một lớp các lòng huyết quản. Chúng duy trì sự thông suốt và dòng chảy của máu qua việc sản xuất những tác nhân chống tiểu cầu và chống huyết khối và điều hoà trương lực huyết quản qua việc sản xuất những yếu tố giãn mạch và co mạch. Một lớp phủ tế bào nội mô nguyên vẹn ức chế việc dính của tiểu cầu và tạo thành cục máu đông, trong khi tổn thương của thành huyết quản làm thay đổi hàng rào nội mô và phơi nhiễm với tín



hiệu hỗ trợ đông máu tại chỗ. Tế bào nội mô huyết quản có khả năng kích thích hoặc ức chế việc tưới máu mô và sự xâm nhập của tế bào viêm do nhiều cơ chế, vì vậy điều hoà chức năng mô và sự phát triển của phản ứng viêm.

Bất kỳ một tế bào viêm nào lưu thông qua hệ thống huyết quản phải vượt qua nội mô của mạch để đi ra ngoài huyết quản vào mô. Những tế bào nội mô hoạt động như những người gác cửa trong việc chiêu mộ những tế bào viêm, trình diện những phân tử dính để neo giữ những bạch cầu đang trôi theo dòng chảy. Chúng hoạt hoá bạch cầu bằng những tương tác dính này, cũng như bằng việc sinh ra những cytokin và bằng việc trình diện những phân tử lớp I và II của phức hợp hoà hợp mô chính (MHC). Những tế bào nội mô phản ứng nhanh với những tác nhân gây viêm, chẳng hạn như bradykinin và histamin, endotoxin và cytokin. Những chất này làm thay đổi việc bộc lộ những phân tử dính cần thiết cho việc chiêu mộ những bạch cầu và việc sản xuất những chất trung gian mạch hoạt và viêm quan trọng. Những chất trung gian này gồm:

- Oxid nitơ ($\text{NO}^\bullet$): Ban đầu được xác định là một yếu tố làm giãn tế bào nội mô (EDRF), $\text{NO}^\bullet$ là một yếu tố giãn mạch trọng lượng phân tử thấp, nó ức chế kết dính tiểu cầu, điều hoà trương lực mạch bằng kích thích giãn cơ trơn và tương tác với những gốc oxy để gây tổn thương tế bào.
- Các endothelin: những endothelin-1, 2 và 3 là những peptid trọng lượng phân tử thấp được sản xuất bởi tế bào nội mô. Chúng là yếu tố co mạch mạnh và là tác nhân làm áp lực của máu tăng lên, chúng gây co mạch kéo dài ở cơ trơn của mạch.
- Các yếu tố co thắt có nguồn gốc từ acid arachidonic: những gốc oxy được sinh ra do hoạt động của cyclooxygenase của cyclooxygenase và prostanoide chẳng hạn như TXA_2 và PGH_2 gây co cơ trơn.
- Các cytokin: IL-1, IL-6, TNF- α và những cytokin viêm khác được sinh ra do những tế bào nội mô đã hoạt hoá.
- Các yếu tố chống đông: những phân tử giống heparin và thrombomodulin làm mất hoạt hoá của dòng thác đông máu.
- Các yếu tố tiêu sợi huyết: yếu tố hoạt hoá plasminogen typ mô (t-PA) thúc đẩy hoạt động tiêu sợi huyết.
- Các tác nhân gây huyết khối: Yếu tố von Willebrand tạo thuận lợi cho việc dính của những tiểu cầu và yếu tố mô hoạt hoá chuỗi đông máu nội sinh.

2.5.1.3. Bạch cầu đơn nhân/dại thực bào

Bạch cầu đơn nhân lưu thông có một nhân hình thùy hay hình thận. Chúng có nguồn gốc từ tủy xương và có thể đi ra khỏi dòng tuần hoàn để di chuyển vào mô và trở thành đại thực bào thường trực. Khi phản ứng với những chất trung gian do viêm, chúng tụ tập ở những vị trí của viêm cấp. Những đại thực bào là những thực bào, chúng bắt giữ và xử lý vi khuẩn và trình diện những kháng nguyên đã gắn với phức hợp hoà hợp mô chính lớp II (MHC) với những lympho bào. Những đại thực bào cũng có thể biệt hoá thành những tế bào có tua, những tế bào này là những tế

bào trình diện kháng nguyên hiệu quả cao. Những bạch cầu đơn nhân/đại thực bào là nguồn của những chất trung gian mạch hoạt, bao gồm những sản phẩm của chuyển hoá acid arachidonic (những prostaglandin, leucotrien), PAF và những cytokin của viêm. Những đại thực bào đặc biệt quan trọng trong duy trì tình trạng viêm mạn tính.

2.5.1.4. Dưỡng bào và bạch cầu ưa base

Các dưỡng bào và bạch cầu ưa base là những tế bào có hạt có chứa thụ thể IgE trên bề mặt tế bào của chúng. Chúng là nguồn tế bào bổ sung thêm của những chất trung gian mạch hoạt, đặc biệt trong đáp ứng với những dị nguyên. Những dưỡng bào nằm trong mô liên kết của cơ thể và đặc biệt có nhiều trong những bề mặt niêm mạc của phổi và đường tiêu hoá, trung bì của da và vi tuần hoàn. Những bạch cầu ưa base có với những số lượng ít trong tuần hoàn và có thể di chuyển vào mô.

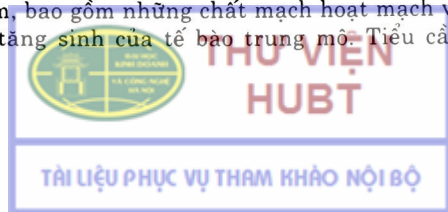
Khi những dưỡng bào hoặc bạch cầu ưa base đã bị miễn cảm bởi IgE bị kích thích bởi kháng nguyên, những chất trung gian của viêm chứa trong những hạt đặc của bào tương của chúng được chế tiết vào mô ngoài tế bào. Sự mất hạt của chúng cũng có thể gây nên do những tác nhân vật lý, chẳng hạn như lạnh hay chấn thương và những protein cation có nguồn gốc từ những tiểu cầu và những hạt lysosom của bạch cầu đa nhân trung tính. Những hạt này chứa mucopolysaccharid acid (bao gồm heparin), serine protease và những chất trung gian hoá học với bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu ái toan, và histamin. Histamin là một chất trung gian đầu tiên gây tăng tính thấm thành mạch sớm, nó tác động trên mạch máu do gắn với những thụ thể H1 đặc hiệu trên thành huyết quản, bao gồm cơ của tế bào nội mô, tạo thành lỗ hổng và phù, một tác động có thể bị ức chế về dược lý học bằng những chất kháng thụ thể H1. Sự kích thích của những dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm cũng dẫn đến sự giải phóng của những sản phẩm của chuyển hoá của acid arachidonic, bao gồm LTC₄, LTD₄ và LTE₄, và những cytokin, chẳng hạn như TNF- α và IL-4. Những sản phẩm của dưỡng bào có vai trò quan trọng trong điều hoà tính thấm thành mạch và trương lực cơ trơn của huyết quản, đặc biệt trong nhiều thể của những phản ứng quá mẫn dị ứng.

2.5.1.5. Bạch cầu ái toan

Bạch cầu ái toan lưu thông trong máu và được chiêu mộ đến theo cách tương tự như với bạch cầu đa nhân trung tính. Chúng là những phản ứng do tác động trung gian của IgE đặc trưng, chẳng hạn như trong quá miễn cảm và những phản ứng dị ứng và hen. Những bạch cầu ái toan chứa những leucotrien và PAF, cũng như phosphatase acid và peroxidase. Chúng bộc lộ những thụ thể của IgA và chứa những hạt lớn với protein kiềm tính cao của bạch cầu ái toan, cả hai đều tham gia vào phản ứng chống ký sinh trùng.

2.5.1.6. Tiểu cầu

Các tiểu cầu có vai trò đầu tiên trong cầm máu và trong sự khởi đầu và điều hoà việc hình thành cục máu đông. Chúng là những nguồn của những chất trung gian gây viêm, bao gồm những chất mạch hoạt mạch và những yếu tố phát triển điều hoà sự tăng sinh của tế bào trung mô. Tiểu cầu có kích thước nhỏ



(đường kính 2µm), không có nhân và có chứa ba loại thể vùi khác biệt: (1) những hạt đặc, giàu serotonin, histamin, calci và adenosine diphosphat (ADP); (2) những hạt α, chứa fibrinogen, những protein đông, những yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) và những peptid và protein khác; và (3) lysosom, chúng tàng trữ hydrolase acid.

Sự dính, kết dính và mất hạt của tiểu cầu xảy ra khi chúng tiếp xúc với collagen dạng tơ (sau tổn thương huyết quản làm bộc lộ những protein của chất cơ bản của mô kẽ) hoặc thrombin sau hoạt hoá hệ thống đông máu. Sự mất hạt của tiểu cầu kết hợp với việc giải phóng serotonin (5-hydroxytryptamine), chất này làm tăng trực tiếp tính thấm mạch máu, giống như histamin. Đồng thời chất chuyển hoá của acid arachidonic TXA₂, được sản xuất bởi những tiểu cầu, giữ vai trò chìa khoá trong lần sóng thứ hai của kết dính tiểu cầu và gây co của cơ trơn. Khi bị hoạt hoá, những tiểu cầu, cũng như những thực bào, chế tiết những protein cation làm trung hoà những tích điện âm trên nội mô và kích thích tăng tính thấm thành mạch.

2.5.2. Các đường trong tế bào kết hợp với hoạt hoá tế bào viêm

Một quá trình nhờ đó những kích thích khác nhau dẫn đến những phản ứng chức năng của những tế bào viêm (ví dụ, mất hạt hoặc kết dính) được gọi là ghép cặp phản ứng kích thích. Những kích thích có thể bao gồm những sản phẩm của vi khuẩn và nhiều chất trung gian viêm nguồn gốc huyết tương hoặc tế bào được mô tả trong bài này. Mặc dù những đường kích thích nội bào là phức tạp và thay đổi theo typ tế bào và kích thích một số đường trong tế bào kết hợp với sự hoạt hoá của thụ thể TNF (TNFR) và JAK-STAT.

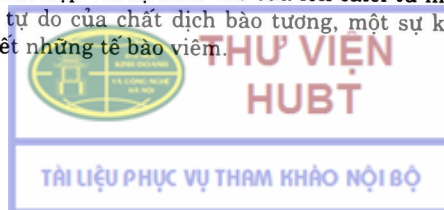
2.5.2.1. Đường protein G

Nhiều chemokin, hormon và yếu tố dẫn truyền thần kinh, cũng như những chất trung gian hoá học của viêm khác, sử dụng những protein của nhóm gắn guanine nucleotide (những protein G) của những truyền tín hiệu. Có bốn thành phần lớn của nhóm, chúng thay đổi theo những liên kết nội bào của chúng, nhưng những quan niệm phổ biến bao gồm:

- Gắn thụ thể- phổi tử: việc gắn của một yếu tố kích thích với một thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào gây hậu quả hình thành một phức hợp phổi tử- thụ thể. Khi có gắn của một yếu tố kích thích với một thụ thể, một sự trao đổi của GDP thành GTP hoạt hoá một protein G, nó phân tách thành những tiểu thành phần. Những tiểu thành phần này hoạt hoá phospholipase C và phosphatidy-nositol-3-kinase (PI-3-kinase).

- Chuyển hoá của phospholipid của những màng tế bào: phospholipase C thủy phân một phosphoinositide trong màng chất nguyên sinh (phosphatidylinositol biphosphat (PIP₂), vì vậy tạo thành hai chất chuyển mạnh, diacyl glycerol và inositoltriphosphat (IP₃).

- Calci tự do của chất dịch bào tương tăng: IP₃ gây giải phóng calci trong tế bào được tàng trữ. Kết hợp với sự tràn vào của ion calci từ môi trường ngoài tế bào, IP₃ làm tăng calci tự do của chất dịch bào tương, một sự kiện quan trọng cho sự hoạt hoá của hầu hết những tế bào viêm.



- Phosphoryl hoá và khử phosphoryl của protein: những tyrosine kinase đặc hiệu gắn phức hợp phối tử-thụ thể và khởi đầu một loạt phosphoryl hoá protein.

- Sự hoạt hoá của protein kinase C: Protein kinase C và những protein kinase khác hoạt hoá nhiều đường tín hiệu trong tế bào, bao gồm việc phiên mã gen.

2.5.2.2. Đường TNF

TNF là quan trọng trong sự phát triển của viêm. Nó cũng gây chết tế bào theo chương trình của tế bào u và điều hoà những chức năng miễn dịch. TNF và những protein liên quan tương tác với hai thụ thể bề mặt tế bào, gây hậu quả tạo thành một phức hợp truyền tín hiệu nhiều protein. Phức hợp này có thể kích thích (1) những enzym liên quan với chết tế bào theo chương trình, được gọi là những caspase, (2) những yếu tố ức chế chết tế bào theo chương trình, hoặc (3) hoạt hoá một yếu tố phiên mã của nhân gọi là NF- κ B, nó điều hoà sự phiên mã gen. NF- κ B được điều hoà bởi sự kết hợp của nó hoặc sự tách ra với IkB, một thành phần ức chế ngăn cản sự chuyển vị trí của NF- κ B vào nhân tế bào. Đường sau cùng này là quan trọng trong điều hoà những sự kiện do trung gian của TNF trong viêm.

2.5.2.3. Đường JAK-STAT

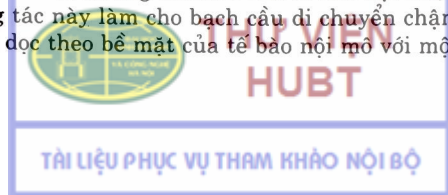
Đường này cung cấp đường truyền tín hiệu trực tiếp từ những polypeptid ngoài tế bào (ví dụ, những yếu tố phát triển) hoặc những cytokin (ví dụ, những interferon hoặc interleukin) qua những thụ thể tế bào tới phối tử sinh ra những phức hợp phiên mã bao gồm JAK-STAT (yếu tố truyền tín hiệu Janus-kinase và yếu tố hoạt hoá những protein phiên mã). Những protein STAT chuyển vị trí vào nhân tế bào, ở đây chúng tương tác với những yếu tố thúc đẩy gen. Kết quả của những cơ chế truyền tín hiệu này là gây cảm ứng hoặc kích thích những phản ứng chức năng đặc hiệu, bao gồm thực bào, mất hạt, kết dính tế bào và tiểu cầu, sản xuất những chất oxi hoá, bộc lộ phân tử dính, sản xuất cytokin, và phiên mã gen. Việc hiểu biết về sự kích thích tế bào viêm cung cấp cơ sở cho những chiến lược mới cho việc điều chỉnh việc điều trị viêm ở người.

2.5.2.4. Chiều mộ bạch cầu trong viêm cấp

Một trong những đặc điểm chính của viêm là sự tụ tập bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính trong những mô bị tổn thương. Những bạch cầu dính vào nội mô của huyết quản, trở nên bị hoạt hoá. Sau đó, chúng dẹt lại và di chuyển từ trong mạch máu, qua lớp tế bào nội mô và vào trong mô xung quanh. Trong mô ngoài hạch, những bạch cầu đa nhân trung tính nuốt những vật lạ, những vi khuẩn và mô chết.

2.5.3. Sự dính bạch cầu vào nội mô

Sự dính bạch cầu vào nội mô do sự tương tác của những phân tử dính hỗ trợ. Sự chiều mộ bạch cầu trong những tiểu tĩnh mạch hậu mao mạch liên quan đến hiện tượng dính, nó đến sau một dòng thác các sự kiện được khởi đầu bởi sự tương tác của những bạch cầu với những selectin của tế bào nội mô, một sự kiện được gọi là "cột lại". Sự tương tác này làm cho bạch cầu di chuyển chậm trong dòng máu, vì vậy chúng vận động dọc theo bề mặt của tế bào nội mô với một vận động thích hợp



được gọi là dính. Những bạch cầu đa nhân trung tính trở nên hoạt hoá ngay cạnh nội mô và sự có mặt của những chất trung gian hoá học của viêm và tạo nên một sự dính chắc với tế bào nội mô, làm cho chúng dừng lại. Sau đó là sự xuất ngoại của bạch cầu từ khoang mạch và di chuyển qua những mô ngoài mạch tới vị trí tổn thương. Những sự kiện liên quan đến sự chiêu mộ của bạch cầu được điều hoà bởi (1) sự bộc lộ của những phân tử dính trên những bề mặt tế bào nội mô của huyết quản, nó dính với những phân tử tác động tương hỗ trên những bề mặt của những bạch cầu đang lưu thông; (2) những yếu tố hoá hướng động, chúng thu hút bạch cầu theo một thang hoá học tối vị trí tổn thương; và (3) những chất trung gian của viêm, chúng kích thích những tế bào của mô tại chỗ, bao gồm cả những tế bào nội mô huyết quản.

2.5.3.1. Phân tử dính

Bốn nhóm phân tử của những phân tử dính tham gia vào chiêu mộ bạch cầu.

Selectin

Những phân tử dính trong nhóm selectin bao gồm P-selectin, E-selectin và L-selectin. Những phân tử này bộc lộ trên bề mặt của những tiểu cầu, những tế bào nội mô và những bạch cầu. Những selectin có cùng một cấu trúc phân tử tương tự, nó có một vùng gắn lectin ngoài tế bào. Vùng này gắn với oligosaccharid đã sialyl hoá, đặc biệt là phần sialyl- Lewis X trên addressin.

P-selectin (CD62P, GMP-140, PADGEM) được tạo thành từ trước và tàng trữ trong những thể Weibel-Palade của những tế bào nội mô và những hạt α của những tiểu cầu. Khi bị kích thích bởi histamin, thrombin hoặc những cytokin viêm đặc hiệu, P-selectin nhanh chóng được vận chuyển lên bề mặt tế bào, ở đây nó gắn với sialyl-Lewis X trên những bề mặt bạch cầu. P-selectin được tạo thành từ trước có thể nhanh chóng được giải phóng lên bề mặt tế bào, cho phép sự tương tác dính nhanh chóng giữa những tế bào nội mô và bạch cầu.

E-selectin (CD62E, ELAM-1) bình thường không bộc lộ trên tế bào nội mô, chỉ bộc lộ do những chất trung gian viêm, chẳng hạn như những cytokin và lipopolysaccharid (LPS) của vi khuẩn. E-selectin kích thích dính của những bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân và một số lympho bào.

L-selectin (CD62L, LAM-1, Leu 8) được bộc lộ trên nhiều typ bạch cầu và lần đầu tiên được xác định như một "thụ thể về nhà". Nó giúp cho việc dính của những lympho bào với những tiểu tĩnh mạch nội mô cao trong mô lympho, vì vậy điều hoà sự di chuyển của nó qua mô này.

Addressin

Những addressin của mạch máu là những glycoprotein giống mucin, chẳng hạn như GlyCAM-1, PSGL-1, ESL-1 và CD34. Những phân tử này có những vùng carbohydrat, một phần sialyl- Lewis X, nó gắn với vùng lectin của selectin. Những addressin bộc lộ trên bề mặt của những bạch cầu và nội mô của mô đặc hiệu và điều hoà sự hạn chế ở một vùng của những tiểu quần thể bạch cầu. Chúng cũng tham gia vào việc hoạt hoá những lympho bào.

Integrin

Những chemokine, những chất trung gian lipid và những phân tử trợ viêm hoạt động một nhóm thứ hai của những phân tử dính, những integrin. Những integrin bao gồm những chuỗi α và β xuyên màng được sắp xếp như những dị dimer. Những phân tử trong nhóm này tham gia vào những tương tác tế bào- tế bào cũng như sự liên kết của tế bào- chất cơ bản ngoài tế bào. Những integrin $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 7$ tham gia vào việc chiêu mộ bạch cầu. VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) trên những bạch cầu và những lympho bào gắn với VCAM-1 trên những tế bào nội mô. Những integrin $\beta 2$ (CD48) tạo thành những phân tử kết hợp với integrin α : $\alpha 1 \beta 2$ (cũng gọi là CD11a/CD18 hoặc LFA-1) và $\alpha m \beta 2$ (cũng gọi là CD11b/CD18 hoặc Mac-1) gắn với ICAM-1 và ICAM-2.

Globulin miễn dịch

Những phân tử dính của siêu nhóm globulin miễn dịch bao gồm ICAM-1, ICAM-2 và VCAM-1, tất cả chúng tương tác với những integrin trên những bạch cầu để kích thích việc chiêu mộ tế bào. Chúng bộc lộ trên bề mặt của những tế bào nội mô và một số bạch cầu đã bị kích thích bởi cytokine, cũng như một số tế bào biểu mô, chẳng hạn như những tế bào phế nang của phổi.

2.5.3.2. Sự chiêu mộ bạch cầu

Việc giữ lại và lăn do tác động của những selectin, và dính, gây nên do integrin, là những điều kiện phải có trước cho việc chiêu mộ những bạch cầu từ máu vào các mô và những phản ứng viêm sau đó. Với một tế bào đang lăn để dính, nhiều tình trạng có thể đạt được. Trước hết phải có sự giảm tốc độ lăn do một tăng đậm độ của những selectin. Việc tăng sớm trong khi bạch cầu đang lăn phụ thuộc vào P-selectin, trong khi E-selectin gây nên do cytokine khởi đầu một dính sớm. Những thành phần của nhóm Integrin hoạt động bằng cách hợp tác với những selectin để tạo thuận lợi cho việc lăn và dính sớm của những bạch cầu, nó là quan trọng cho việc di cư sau này. Những integrin của bạch cầu gắn với siêu nhóm Ig của những phối tử bộc lộ trên nội mô mạch máu. Những tương tác này sau đó làm chậm sự di chuyển của bạch cầu, làm tăng chiều dài tiếp xúc của mỗi bạch cầu với nội mô. Việc dính vào nhau của những phân tử dính cũng hoạt động những đường truyền tín hiệu nội bào bằng việc sinh ra những tín hiệu xuyên màng. Do đó, những bạch cầu và những tế bào nội mô tiếp tục được hoạt động, với điều hòa tăng của việc gắn L-selectin và integrin. Hậu quả rõ rệt là một dính chắc.

Việc chiêu mộ của những phân nhóm đặc hiệu của bạch cầu tới những vùng viêm có thể là hậu quả của những khuôn mẫu duy nhất hoặc mật độ tương đối của những phân tử dính trên bề mặt tế bào. Trong trường hợp của những phân nhóm bạch cầu, mỗi typ tế bào có thể bộc lộ những phân tử dính đặc hiệu. Những cytokine và những chemokine đặc hiệu với quá trình viêm gây nên sự bộc lộ những phân tử dính trên nội mô huyết quản và những thay đổi trong ái lực của những phân tử dính này với phối tử của chúng. Ví dụ trong viêm do dị ứng hoặc hen, sự cảm ứng cytokine của VCAM-1 trên những tế bào nội mô làm tăng sự chiêu mộ của những bạch cầu toàn mang VLA-4 hơn là với những bạch cầu đa nhân trung tính không bộc lộ VLA-4.



Sự chiêu mộ của bạch cầu trong một số mô có thể không theo khuôn mẫu vừa mô tả. Ví dụ, ở trong gan những bạch cầu có thể không cần lặn trong những mao mạch nan hoa (hình sin) trước khi dính vào nội mô. Sự dính của bạch cầu vào những tiểu động mạch và những mao mạch có thể có những yêu cầu khác phản ánh những lực huyết động khác nhau trong những huyết quản này.

2.5.4. Phân tử hoá ứng động

Phân tử hoá ứng động hướng bạch cầu đa nhân trung tính tới vị trí tổn thương. Những bạch cầu phải được đặt vào một vị trí chính xác ở vùng tổn thương viêm để thực hiện những chức năng sinh học của chúng. Với những phân nhóm đặc hiệu của những bạch cầu, để có mặt ở vị trí tổn thương một cách kịp thời, chúng phải nhận nhiều định hướng đặc hiệu. Những tế bào này được hướng dẫn qua những khoang mạch và ngoài mạch bởi một tương tác phức tạp của những chất hấp dẫn và những phân tử dính. Hoá hướng động là một quá trình di chuyển tế bào theo định hướng, nó là một hoạt động và đòi hỏi năng lượng. Những bạch cầu được chiêu mộ từ máu bởi những chất hấp dẫn hoá học được giải phóng bởi những tế bào nội mô di chuyển tiếp khỏi tế bào nội mô đi về phía mô đích. Chúng di chuyển theo một thang chức năng của một chất hấp dẫn hoá học để phản ứng với một thang chất hấp dẫn hoá học thứ hai ở xa hơn. Những bạch cầu đa nhân trung tính phải tổng hợp những tín hiệu khác nhau để đi đến một vị trí chính xác và thời gian chính xác để thực hiện những nhiệm vụ được đặt ra của chúng. Những yếu tố hoá hướng động quan trọng nhất với những bạch cầu đa nhân trung tính là C5a, những sản phẩm của vi khuẩn và ty thể (đặc biệt là N-formyl peptid trọng lượng phân tử thấp chẳng hạn như FMLP), những sản phẩm của chuyển hoá của acid arachidonic (đặc biệt là LTB₄), những sản phẩm của sự phân giải chất cơ bản ngoài tế bào và những chemokin. Những chemokin là một trong những cơ chế quan trọng nhất của sự chiêu mộ bạch cầu bởi vì chúng sinh ra một thang hoá hướng động do việc gắn với những proteoglycan của chất cơ bản ngoài tế bào. Do đó, những nồng độ cao của những chemokin tồn tại ở những vị trí tổn thương mô. Sau đó, những thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của những bạch cầu đang di chuyển gắn với những chemokin đã liên kết với chất cơ bản, một quá trình dẫn tới sự di chuyển tế bào theo thang hoá hướng động tới vị trí tổn thương.

Những yếu tố hoá hướng động với những typ tế bào khác nhau, bao gồm những lympho bào, những bạch cầu ưa kiềm và những bạch cầu ái toan cũng được sản xuất ở những vị trí tổn thương mô và có thể được chế tiết bởi những tế bào nội mô đã hoạt hoá, những tế bào nhu mô của mô, hoặc những tế bào viêm khác. Chúng bao gồm PAF, yếu tố phát triển chuyển dạng β (TGF- β), những protein cation của bạch cầu đa nhân trung tính và những lymphokin. Một hỗn hợp những chemokin có mặt trong một mô được quyết định phần lớn bởi typ bạch cầu được thu hút tới vị trí tổn thương. Những tế bào đang đi tới nơi dự định của chúng phải có khả năng dừng lại ở mô đích. Sự hướng dẫn tiếp xúc, dính được điều hoà hoặc những tín hiệu ức chế có thể quyết định sự dừng lại cuối cùng của những tế bào đặc hiệu ở những vị trí mô đặc hiệu.

2.5.5. Bạch cầu xuyên mạch

2.5.5.1. Sự xuyên mạch của bạch cầu

Những bạch cầu dính vào nội mô của huyết quản di cư bằng việc đi qua khoảng giữa các tế bào nội mô tiếp giáp với nhau, một quá trình được gọi là sự xuyên mạch của bạch cầu cạnh tế bào. Khi hoạt động để phản ứng với những thang chemokin, những bạch cầu đa nhân trung tính trải dài những chân giả và lựa để đi vào dần dần giữa những tế bào và đi ra ngoài khoang mạch. Những tế bào nội mô nối với nhau bởi những chỗ tiếp giáp kết nối chặt và những chỗ tiếp giáp bám vào nhau. Cả hai vùng tiếp giáp tách ra dưới ảnh hưởng của những chất trung gian của viêm, những tín hiệu nội bào được sinh ra do sự gài vào nhau của phân tử dính và những tín hiệu từ những bạch cầu đa nhân trung tính dính. Những bạch cầu đa nhân trung tính huy động elastase tới những màng chân giả của chúng gây nên co tế bào nội mô ở phần trước của bạch cầu đa nhân trung tính. Những tế bào này cũng gây nên tăng calci nội bào của tế bào nội mô, với calci chúng phản ứng bởi phần đang được kéo theo.

Những bạch cầu đa nhân trung tính cũng di chuyển qua những tế bào nội mô bằng sự xuyên mạch của bạch cầu qua tế bào. Những bạch cầu đa nhân cũng đi qua bào tương của tế bào nội mô, len qua những lỗ tròn nhỏ hơn là gây co tế bào nội mô. Trong một số mô, chẳng hạn như niêm mạc dạ dày ruột và các tuyến chế tiết, chúng chứa những vi huyết quản có cửa sổ, những bạch cầu đa nhân có thể đi qua những vùng mỏng của nội mô được gọi là những cửa sổ, không gây tổn thương nội mô. Trong những vi huyết quản không có cửa sổ, những bạch cầu đa nhân có thể đi qua nội mô sử dụng những hốc nhỏ hoặc những túi ẩm tượng nhỏ, nó tạo thành những đường đi qua có màng bao bọc nhỏ qua tế bào (hình 4).

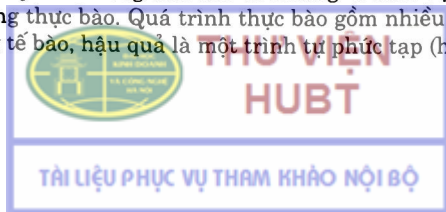
2.5.5.2. Sự tương tác của mô

Sự tích lũy chọn lọc của những phân nhóm bạch cầu ở những vị trí viêm phụ thuộc trước hết trên những tín hiệu ở giao diện (bề mặt chung) máu-tế bào nội mô. Sự chọn lọc cũng xảy ra trong chính mô đệm. Sau khi vượt qua những tế bào nội mô, những bạch cầu đi vào vi môi trường của mô đệm trong đó chúng phải tương tác với những tế bào và chất cơ bản ngoài tế bào, dính và trở thành đứng một chỗ. Những tín hiệu tại chỗ bao gồm những chemokin, cytokin, những yếu tố phát triển, chúng có ảnh hưởng đến những bạch cầu để bám chắc vào mô và trở nên bị hoạt hoá tiếp.

2.6. Chức năng của bạch cầu trong viêm cấp

2.6.1. Thực bào (hình 5)

Có nhiều tế bào viêm, bao gồm bạch cầu đơn nhân, đại thực bào của mô, những tế bào có tua và bạch cầu đa nhân trung tính, nhận biết, vùi vào bên trong và tiêu hoá dị vật, những vi sinh vật hoặc những mảnh vụn tế bào, một quá trình được gọi là thực bào. Thuật ngữ này đã được sử dụng hơn một thế kỷ trước bởi Elie Metchnikoff và ngày nay được định nghĩa như việc tiêu hoá bởi những tế bào nhân chuẩn của những tiểu phần không hoà tan và những vi sinh vật. Những tế bào thực hiện được gọi là những thực bào. Quá trình thực bào gồm nhiều sự kiện qua màng và truyền tín hiệu trong tế bào, hậu quả là một trình tự phức tạp (hình 4).



1. Nhận biết: thực tượng được khởi đầu bằng sự nhận biết bởi những tiểu phần bởi thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của thực bào. Thực tượng của hầu hết những tác nhân sinh học bị kích thích bằng sự bọc chúng (opsonin hoá) với những thành phần của huyết tương (những opsonin), đặc biệt là những globulin miễn dịch hoặc đoạn C3b của bổ thể. Những thực bào có những thụ thể opsonin đặc hiệu, bao gồm những thụ thể với globulin miễn dịch Fc γ và những thành phần của bổ thể. Tuy nhiên, nhiều tác nhân gây bệnh đã phát triển những cơ chế để tránh khỏi bị thực tượng bởi thực bào. Những vỏ polysaccharid, protein A, protein M hoặc peptidoglycan xung quanh vi khuẩn có thể ngăn cản sự lắng đọng của bổ thể hoặc sự nhận biết kháng nguyên và gắn thụ thể.

2. Truyền tín hiệu: việc tụ tập bổ thể trên bề mặt vi khuẩn gây hậu quả là tụ tập những thụ thể Fc γ trên màng thực bào. Sự phosphoryl hoá sau đó của những yếu tố thúc đẩy hoạt hoá dựa vào tyrosin của thụ thể miễn dịch (ITAMs) nằm trong bào tương của tế bào hoặc tiểu thành phần γ của thụ thể, kích thích hoạt động của đường truyền tín hiệu trong tế bào. Tyrosin kinase kết hợp với thụ thể Fc γ là cần thiết cho việc truyền tín hiệu trong thực tượng.

3. Sát nhập vào trong: trong trường hợp của thụ thể Fc γ hoặc CR3, sự tụ tập của actin xảy ra ngay dưới vật đích của thực bào. Những tơ actin được trùng hợp đẩy màng bào tương về phía trước gây hậu quả tạo thành một hố thực tượng và nhấn chìm vật lạ. Quá trình này liên quan đến việc sửa đổi lại màng bào tương để làm tăng diện tích bề mặt và cho phép màng bào tương tạo thành những chân giả vây quanh vật lạ. Việc "đóng khoá kéo" (phéc mơ tuya) xung quanh một tiểu phần đã opsonin hoá bao quanh vật lạ trong một hố bào tương được gọi là thể thực bào.

4. Tiêu hoá: thể thực bào chứa tiểu phần lạ hoặc vi khuẩn hợp nhất với những hạt lysosom của bào tương để tạo thành một thể thực bào lysosom. Những enzym của lysosom được giải phóng vào trong thể thực bào này. Những enzym thủy phân này được hoạt hoá bởi pH acid trong thể thực bào lysosom, sau đó chúng phân huỷ vật liệu được thực bào. Một số vi sinh vật phát triển dần và tự nhiên những cơ chế để ngăn cản quá trình mất hạt nhỏ của những hạt lysosom hoặc ức chế những enzym của bạch cầu đa nhân trung tính, vì vậy tránh khỏi bị giết bởi bạch cầu đa nhân trung tính.

2.6.2. Các enzym của bạch cầu đa nhân trung tính

Các enzym của bạch cầu đa nhân trung tính cần cho sự chống lại vi khuẩn và dọn sạch vết thương. Mặc dù những bạch cầu đa nhân trung tính là quan trọng trong việc phân giải những vi khuẩn và những mảnh vụn tế bào, chúng cũng góp phần vào tổn thương mô. Những chất trung gian viêm nguồn gốc tế bào và huyết tương, cũng như nội độc tố của những vi khuẩn hoạt hoá những bạch cầu đa nhân trung tính. Hậu quả rõ rệt là việc chiêu mộ những tế bào viêm này tới vị trí tổn thương, ở đây chúng giải phóng những chất chứa trong các hạt của chúng. Quá trình này có hậu quả hai mặt. Một mặt việc dọn sạch mô bị tổn thương bằng việc phá vỡ bằng thủy phân mô là có lợi. Mặt khác, tổn thương mô gây nên do tổn thương của những tế bào nội mô và biểu mô và việc phân huỷ mô liên kết tiếp diễn.



2.6.2.1. Các hạt của bạch cầu đa nhân trung tính

Việc trang bị những enzym cần thiết cho việc phân giải những vi khuẩn và mô được sinh ra và chứa trong những hạt riêng biệt của bào tương của bạch cầu đa nhân. Những hạt thứ nhất, thứ hai và thứ ba này khác nhau về hình thái học và sinh hoá học, mỗi hạt có một phổ enzym duy nhất.

- Hạt thứ nhất (những hạt ưa azur): những thành phần của những hạt này có hoạt tính chống vi khuẩn và hoạt tính của proteinase và có thể hoạt hoá một cách trực tiếp những tế bào viêm khác. Những hydrolase acid mạnh và những serine protease trung tính tiêu hoá nhiều loại đại phân tử. Lysozym và PLA2 là những enzym chống vi khuẩn. Chúng phân giải những vách tế bào vi khuẩn và những màng sinh học và quan trọng trong giết vi khuẩn. Myeloperoxidase, nó là chìa khoá với chuyển hoá của peroxid hydro, dẫn đến việc sinh ra những gốc oxy độc.

- Hạt thứ hai (những hạt đặc hiệu): những cấu trúc này chứa PLA2 và lysozym. Thêm vào đó những chất chứa gồm protein cation, lactoferrin, protein gắn vitamin B₁₂ và một metalloproteinase của chất cơ bản (collagenase) đặc hiệu với collagen typ IV. Cùng có trong những hạt này là những protein khởi động việc giết những tế bào đặc hiệu.

- Hạt thứ ba (những hạt tâng trữ nhỏ, những hạt C): Những hạt này chứa những proteinase Cathepsin, gelatinase và yếu tố hoạt hoá plasminogen typ urokinase (u-PA). Những hạt thứ ba này được giải phóng ở phần phía trước dẫn đường của bạch cầu đa nhân trong hoá hướng động và là nguồn của những enzym thúc đẩy sự di chuyển của các tế bào qua màng đáy và các mô. Những hạt tương tự có trong những bạch cầu đơn nhân và những đại thực bào.

2.6.2.2. Proteinase

Những enzym thuỷ phân protein (proteinase) được tích trữ trong những hạt bào tương và những túi chế tiết của bạch cầu đa nhân trung tính. Vì những tế bào này lưu thông trong dòng tuần hoàn, những proteinase được giải phóng làm cho chúng có thể xuyên qua chất cơ bản ngoài tế bào và di chuyển tới những vị trí tổn thương. Ở vị trí mô bị tổn thương, chúng phân giải chất cơ bản, những mảnh vụn tế bào và những tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên, những bạch cầu đa nhân trung tính không phải là nguồn duy nhất của những proteinase. Những enzym này cũng được bởi nhiều tế bào viêm, bao gồm những bạch cầu đơn nhân, những bạch cầu ái toan, những bạch cầu ái kiềm, những dưỡng bào và những lympho bào. Hơn nữa, chúng được sản xuất bởi những tế bào của mô, bao gồm những tế bào nội mô của mạch.

Những proteinase này là những enzym phân tách những cấu trúc peptid trong những polypeptid. Chúng được phân loại thành bốn nhóm bởi hoạt động xúc tác của chúng: những serine protease và metalloproteinase là những enzym trung tính có khả năng hoạt động trong những khoảng ngoài tế bào; những cystein proteinase và aspartic proteinase là những enzym acid và hoạt động trong môi trường acid của những lysosom. Những enzym này có đích là nhiều loại protein trong tế bào và ngoài tế bào.



- Những sản phẩm của viêm, những mảnh vụn của những tế bào bị tổn thương, những protein của vi khuẩn, những protein của chất cơ bản.
- Những vi sinh vật.
- Những protein của huyết tương, bao gồm những thành phần của bộ thể, những yếu tố đông máu, những globulin miễn dịch và những cytokin.
- Những đại phân tử của chất cơ bản (ví dụ, collagen, elastin, fibronectin và laminin)
- Những lympho bào và tiểu cầu, chúng được hoạt hoá bởi những proteinase.

2.6.2.3. Serine proteinase

Được tàng trữ như những enzym hoạt động trong những hạt của bạch cầu, serine proteinase phân huỷ nhiều loại protein ngoài tế bào, những mảnh vụn tế bào và những vi khuẩn. Elastase của bạch cầu người (HLE) có vai trò trong phân giải fibronectin. Ca-thypsin G chuyển hoá angiotensin I thành angiotensin II, vì vậy làm co cơ trơn và thay đổi tính thấm thành mạch. Proteinase 3 (PR3) có những đặc tính kháng nguyên liên quan tới u hạt Wegener. u-PA làm tan cục đông tơ huyết, sinh ra plasmin ở những vị trí vết thương. Enzym này có vai trò chìa khoá trong di chuyển của bạch cầu từ lưới mao mạch, phân giải những protein của chất cơ bản ngoài tế bào và hoạt hoá procollagenase để tạo nên con đường nhỏ cho những bạch cầu. Mặc dù serine proteinase là quan trọng nhất trong vai trò tiêu hoá những phân tử của chất cơ bản ngoài tế bào, việc thay đổi hoạt động của cytokin là một chức năng có ý nghĩa tương tự. Serine proteinase làm hoà tan những cytokin có màng bao bọc và những thụ thể bằng việc tách những cytokin hoạt động từ những tiền thân không hoạt động của chúng. Chúng cũng tách những thụ thể của cytokin khỏi những màng tế bào, vì vậy điều hoà hoạt động sinh học của cytokin.

2.6.2.4. Metalloproteinase

Nhóm metalloproteinase của những enzym đang ngày càng mở rộng, với ít nhất 25 thành viên hiện nay đã xác định được. Những metalloprotease của chất cơ bản (MMPs, những matrixin) phân giải tất cả những thành phần của chất cơ bản, bao gồm cả những màng đáy. Chúng được phân loại theo tính đặc hiệu của những cơ chất của chúng thành những collagenase của mô kẽ, gelatinase, stromelysin, metalloelastase và matrilysin. Những protein với những vùng disintegrin và metalloproteinase (ADAMs) điều hoà sự xâm nhập của bạch cầu đa nhân trung tính bằng việc nhắm vào đích những distintegrin. Những phân tử này là các polypeptid làm gián đoạn sự liên kết của những tế bào với nhau và với chất cơ bản do trung gian của integrin.

2.6.2.5. Cysteine proteinase và aspartic proteinase

Những proteinase acid hoạt động trước hết trong những lysosom của những bạch cầu để phân huỷ những protein nội bào.

2.6.2.6. Những chất ức chế proteinase

Môi trường thủy phân protein được điều hoà bởi nhiều chất ức chế được tổng hợp bởi những tế bào viêm và tế bào mô và có trong những dịch cơ thể và những khoang của mô. Trong hàn gắn vết thương, những antiprotease này bảo vệ chống lại tổn thương bằng việc hạn chế hoạt động của protease. Việc xây dựng lại chất cơ bản ngoài tế bào xảy ra trong khung cảnh của sự cân bằng giữa những enzym và yếu tố ức chế. Trong những vết thương mạn tính, sự xâm nhập liên tục của những bạch cầu đa nhân trung tính và những loại oxy phản ứng, lấn át và làm mất hoạt hoá của những yếu tố ức chế, cho phép việc thủy phân protein tiếp tục. Chất ức chế proteinase đã biết bao gồm:

- α -macroglobulin: yếu tố ức chế không đặc hiệu của tất cả các loại proteinase, trước hết có trong huyết tương.
- Serpin: những yếu tố ức chế chính của serine proteinase
- α -Antiprotease (α 1-antitrypsin, α 1-antichymotrypsin): ức chế elastase của bạch cầu ở người và cathepsin G.
- Yếu tố ức chế proteinase của bạch cầu chế tiết (SLPI), Elafin: ức chế proteinase 3.
- Yếu tố ức chế mô của metalloproteinase (TIMP-1, 2, 3, 4): đặc hiệu với những metalloproteinase trong mô.

2.6.3. Tế bào viêm có hoạt tính diệt vi khuẩn oxy hoá và không oxy hoá

Hoạt tính diệt khuẩn của bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào do tác động trung gian một phần bởi việc sản xuất những loại oxy phản ứng và một phần bởi những cơ chế không phụ thuộc oxy (hình 5).

2.6.3.1. Diệt vi khuẩn bởi những loại oxy

Thực tượng được thực hiện bởi những phản ứng chuyển hoá trong những tế bào viêm dẫn đến việc sản xuất một số chất chuyển hoá oxy. Những sản phẩm này phản ứng mạnh hơn chính oxy và góp phần giết vi khuẩn đã được thực bào.

- Superoxid anion (O_2^-): quá trình thực tượng hoạt hoá NADPH oxidase trong màng tế bào của những bạch cầu đa nhân trung tính. NADPH oxidase là một phức hợp vận chuyển điện tử đa tiềm năng, nó khử phân tử oxy thành O_2^- . Sự hoạt hoá của enzym này bị kích thích trước hết bởi sự phơi nhiễm của tế bào với một kích thích hoá hướng động hoặc lipopolysaccharid của vi khuẩn. Sự hoạt hoá của NADPH oxidase kết hợp với một tăng tiêu thụ oxy và kích thích chuyển hướng (shunt) của hexose monophosphate. Vì vậy, những phản ứng của tế bào này được gọi là *sự bùng nổ hô hấp*.

- Peroxid hydro (H_2O_2): O_2^- nhanh chóng được chuyển hoá thành H_2O_2 bởi superoxide dismutase ở bề mặt tế bào và trong những thể thực bào lysosom. H_2O_2 ổn định và có vai trò như một cơ chất cho việc sinh ra những chất oxy hoá phản ứng phụ thêm.



- Acid hypochloric: myeloproteinase (MPO), một sản phẩm của bạch cầu đa nhân trung tính có tính ion dương mạnh, được chế tiết từ các hạt khi được thải ra ngoài tế bào và xúc tác việc chuyển hoá của H_2O_2 khi có mặt của một halid để tạo hypochloric. Một halogen quan trọng nhất trong hệ thống sinh học là chlorine, và vì vậy acid hypochloric (HOCl) được sản xuất sau kích thích của bạch cầu đa nhân trung tính. Chất oxy hoá mạnh này là tác nhân diệt khuẩn chính được sản xuất bởi những thực bào. Thêm vào đó HOCl cũng tham gia vào việc hoạt hoá collagenase và gelatinase có nguồn gốc từ bạch cầu đa nhân trung tính, cả hai enzym này được chế tiết như những enzym tiềm tàng. HOCl cũng hoạt hoá α -1-antitrypsin.

- Gốc hydroxyl ($\cdot OH$): việc khử H_2O_2 xảy ra qua phản ứng Haber-Weiss để tạo thành một gốc oxy phản ứng cao. Mặc dù phản ứng này xảy ra chậm ở một pH sinh lý học, khi có mặt của sắt II (Fe^{2+}) phản ứng Fenton nhanh chóng chuyển hoá H_2O_2 thành $\cdot OH$, một gốc với hoạt tính diệt khuẩn mạnh. Việc khử tiếp theo của $\cdot OH$ dẫn đến hình thành H_2O .

Bảng 2: Những phản ứng liên quan đến những chất chuyển hoá oxy phản ứng được sản xuất bởi những thực bào

Phản ứng khử của oxy phân tử $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$	Superoxid tích điện âm
Phản ứng dị ly của O_2^- $O_2^- + O_2 + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$	Peroxid hydro H_2O_2
Phản ứng Haber- Weiss $H_2O_2 + O_2^- + H^+ \rightarrow \cdot OH + H_2O + O_2$	Gốc hydroxyl H_2O
Phản ứng Fenton (xúc tác- sắt) $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \cdot OH$	Gốc hydroxyl
Phản ứng myeloperoxidase $H_2O_2 + Cl^- + H^+ \rightarrow HOCl + H_2O$	Acid hypochloric

- Oxid nitơ (NO^*): những thực bào cũng như những tế bào nội mô sản xuất oxid nitơ (NO^*) và những dẫn xuất của nó, nó có một giới hạn đáng kể của những tác động sinh lý học và không sinh lý học. NO^* và những loại gốc oxy khác tương tác lẫn nhau để tạo nên sự cân bằng giữa những tác động độc tế bào và bảo vệ tế bào của chúng. NO^* có thể phản ứng với những gốc oxy để tạo thành những phân tử độc, chẳng hạn như peroxynitrite và S-nitrosothiol hoặc nó có thể dọn sạch O_2 , vì vậy làm giảm khối lượng những gốc oxy độc.

Những bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và bạch cầu ái toan cũng sản xuất những gốc oxy, phụ thuộc vào tình trạng hoạt hoá và những kích thích chúng bị phơi nhiễm. Việc sản xuất những chất chuyển hoá oxy phản ứng của những tế bào này vừa được chứng minh là có vai trò trong hoạt động diệt vi khuẩn và diệt nấm, cũng như khả năng giết một số ký sinh trùng. Tầm quan trọng của những cơ chế phụ thuộc oxy trong diệt khuẩn bởi những thực bào được chứng minh trong bệnh u

hạt mạn tính của trẻ em. Những trẻ em mắc bệnh này bị thiếu hụt do di truyền của NADPH oxidase, gây hậu quả là không sản xuất được superoxide anion và peroxid hydro trong thực bào. Những người mắc bệnh này nhạy cảm với những nhiễm khuẩn tái phát, đặc biệt với những cầu khuẩn gram dương. Một cách tương tự, những bệnh nhân thiếu myelo-peroxydase không thể sản xuất được HOCl và có tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn với tác nhân nấm Candida.

2.6.3.2. Diệt vi khuẩn không oxi hoá

Những thực bào, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, bộc lộ hoạt tính vi khuẩn quan trọng không phụ thuộc oxy. Hoạt động này chủ yếu dựa vào một số protein diệt khuẩn, chúng là những thành phần được hình thành từ trước trong những hạt bào tương. Những thành phần này bao gồm nhiều hydrolase acid của lysosom và những protein không xúc tác chuyên biệt với hoạt tính diệt vi sinh vật duy nhất với những tế bào viêm.

- Những hydrolase của lysosom: hạt thứ nhất và thứ hai của bạch cầu đa nhân trung tính và lysosom của thực bào đơn nhân chứa những hydrolase khác nhau có hoạt tính kháng vi sinh vật, bao gồm những protease, lipase và hydrolase hoạt động chống lại polysaccharid và DNA, và những enzym khác, chẳng hạn như sulfatase và phosphatase.

- Protein làm tăng tính thấm/điệt khuẩn (BPI): protein tích điện dương này trong hạt thứ nhất của bạch cầu đa nhân là diệt khuẩn mạnh với nhiều vi khuẩn Gram âm nhưng không độc với những vi khuẩn Gram dương hoặc với những tế bào nhân điển hình. BPI gắn vào màng ngoài của vi khuẩn và làm tăng tính thấm của nó. Sự hoạt hoá của một số phospholipase và những enzym sau đó phân giải những peptidylglycan của vi khuẩn.

- Defensin: hạt thứ nhất của bạch cầu đa nhân trung tính và lysosom của một số thực bào đơn nhân chứa một nhóm những protein tích điện dương, được đặt tên là defensin, chúng giết nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm, nấm và một số virus có vỏ bọc. Một số polypeptid này cũng giết tế bào của tíc chủ theo phương thức phụ thuộc vào chuyển hoá tích cực của mô đích. Defensin là những yếu tố hoá hướng động với những bạch cầu thực bào, những tế bào có tua không thuần thực và những lympho bào, vì vậy tham gia vào việc huy động và khuếch đại miễn dịch chống vi khuẩn.

- Lactoferrin: Lactoferrin là một glycoprotein gắn sắt có chứa trong những hạt thứ hai của bạch cầu đa nhân trung tính. Nó cũng có mặt trong hầu hết các dịch chế tiết của cơ thể. Đặc tính kháng vi sinh vật của nó liên quan đến khả năng làm giữ sắt, cho phép nó cạnh tranh sắt với vi khuẩn. Đồng thời lactoferrin cũng có thể tham gia vào việc giết vi khuẩn oxi hoá bằng việc kích thích hình thành $\cdot\text{OH}$.

- Lysozym: enzym diệt khuẩn này được tìm thấy trong nhiều mô và dịch trong cơ thể và được chứa trong hạt thứ nhất và thứ hai của bạch cầu đa nhân và trong những lysosom của thực bào đơn nhân. Những peptidoglycan của những vách tế bào vi khuẩn gram dương cực kỳ nhạy cảm với sự phân huỷ bởi lysosom; những vi khuẩn Gram âm như quy luật đề kháng với tác động này.



- Những protein diệt khuẩn của những bạch cầu ái toan: bạch cầu ái toan chứa nhiều protein tích điện dương có màng bao bọc, quan trọng nhất trong số đó là protein kiềm cao (MBP) và protein tích điện dương của bạch cầu ái toan. MBP chiếm khoảng một nửa toàn bộ lượng protein của hạt bạch cầu ái toan. Cả hai loại protein không có hiệu quả chống lại vi khuẩn nhưng là những tác nhân độc mạnh với nhiều ký sinh trùng.

2.6.3.3. Thiếu hụt chức năng bạch cầu

Tầm quan trọng của việc bảo vệ mang lại bởi những tế bào viêm cấp được nhấn mạnh bởi tần suất và sự trầm trọng của nhiễm khuẩn ở những người có khiếm khuyết thực bào. Sự cản trở chức năng của những thực bào có thể xảy ra ở bất cứ chỗ nào trong chuỗi trình tự bao gồm dính, di chuyển, hoá hướng động và thực bào. Những bệnh này có thể là mắc phải hay bẩm sinh. Những bệnh mắc phải, chẳng hạn như bệnh bạch cầu, đái tháo đường, suy dinh dưỡng, nhiễm virus, nhiễm khuẩn huyết và thường kèm theo bởi những khiếm khuyết chức năng của tế bào viêm. Những ví dụ đại diện của những bệnh bẩm sinh liên quan với chức năng thực bào bị khiếm khuyết được trình bày trong bảng dưới đây.

Bảng 3: Những bệnh bẩm sinh của sự khiếm khuyết chức năng thực bào được đặc trưng bởi những nhiễm vi khuẩn tái phát

Bệnh	Sai sót
Thiếu dính bạch cầu	LAD-1: sự bộc lộ hoặc chức năng của integrin B2 sai sót (CD11/CD18) LAD-2 (sai sót của fucosyl hoá, gắn selectin)
Nhiễm khuẩn tái phát tăng IgE, hội chứng Job	Hoá hướng động kém
Hội chứng Chediak- Higashi	Những hạt lysosom khiếm khuyết, hoá hướng động kém
Thiếu hạt của bạch cầu đa nhân trung tính	Không có hạt của bạch cầu đa nhân trung tính
Bệnh u hạt mạn tính	Thiếu NADPH oxidase, với không sản xuất H ₂ O ₂
Thiếu Myeloperoxidase	Sản xuất HOCl không đầy đủ

2.7. Điều hoà của viêm

Những yếu tố trung gian trợ viêm nguồn gốc huyết tương và tế bào mô tả trên khuếch đại phản ứng mô và là một vòng tác động ngược dương tính với sự khuếch đại nặng dần của phản ứng và tổn thương mô sau đó. Nếu để không kiểm soát, tổn thương do viêm mạnh này dẫn đến suy cơ quan. Những yếu tố bổ thể, những cytokin trợ viêm và trong một số trường hợp, những phức hợp miễn dịch hoạt hoá những đường truyền tín hiệu kiểm soát sự bộc lộ gen của những yếu tố trợ viêm bao gồm TNF- α , IL-1, những chemokine và những phân tử dính. Những cytokin đã được chế tiết sau đó làm tăng phản ứng bằng cách hoạt hoá những typ tế bào khác, sử dụng đường này và những đường tương tự.



Phản ứng của tế bào và mô trước hết theo hướng trợ viêm. Tuy nhiên, những chất trung gian nội sinh kiểm soát sự lan tràn của tổn thương viêm bằng sự ức chế tác động ngược âm tính sự phiên mã của gen trợ viêm, vì vậy dự phòng viêm không kiểm soát được. Những yếu tố sau đây là đặc biệt quan trọng trong điều hoà viêm:

- Những cytokin IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13 thuộc loại cytokin giới hạn viêm bằng cách làm giảm việc sản xuất một cytokin trợ viêm mạnh, TNF- α . Trong một số hoàn cảnh, tác động này xảy ra vì sự phân giải của thành phần ức chế của NF-kB là I κ B bị ngăn cản, vì vậy ức chế sự hoạt hoá tế bào và sự giải phóng tiếp những chất trung gian của viêm.

- Những yếu tố ức chế protease: SLPI và TIMP-2 là đặc biệt quan trọng trong việc làm giảm những phản ứng của nhiều typ tế bào, bao gồm những đại thực bào và những tế bào nội mô và làm giảm tổn thương của mô liên kết.

- Lipoxin: lipoxin và những lipoxin đã bị kích thích bởi aspirin là những chất trung gian lipid chống viêm, chúng ức chế tổng hợp leukotriene.

- Glucocorticoid: việc kích thích trực dưới đồi tuyến yên- tuyến thượng thận gây hậu quả giải phóng glucocorticoid ức chế miễn dịch.

- Kinase: yếu tố trung gian trợ viêm mạnh bradykinin được phân giải bởi những kinase trong huyết tương và máu.

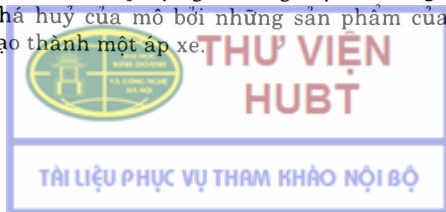
- Phosphatase: một trong những cơ chế quan trọng nhất được sử dụng bởi những đường truyền tín hiệu điều hoà việc truyền tín hiệu của tế bào viêm là việc phosphoryl hoá nhanh và phản hồi được. Những phosphatase và protein điều hoà kết hợp của chúng tạo ra sự điều hoà cân bằng của hệ thống phosphoryl hoá.

2.8. Hậu quả của viêm cấp

Do kết quả của những thành phần điều hoà và khoảng thời gian sống ngắn của bạch cầu đa nhân trung tính, những phản ứng viêm cấp thường tự giới hạn và mất đi. Việc giải quyết phản ứng viêm này gồm loại bỏ những tế bào chết, làm sạch những tế bào phản ứng cấp và sự phát triển lại của mô liên kết. Việc hoạt hoá của phản ứng viêm dẫn đến một số hậu quả khác nhau (hình 6):

- Tiêu viêm: trong những điều kiện lý tưởng, nguồn tổn thương mô được loại trừ, phản ứng viêm tiêu đi và cấu trúc mô bình thường và chức năng sinh lý của mô được phục hồi. Sự tiến triển của viêm phụ thuộc vào sự cân bằng của sự chiêu mộ tế bào, sự phân chia tế bào, sự xuyên mạch của bạch cầu và sự chết của tế bào. Với mô, để trở lại bình thường, quá trình này phải được trở lại trạng thái cũ, kích thích gây tổn thương được loại bỏ, những tín hiệu trợ viêm mất đi, sự xâm nhập của tế bào viêm cấp kết thúc, sự cân bằng dịch của mô được phục hồi, những mảnh vụn của tế bào và mô được loại bỏ, hàng rào biểu mô được sửa chữa và chất cơ bản ngoài tế bào được tái sinh. Do những tín hiệu của viêm cấp giảm đi, sự chết tế bào theo chương trình của bạch cầu đa nhân trung tính giới hạn phản ứng miễn dịch và kích thích pha tiêu viêm (hình 7).

- Áp xe: nếu vùng viêm cấp bị ngăn bằng một vách ngăn bởi những tế bào viêm và xơ hoá, sự phá huỷ của mô bởi những sản phẩm của bạch cầu đa nhân trung tính xảy ra và tạo thành một áp xe.



- Hình thành sẹo: nếu mô bị tổn thương không hồi phục được, cấu trúc bình thường được thay thế bằng một sẹo, mặc dù đã loại bỏ kích thích gây bệnh ban đầu.

- Viêm hạch: cả viêm cấp khu trú và viêm mạn tính đều dẫn đến một phản ứng trong những bạch mạch và những hạch dẫn lưu mô bị tổn thương. Tổn thương nặng gây viêm thứ phát của đường bạch mạch (viêm bạch mạch) và hạch bạch huyết (viêm hạch). Về lâm sàng, những đường bạch mạch bị viêm trên da biểu hiện là những vạch đỏ và chính các hạch to ra và đau. Về vi thể, các hạch quá sản của các nang lympho và tăng sinh của những thực bào đơn nhân trong các xoang (tăng mô bào xoang).

- Viêm kéo dài: sự thất bại trong việc loại trừ tác nhân gây bệnh hoặc không có khả năng kích thích sự tiêu viêm gây hậu quả tồn tại lâu dài của phản ứng viêm. Nó có thể biểu hiện như một phản ứng viêm cấp kéo dài với sự xâm nhập tiếp tục của bạch cầu đa nhân trung tính và sự phá huỷ mô, hoặc phổ biến hơn như một viêm mạn tính.

3. VIÊM MẠN TÍNH

Khi pha tiêu viêm của một viêm cấp bị cản trở hoặc trở nên rối loạn, viêm mạn tính xảy ra. Trong trạng thái này, có sự tồn tại kéo dài của những tế bào viêm, phản ứng mô đệm tăng sinh và rốt cuộc sự phá huỷ mô và sẹo hoá. Kết quả cuối cùng là rối loạn chức năng của cơ quan do mất đi sự toàn vẹn của mô bình thường.

Viêm cấp và viêm mạn tính biểu hiện những giới hạn của một chuỗi liên tục năng động, trong đó những đặc điểm hình thái học của những phản ứng viêm này thường gối lên nhau: (1) viêm với sự chiêu mộ những tế bào viêm mạn tính được tiếp diễn bởi (2) tổn thương mô do sự kéo dài của phản ứng viêm, và (3) sự sửa chữa, nó thường là một cố gắng phục hồi tính toàn vẹn của mô bị rối loạn. Những biến cố này dẫn đến một phản ứng viêm bị khuyết đại giống với viêm cấp ở một số hình ảnh:

- Những kích thích đặc hiệu, những sản phẩm của vi khuẩn hoặc tổn thương, khởi đầu một phản ứng.

- Những chất trung gian hoá học chi phối sự chiêu mộ, hoạt hoá và tương tác của những tế bào viêm. Sự hoạt hoá của những dòng thác đông máu và bổ thể sinh ra những peptid nhỏ hoạt động kéo dài phản ứng viêm.

- Những tế bào viêm được chiêu mộ từ tuần hoàn huyết quản. Những tương tác của tế bào giữa những lympho bào, đại thực bào, những tế bào có tua và những nguyên bào xơ sinh ra những phản ứng đặc hiệu kháng nguyên.

- Hoạt hoá của tế bào mô đệm và tái tạo lại chất cơ bản ngoài tế bào, cả hai đều ảnh hưởng đến phản ứng miễn dịch. Những mức độ khác nhau của xơ hoá có thể xảy ra, phụ thuộc vào sự lan rộng của tổn thương mô và sự tồn tại của kích thích gây bệnh và phản ứng viêm.

Mặc dù viêm mạn tính không đồng nghĩa với nhiễm khuẩn mạn tính, quá trình này có thể trở thành mạn tính nếu phản ứng viêm không thể loại trừ tác nhân gây tổn thương. Nó cũng có thể là hậu quả của một viêm cấp hoặc một phản ứng miễn dịch với một kháng nguyên lạ. Những dấu hiệu là hậu quả của một phản ứng lan rộng bao gồm:

- Ký sinh trùng, vi khuẩn, virus: những tác nhân này có thể cung cấp những dấu hiệu về sự tồn tại của một phản ứng viêm. Phản ứng viêm trong trường hợp này hướng về việc cô lập vi sinh vật khỏi túc chủ.
- Chấn thương: tổn thương mô lan rộng giải phóng những chất trung gian có khả năng gây nên một phản ứng viêm lan rộng.
- Ung thư: sự có mặt của những tế bào viêm mạn tính, đặc biệt là những đại thực bào và những lympho bào T là sự bộc lộ về hình thái học của một phản ứng miễn dịch với những tế bào u ác tính. Hoá trị ung thư có thể gây ức chế phản ứng miễn dịch bình thường, gây hậu quả tăng tính nhạy cảm với nhiễm khuẩn.
- Những yếu tố miễn dịch: nhiều bệnh tự miễn dịch, bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm tuyến giáp mạn tính và xơ gan mật tiên phát, được đặc trưng bởi một phản ứng viêm mạn tính trong những mô bị tổn thương. Trạng thái này có thể kết hợp với sự hoạt hoá của cả những cơ chế miễn dịch phụ thuộc kháng thể và do trung gian tế bào. Người ta cho rằng phản ứng tự miễn dịch là nguyên nhân của tổn thương tế bào trong những cơ quan bị tổn thương.

3.1. Thành phần tế bào của viêm mạn tính

Thành phần tế bào của phản ứng viêm mạn tính bao gồm những tế bào được chiêu mộ từ tuần hoàn máu (đại thực bào, tương bào, lympho bào và bạch cầu ái toan) và tế bào của mô (nguyên bào xơ và tế bào nội mô huyết quản).

3.1.1. Bạch cầu đơn nhân/đại thực bào

Các đại thực bào tụ tập qua việc chiêu mộ những bạch cầu đơn nhân trong máu để phản ứng những kích thích hoá ứng động và sự biệt hoá của chúng thành những đại thực bào của mô. Sự tăng sinh của những đại thực bào của mô sống tại chỗ cũng góp phần vào việc tăng tại chỗ của những thực bào đơn nhân. Đại thực bào là tế bào then chốt trong việc điều hoà những phản ứng dẫn tới viêm mạn tính, vì nó thực hiện chức năng như một nguồn của cả những chất trung gian viêm và miễn dịch. Hơn nữa, những đại thực bào điều hoà những phản ứng của lympho bào với những kháng nguyên và chế tiết những chất trung gian khác điều hoà sự tăng sinh và chức năng của những nguyên bào xơ và những tế bào nội mô.

Trong các mô khác nhau, đại thực bào sống tại chỗ khác nhau trong việc trang bị những enzym của chúng và có thể phản ứng với những tín hiệu viêm tại chỗ. Những bạch cầu đơn nhân của máu có chứa những hạt có chứa những protease giống như những hạt tìm thấy trong bạch cầu đa nhân trung tính. Vì bạch cầu đơn nhân lưu thông trong hệ thống huyết quản, chúng tổng hợp những enzym bổ sung, đặc biệt là MMP (Matrix metallo-proteinase). Khi bạch cầu đơn nhân đi vào mô và biệt hoá tiếp để trở thành đại thực bào, chúng có được khả năng sinh ra những MMP và



những cysteine proteinase nhưng mất khả năng sản xuất ra serine proteinase. Hoạt động của những enzym này là quan trọng trong việc phá hủy mô trong viêm mạn tính. Ví dụ, trong khí thũng, những đại thực bào sống tại chỗ sinh ra những proteinase, đặc biệt những MMP với hoạt động phân huỷ elastin, nó phá huỷ thành phế nang và chiêu mộ những bạch cầu đơn nhân của máu vào phổi.

3.1.2. Tương bào

Những tế bào dạng lympho này, giàu lưới nội nguyên sinh có hạt là nguồn quan trọng của những kháng thể. Việc sản xuất kháng thể với những kháng nguyên đặc hiệu ở những vị trí của viêm mạn tính là quan trọng trong việc trung hoà kháng nguyên, làm sạch những kháng nguyên và những tiểu phần ngoại lai và trong độc tế bào do trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể.

3.1.3. Lympho bào

Tế bào T và B thực hiện những chức năng quan trọng trong cả những phản ứng miễn dịch thể dịch và do trung gian tế bào. Những lympho bào T có chức năng điều hoà việc hoạt hoá và chiêu mộ đại thực bào qua việc chế tiết những chất trung gian đặc hiệu (lymphokine), điều hoà việc sản xuất kháng thể và độc tế bào do trung gian tế bào và duy trì trí nhớ miễn dịch. Những tế bào NK, cũng như những thứ typ lympho bào khác, tham gia vào việc đề kháng chống lại những nhiễm khuẩn virus và vi khuẩn.

Những lympho bào ngây thơ về nhà tới các cơ quan lympho thứ phát, ở đây chúng gặp những tế bào trình diện kháng nguyên. Để phản ứng với sự tương tác này, chúng trở thành những lympho bào đặc hiệu kháng nguyên. Tương bào và tế bào T rời các cơ quan lympho thứ phát lưu thông trong hệ thống huyết quản và được chiêu mộ tới những mô ngoại vi.

3.1.4. Tế bào có tua

Những tế bào có tua là chìa khoá để sinh ra một phản ứng miễn dịch với kháng nguyên. Chúng thực bào kháng nguyên và di chuyển tới các hạch bạch huyết, ở đây chúng trình diện kháng nguyên trong khung của phân tử MHC trên những bề mặt của chúng. Việc nhận biết kháng nguyên và những phân tử đồng kích thích khác bởi những tế bào T gây hậu quả là việc chiêu mộ những phân nhóm tế bào đặc hiệu với quá trình viêm. Trong viêm mạn tính, những tế bào có tua có mặt trong mô viêm, ở đây chúng giúp duy trì một phản ứng kéo dài

3.1.5. Nguyên bào xơ

Nguyên bào xơ là những tế bào có ở khắp nơi, đời sống dài, chức năng chính của chúng là sinh ra những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào. Chúng có nguồn gốc từ trung bì hoặc mô mào tinh thần kinh và có thể biệt hoá thành những tế bào của mô liên kết khác, bao gồm những tế bào sụn, những tế bào mỡ, những tế bào xương và những tế bào cơ trơn. Nguyên bào xơ là những thợ xây dựng mô, xây dựng lại giàn giáo của chất cơ bản ngoài tế bào trên đó mô được thiết lập lại.

Những nguyên bào xơ không chỉ phản ứng với những tín hiệu miễn dịch gây nên việc tăng sinh và hoạt hoá của chúng mà còn có vai trò tích cực trong phản ứng miễn dịch. Những tế bào này tương tác với những tế bào viêm, đặc biệt là những lympho bào qua những phân tử bề mặt và những thụ thể của cả hai loại tế bào. Ví dụ, CD40 trên những nguyên bào xơ gắn với một phối tử trên những lympho bào gây hậu quả hoạt hoá của cả hai loại tế bào. Nguyên bào xơ sản xuất ra những cytokin, chemokin và prostanoit, tạo ra một vi môi trường của mô điều hoà tiếp việc ứng xử của những tế bào viêm trong mô bị tổn thương. Khi một hỗn hợp của những phân tử miễn dịch- điều hoà không thích hợp, sự chuyển tiếp từ một viêm cấp sang sự khôi phục lại của một mô bình thường không xảy ra. Những nguyên bào xơ duy trì một phenotyp đã hoạt hoá, tồn tại dai dẳng, gây hậu quả chất cơ bản ngoại tế bào thừa thãi và thường lộn xộn.

3.1.6. Tế bào viêm cấp

Mặc dù bạch cầu đa nhân trung tính chủ yếu có ở trạng thái viêm cấp, chúng cũng có thể có mặt trong viêm mạn, để phản ứng với nhiễm khuẩn và tổn thương mô tiếp diễn. Bạch cầu ái toan là những thành phần dễ thấy của những typ đặc hiệu của những phản ứng viêm mạn tính. Chúng đặc biệt rõ ràng trong những phản ứng loại dị ứng và nhiễm ký sinh trùng.

3.2. Tổn thương và sửa chữa trong viêm mạn tính

Viêm mạn tính do tác động trung gian của cả những cơ chế miễn dịch và không miễn dịch và thường được quan sát thấy kết hợp với những phản ứng sửa chữa, được gọi là mô hạt và xơ hoá.

3.2.1. Phản ứng viêm lan rộng dẫn đến tổn thương kéo dài

Vai trò quan trọng nhất của những bạch cầu đa nhân trung tính trong viêm là phản ứng của tíc chủ và thu dọn sạch mô bị tổn thương. Tuy nhiên, phản ứng của bạch cầu đa nhân trung tính là một dao hai lưỡi. Khi phản ứng thích hợp, những sản phẩm của bạch cầu đa nhân trung tính có vai trò bảo vệ tíc chủ bằng việc tham gia vào phản ứng chống vi khuẩn và dọn sạch mô bị tổn thương. Khi phản ứng lan rộng và không được điều hoà, chính những sản phẩm này kéo dài tổn thương mô và kích thích viêm mạn. Những enzym giống nhau của bạch cầu đa nhân trung tính là có lợi khi hoạt hoá trong tế bào trong thực tượng có thể là có hại với các mô khi được giải phóng ra môi trường ngoài tế bào. Trong quá trình phát triển của những bạch cầu đa nhân trung tính tụ tập trong mô và mô liên kết bị tiêu hoá bởi những enzym của chúng.

Tổn thương gây nên do những tế bào viêm kéo dài liên quan với bệnh sinh của nhiều bệnh, chẳng hạn khí phế thũng, viêm khớp dạng thấp, một số bệnh phức hợp miễn dịch, bệnh gút, và hội chứng suy hô hấp người lớn. Sự dính của những tế bào thực bào, sự thoát khỏi những chất chuyển hoá oxy phản ứng và việc giải phóng của những enzym của lysosom hoạt động theo cách hiệp lực để kích thích độc tế bào và phân giải mô. Hoạt động của protease tăng lên có nghĩa trong những vết thương mạn tính, tạo nên một môi trường thủy phân protein ngăn cản việc lành vết thương.



3.2.2. Cơ chế sửa chữa bị biến đổi ngăn cản việc tiêu viêm

Quá trình sửa chữa khởi đầu như một phần của phản ứng viêm có thể phục hồi cấu trúc và chức năng bình thường. Những nỗ lực sửa chữa sớm giống như hàn gắn vết thương. Tuy nhiên, khi phản ứng viêm kéo dài, quá trình sửa chữa không đủ hiệu quả và gây nên biến đổi cấu trúc và chức năng của mô.

- Sự tăng sinh của những tế bào biểu mô có thể gây hậu quả dị sản. Ví dụ, dị sản của tế bào hình cốc đặc trưng cho đường hô hấp của những người hút thuốc lá và những người hen.

- Sự tăng sinh và hoạt hoá của những nguyên bào xơ gây hậu quả là một chất cơ bản ngoài tế bào tăng và bất thường. Vì những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào chẳng hạn như collagen hiện giữ chiếm giữ những khoảng bình thường dành cho những tế bào của mô chức năng, chức năng của cơ quan bị biến đổi.

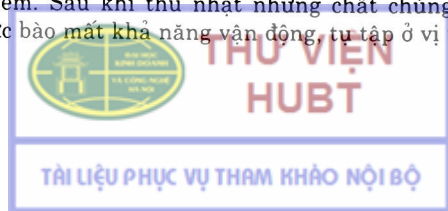
- Chất cơ bản ngoài tế bào có thể bất thường. Sự phân giải và sản xuất của chất cơ bản làm thay đổi hỗn hợp bình thường của những protein ngoài tế bào. Ví dụ, sự phân giải elastin đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của khí thũng.

- Chất cơ bản ngoài tế bào đã thay đổi (ví dụ, fibronectin) có thể là một chất hoá hướng động cho những tế bào viêm và là một giàn giáo khác cho những gây hậu quả là điều hoà sự di chuyển của tế bào.

3.3. Viêm u hạt

Bạch cầu đa nhân trung tính thường loại bỏ những tác nhân kích thích một phản ứng viêm cấp. Tuy nhiên, có trường hợp ở đó những chất gây phản ứng viêm cấp không thể được tiêu hoá bởi những bạch cầu đa nhân phản ứng. Một tình trạng như vậy có thể xảy ra nguy hiểm, vì nó có thể dẫn đến một vòng xấu của (1) thực tượng, (2) thất bại của việc tiêu hoá, (3) chết của bạch cầu đa nhân trung tính, và (4) giải phóng những tác nhân kích thích không được tiêu hoá. Khi một chất xâm phạm, tự do ngoài bạch cầu đa nhân trung tính, có thể lại được thực bào bởi một bạch cầu đa nhân trung tính mới được chiêu mộ. Hậu quả có thể là một viêm cấp tồn tại và phá huỷ. Tuy nhiên, có một cơ chế để đối phó với những chất không thể tiêu hoá, được gọi là viêm u hạt.

Những tế bào chính tham gia vào viêm u hạt là những đại thực bào và lympho bào. Những đại thực bào sống lâu hơn nhiều so với bạch cầu đa nhân trung tính. Nếu chúng không bị giết bởi một tác nhân độc, chúng có thể tách nó riêng ra (cô lập) trong bào tương trong những thời kỳ không xác định được, vì vậy ngăn cản nó tiếp tục gây một phản ứng viêm cấp. Những đại thực bào di động, chúng di chuyển liên tục qua những mô liên kết ngoài mạch của cơ thể. Việc chiêu mộ chúng tới những vị trí tổn thương, cũng như việc hoạt hoá của chúng được điều hoà bởi việc sinh ra tại chỗ những yếu tố hoá hướng động, đặc biệt là những sản phẩm của vi khuẩn (ví dụ, LPS) và những cytokin được chế tiết bởi những lympho bào T đã được hoạt hoá. Nhiều cytokin kích thích chức năng của đại thực bào (ví dụ, IFN- γ), trong khi những cytokin khác ức chế hoạt hoá đại thực bào (ví dụ, IL-4, IL-10). Vì vậy, những lympho bào là cực kỳ quan trọng trong sự phát triển và tiêu đi của những phản ứng viêm. Sau khi thu nhận những chất chúng không thể tiêu hoá được, những đại thực bào mất khả năng vận động, tụ tập ở vị trí tổn thương và trải



qua một thay đổi đặc trưng trong cấu trúc của chúng, chúng chuyển dạng thành những tế bào bán liên (dạng biểu mô) nhạt màu. Sự tụ tập thành nốt của những tế bào bán liên này tạo thành những u hạt, một dấu ấn tiêu chuẩn về hình thái học của viêm u hạt.

U hạt là sự tập trung nhỏ (<2mm) của những tế bào bán liên (thường được vây quanh bởi một riềm những lympho bào) và những tế bào khổng lồ nhiều nhân, chúng được hình thành do sự hoà hợp bào tương của những đại thực bào. Khi các nhân được sắp xếp xung quanh vùng chu vi của tế bào theo hình móng ngựa, tế bào này được gọi là tế bào khổng lồ Langerhans. Thông thường, một tác nhân gây bệnh ngoại lai (ví dụ, oxid silic hoặc một bào tử của *Histoplasma*) hoặc một vật liệu không tiêu hoá được khác được tìm thấy trong bào tương của một tế bào khổng lồ, trong trường hợp này thuật ngữ tế bào khổng lồ dị vật được sử dụng. Tất cả những typ tế bào khác là đặc trưng của một viêm mạn tính, bao gồm lympho bào, những bạch cầu ái toan, và nguyên bào xơ, cũng có thể kết hợp với các u hạt.

Mặc dù đời sống dài của đại thực bào trong những phản ứng u hạt, những tế bào này sinh sản mặc dù chậm. Khi đại thực bào bị chết, những tác nhân gây bệnh không tiêu hoá được giải phóng và tiếp tục gây nên một phản ứng viêm cấp. Vì vậy, nhiều phản ứng u hạt có những số lượng khác nhau của những bạch cầu đa nhân trung tính. Sự đổi mới của những tế bào bán liên cũng chịu ảnh hưởng bởi độc tính của tác nhân kích thích. Tác nhân ít độc tính hơn, sự đổi mới của các tế bào càng chậm hơn. Diễn biến của một phản ứng u hạt không chỉ chịu ảnh hưởng của độc tính của tác nhân kích thích mà cũng chịu ảnh hưởng bởi tính chất gây miễn dịch của nó. Tính nhạy cảm miễn dịch có thể phát triển thành một tác nhân độc được giải phóng một cách chậm chạp từ đại thực bào và tế bào bán liên. Đặc biệt, những phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào với một tác nhân kích thích có thể làm thay đổi phản ứng u hạt bằng việc chiêu mộ và hoạt hoá nhiều đại thực bào và lympho bào hơn.

Viêm u hạt là điển hình của phản ứng mô được kích thích bởi những nhiễm trùng nấm, bệnh lao, bệnh phong, schistosomias và sự có mặt của dị vật (ví dụ, chỉ khâu, bột talc). Nó kết hợp một cách đặc trưng với những vùng hoại tử bã đậu gây nên do những tác nhân nhiễm khuẩn, đặc biệt là *Mycobacterium tuberculosis*. Một số bệnh căn chưa rõ, đặc biệt là bệnh sarcoid được phân biệt bởi một viêm u hạt phát triển mạnh, mặc dù tác nhân kích thích không rõ ràng.

3.4. Viêm mạn tính và ung thư

Nhiều bệnh nhiễm khuẩn mạn tính kết hợp với sự phát triển của u ác tính. Ví dụ, bệnh AIDS gây nên do HIV kết hợp với những u lympho và sarcoma Kaposi; schistosomias dẫn đến ung thư bàng quang; viêm gan virus mạn tính kết hợp với ung thư gan. Viêm không kết hợp một cách đặc hiệu với nhiễm khuẩn cũng là một yếu tố nguy cơ với ung thư. Những bệnh nhân với viêm phế quản mạn tính, khí thũng, viêm thực quản, bệnh ruột viêm có tăng tỷ lệ mắc của những cơ quan này. Môi trường tạo nên viêm mạn tính dẫn đến việc thúc đẩy phát sinh những u ác tính và có thể liên quan với một số cơ chế.



- Sự tăng sinh của tế bào tăng: những trạng thái đột biến tồn tại khi có tăng phân chia tế bào, chẳng hạn như trong một ổ viêm.
- Những chất chuyển hoá của oxy và oxid nitơ: những chất chuyển hoá của viêm, chẳng hạn như nitrosamin, có thể gây nên tổn thương của bộ gen.
- Sự hoạt hoá miễn dịch mạn tính: sự phơi nhiễm với kháng nguyên mạn tính tạo nên sự biến đổi của cơ cấu cytokin, dẫn đến việc ức chế những phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào và tạo nên một môi trường cho phép u ác tính phát triển.
- Tạo mạch máu mới: sự phát triển của những huyết quản mới kết hợp với viêm và hàn gắn vết thương và là cần thiết cho sự duy trì những tổn thương u.
- Sự ức chế chết tế bào theo chương trình: viêm mạn tính ức chế chết tế bào theo chương trình. Sự phân chia của tế bào tăng và giảm chết tế bào theo chương trình dẫn đến sự sống sót và sự bành trướng của quần thể tế bào đã đột biến.

4. NHỮNG BIỂU HIỆN TOÀN THÂN CỦA VIÊM

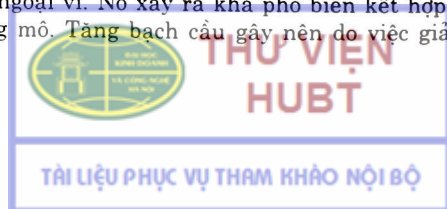
Mục tiêu của phản ứng viêm là (1) giới hạn vùng viêm, (2) làm sạch tác nhân gây bệnh đang kích thích và mô bị tổn thương và phục hồi chức năng của mô. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, tổn thương tại chỗ có thể gây nên những tác động hệ thống nổi bật dẫn đến sự suy nhược. Những tác động này thường là hậu quả của việc tác nhân gây bệnh đi vào dòng máu, một trạng thái được biết là nhiễm khuẩn huyết. Biểu chứng này gây hoạt hoá hệ thống của hệ thống những chất trung gian trong huyết tương và của những tế bào viêm. Tuy nhiên, một tổn thương tại chỗ cũng có thể dẫn đến việc giải phóng những chất trung gian của viêm, (đặc biệt cytokin) vào trong dòng tuần hoàn, vì vậy gây nên những tác động hệ thống. Những cytokin, bao gồm IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , và IL-6 và interferon, thường tác động một cách hợp đồng và gây nên một cách trực tiếp hay gián tiếp cả những tác động tại chỗ và hệ thống của viêm. Những triệu chứng kết hợp với viêm, bao gồm sốt, đau cơ, đau khớp, chán ăn và buồn ngủ được cho là do cytokin. Những biểu hiện hệ thống nổi bật nhất của viêm được gọi là *hội chứng phản ứng viêm hệ thống* (SIRS) là hoạt hoá của trục dưới đồi- tuyến yên- thượng thận, tăng bạch cầu phản ứng của pha cấp, sốt và sốc.

4.1. Trục dưới đồi- tuyến yên- thượng thận

Việc phát hiện ra là việc dùng glucocorticoid toàn thân có tác động chống viêm chứng minh việc hoạt hoá của trục dưới đồi- tuyến yên- thượng thận như một phản ứng với viêm mạn tính và bệnh miễn dịch mạn tính. Viêm gây giải phóng những glucocorticoid kháng viêm từ vỏ thượng thận, và mất chức năng của thượng thận có thể làm tăng tính trầm trọng của viêm. Nhiều tác động hệ thống của viêm được gây nên qua trục này.

4.2. Tăng bạch cầu

Tăng bạch cầu được định nghĩa là tăng số lượng những bạch cầu lưu thông và kết hợp một cách phổ biến với viêm cấp. Tăng bạch cầu trung tính là tăng những bạch cầu đa nhân trong đó bạch cầu đa nhân không thuần thực (thể 'dài') cũng có thể thấy trong máu ngoại vi. Nó xảy ra khá phổ biến kết hợp với nhiễm khuẩn vi khuẩn và tổn thương mô. Tăng bạch cầu gây nên do việc giải phóng những chất



trung gian đặc hiệu bởi những đại thực bào và có lẽ cả những tế bào khác, chúng thúc đẩy việc tăng giải phóng những bạch cầu đa nhân trung tính từ tuỷ xương. Sau đó, những đại thực bào và những lympho bào T được kích thích để sản xuất ra một nhóm những protein (được gọi là *những yếu tố kích thích tạo bào lạc*) gây nên sự tăng sinh của những tế bào tiền thân tạo máu của tuỷ xương. Đôi khi, những mức lưu thông của bạch cầu và những tế bào tiền thân của chúng có thể đạt những mức rất cao. Một tình trạng như vậy được gọi là *phản ứng dạng bệnh bạch cầu* và đôi khi khó phân biệt với bệnh bạch cầu. Trái với nhiễm vi khuẩn, nhiễm virus (bao gồm tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn) được đặc trưng bởi tăng lympho bào, tăng tuyệt đối số lượng của những lympho bào lưu thông. Nhiễm ký sinh trùng và một số phản ứng dị ứng gây tăng bạch cầu ái toan (nghĩa là tăng số lượng của bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi).

4.3. Giảm bạch cầu

Giảm bạch cầu được định nghĩa là giảm tuyệt đối số lượng của bạch cầu lưu thông. Giảm bạch cầu đôi khi gặp trong những trạng thái của viêm mạn tính, đặc biệt ở những bệnh nhân suy dinh dưỡng hoặc ở những bệnh nhân bị những bệnh gây suy yếu như ung thư phát tán. Giảm bạch cầu cũng có thể gây nên do sốt thương hàn và một số nhiễm khuẩn virus và rickettsia.

4.4. Phản ứng của pha cấp

Phản ứng của pha cấp là một phản ứng sinh lý được điều hoà xảy ra trong những trạng thái viêm. Nó biểu hiện trên lâm sàng bởi sốt, tăng bạch cầu, chán ăn và thay đổi giấc ngủ và về hoá học bởi những thay đổi trong các mức huyết tương của những protein pha cấp. Những protein này được tổng hợp trước hết bởi gan và được giải phóng với những số lượng lớn vào trong dòng tuần hoàn để phản ứng với những số lượng lớn vào trong dòng tuần hoàn để phản ứng với một viêm cấp. Những thay đổi trong các mức huyết tương của những protein pha cấp được điều hoà trước hết bởi IL-1, IL-6 và TNF- α . Những mức huyết tương tăng của một số protein pha cấp được phản ánh bởi tốc độ lắng hồng cầu tăng, nó là một chỉ số được sử dụng trong lâm sàng để theo dõi hoạt tính của nhiều bệnh viêm.

Bảng 4: Những protein của pha cấp

Protein	Chức năng
Protein liên kết mannose	Opsonin hoá/hoạt hoá bổ thể
Protein phản ứng C	Opsonin hoá
α 1-Antitrypsin	Yếu tố ức chế serine protease
Haptoglobin	Gắn hemoglobin
Ceruloplasmin	Chống oxy hoá, gắn đồng
Fibrinogen	Đông máu
Protein amyloid A huyết tương	Không có lipoprotein
α 2-Macroglobulin	Antiprotease
Chất ức chế cysteine protease	Antiprotease



4.5. Sốt

Sốt là dấu ấn tiêu chuẩn lâm sàng của viêm. Việc giải phóng những yếu tố gây sốt ngoại lai (những phân tử gây sốt) bởi vi khuẩn, virus hoặc những tế bào đã bị tổn thương có thể tác động một cách trực tiếp tới trung tâm điều nhiệt dưới đồi. Quan trọng hơn là chúng kích thích việc sản xuất những yếu tố gây sốt nội sinh, chủ yếu là những cytokin, bao gồm IL-1 α , IL-1 β và TNF- α cũng như IL-6 và những interferon gây sốt yếu hơn. Những cytokin này, được giải phóng trước hết từ những đại thực bào nhưng cũng từ những tế bào của mô, có những tác động tại chỗ và hệ thống. IL-1 là một protein 15-kd kích thích tổng hợp prostaglandin trong trung tâm điều nhiệt dưới đồi, vì vậy làm thay đổi "máy điều nhiệt" kiểm soát nhiệt độ của cơ thể. Những yếu tố ức chế cyclooxygenase (ví dụ, aspirin) ức chế phản ứng sốt bằng việc ức chế việc tổng hợp PGE2 được kích thích bởi IL-1 trong vùng dưới đồi. TNF- α và IL-6 cũng làm tăng nhiệt độ cơ thể do tác động trực tiếp lên vùng dưới đồi. Cảm giác lạnh, rét run (cảm giác lạnh sâu có run và dựng lông) và ra mồ hôi (cho phép tiêu nhiệt) là những triệu chứng kết hợp với sốt.

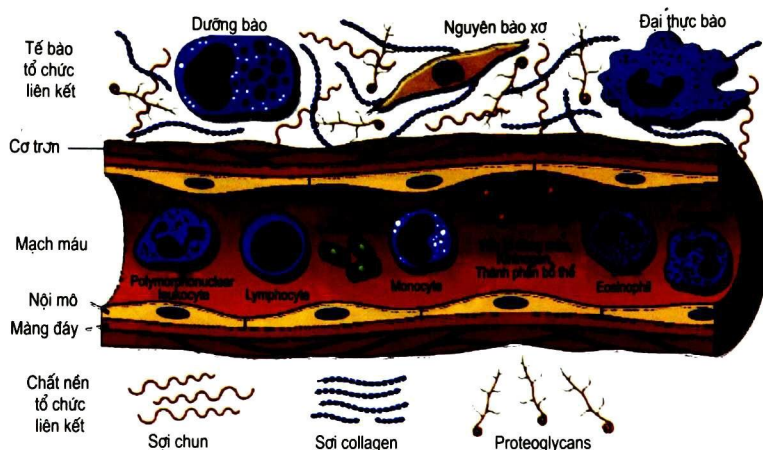
4.6. Đau

Quá trình đau kết hợp với (1) sự nhận cảm đau (có nghĩa là phát hiện những kích thích đau và truyền lên não), sự cảm thấy đau và (3) chịu đựng và cách ứng xử với đau. Sự cảm nhận đau trước hết là một phản ứng của thần kinh được khởi đầu trong những mô bị tổn thương bởi những thụ thể đau đặc hiệu, đó là những thụ thể có ngưỡng cao với những kích thích nhiệt, hoá chất và cơ học. Hầu hết những chất trung gian hoá học của viêm được mô tả trong những chương này bao gồm những ion, kinin, histamin, oxid nitơ, prostanoid, cytokin và những yếu tố phát triển, hoặc hoạt hoá trực tiếp, hoặc gián tiếp bộ phận nhận cảm đau ngoại vi. Những kinin, đặc biệt là bradykinin, được hình thành sau chấn thương mô và trong viêm; chúng hoạt hoá những neuron cảm giác tiền phát qua những thụ thể B₂ làm trung gian cho dẫn truyền đau. Một kinin khác, desarg bradykinin, hoạt hoá những thụ thể B₁ để gây đau chỉ trong viêm. Những cytokin, đặc biệt TNF- α , IL-1, IL-6 và IL-8 gây nên tăng nhạy cảm đau với những kích thích cơ học và nhiệt. Những prostaglandin và những yếu tố phát triển có thể hoạt hoá một cách trực tiếp những cơ quan nhận cảm đau nhưng hình như là quan trọng nhất trong kích thích tính nhạy cảm của cơ quan nhận cảm đau. Sự nhận thức đau và cách ứng xử sau đó phát sinh trong phản ứng với tính nhạy cảm đã bị kích thích với cả những kích thích đau và những kích thích bình thường vô hại.

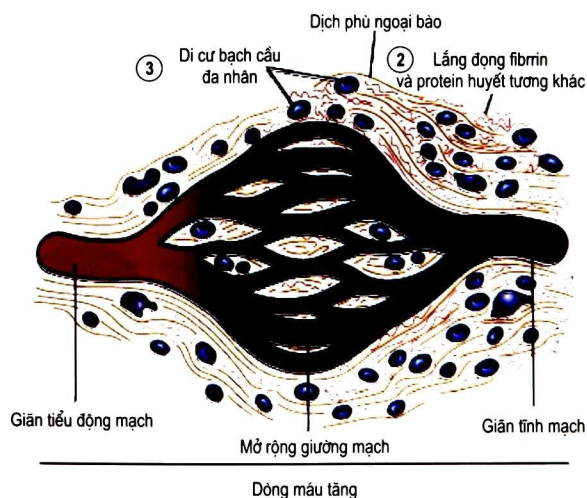
4.7. Sốc

Trong những điều kiện tổn thương mô nặng hoặc nhiễm khuẩn lan tràn vào máu (nhiễm khuẩn huyết), số lượng có ý nghĩa của những cytokin, đặc biệt là TNF- α và những chất trung gian hoá học khác của viêm có thể được sinh ra trong dòng tuần hoàn. Do những tác động của chúng trên tim và hệ thống mạch ngoại vi, sự có mặt kéo dài của những chất trung gian này gây mất bù của tim mạch. Những tác động hệ thống bao gồm giãn mạch toàn thân, tăng tính thấm thành mạch và giảm khối lượng tuần hoàn, suy cơ tim và hiệu suất của tim giảm được gọi là hội chứng phản ứng viêm hệ thống. Trong những trường hợp nặng, sự hoạt hoá của những

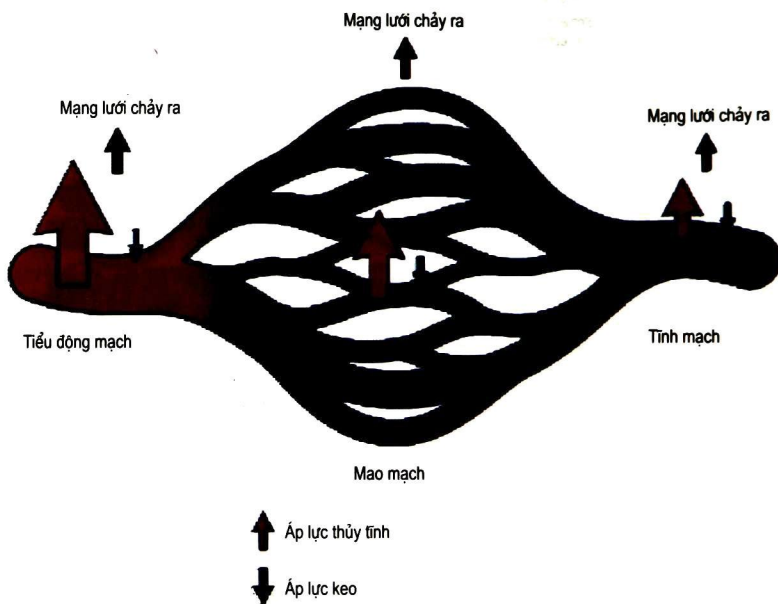
đường đông máu có thể sinh ra những vi huyết khối khắp cơ thể với sự tiêu phí những thành phần đông máu và tạo khuynh hướng cho sự chảy máu, một tình trạng được định nghĩa là đông máu nội mạch phát tán. Hậu quả rõ rệt là rối loạn chức năng cơ quan của nhiều hệ thống (MODS) và tử vong.



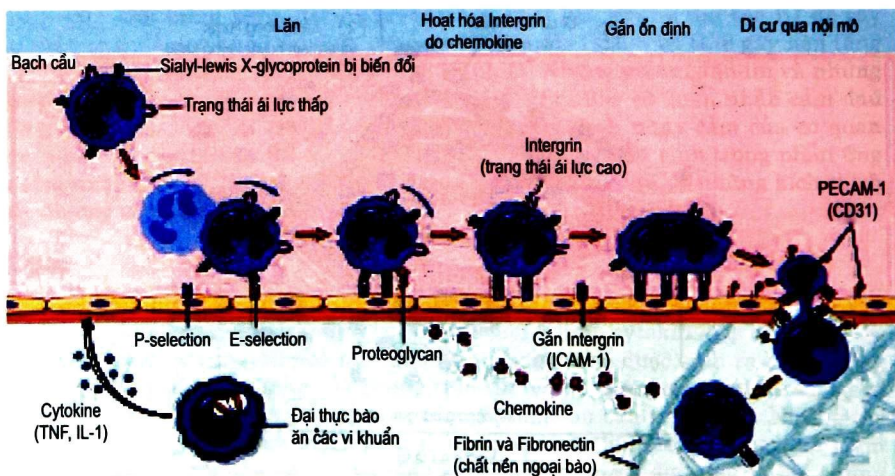
Hình 1: Các thành phần của viêm cấp và viêm mạn tính: tế bào viêm và protein, tế bào nội mô, các tế bào và protein của chất nền ngoại bào



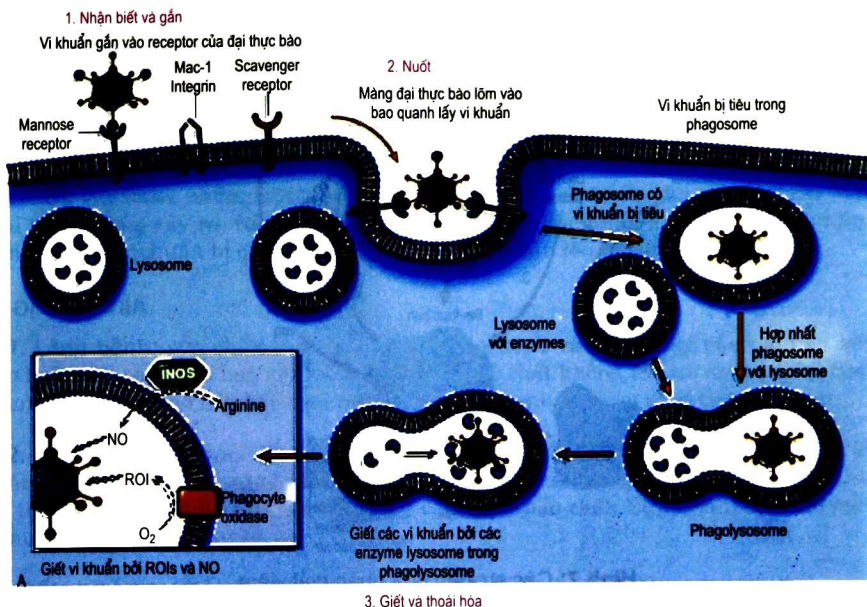
Hình 2: Biểu hiện tại chỗ chính của viêm cấp



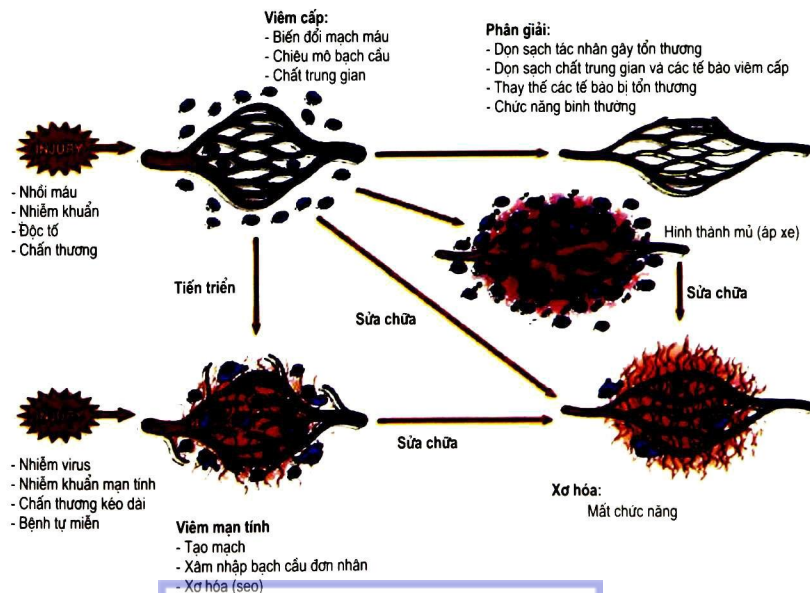
Hình 3: Áp lực thủy tĩnh và áp lực keo trong vi tuần hoàn bị viêm



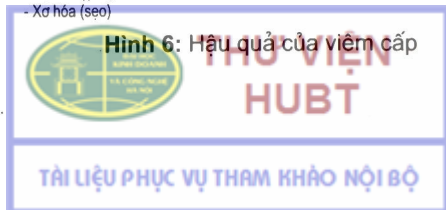
Hình 4: Các bước di cư của bạch cầu qua mạch máu

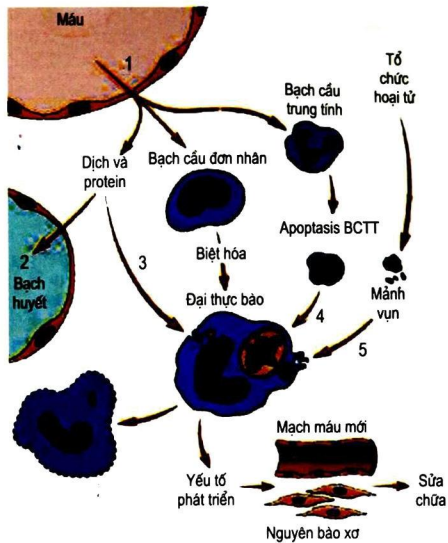


Hình 5: Hiện tượng thực bào

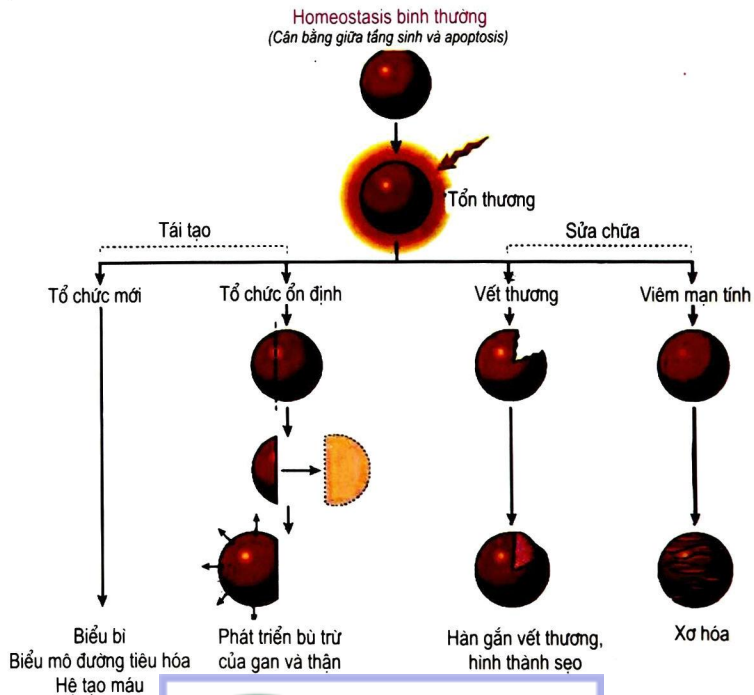


Hình 6: Hậu quả của viêm cấp





Hình 7: Các sự kiện của phân giải viêm



Hình 8: Đáp ứng của tổ chức với tổn thương

Phần II

ĐỔI MỚI VÀ SỬA CHỮA

Sự sửa chữa những mô tổn thương hoặc chết quan trọng cho sự sống sót. Một khi tổn thương xảy ra, tức chủ phần ứng để loại trừ tác nhân xâm phạm, kìm hãm tổn thương và chuẩn bị cho các tế bào đang sống nhàn lên (hình 8).

1. ĐỊNH NGHĨA

1.1. Lành bệnh: sửa chữa là sự kết hợp của tái sinh và lắng đọng của mô liên kết (xơ hoá hoặc sẹo). Sẹo hoá xảy ra khi các mô thực chất không thể tái sinh (ví dụ, tim, não), nếu khung mô liên kết nằm dưới bị phá vỡ và sau đó là sự xuất tiết lan rộng.

1.2. Sự tái sinh: sự phát triển của tế bào hoặc mô để thay thế những cấu trúc bị mất; nói chung đó là sự tăng sinh của cùng một typ tế bào, mặc dù các tế bào mầm có thể tăng sinh và biệt hoá để thay thế những tế bào chết. Sự tái sinh đòi hỏi một khung mô liên kết nguyên vẹn.

2. KIỂM SOÁT SỰ TĂNG SINH TẾ BÀO VÀ PHÁT TRIỂN MÔ BÌNH THƯỜNG

Sự phát triển của tế bào trong những mô bình thường được điều hoà bởi những tỷ lệ tương đối của tăng sinh tế bào, biệt hoá và chết tế bào theo chương trình. Những quan niệm chung về sự tăng sinh tế bào.

- Tăng sinh tế bào có thể do những kích thích sinh lý (ví dụ, hormon) hoặc bệnh lý (ví dụ, tổn thương, những lực cơ học hoặc chết tế bào).
- Nó được kiểm soát bởi những tín hiệu hoà tan hoặc do trung gian tiếp xúc.
- Những tín hiệu có thể là kích thích hoặc ức chế.
- Sự tăng sinh của tế bào tăng lên có thể được thực hiện bằng việc rút ngắn chu kỳ tế bào hoặc- quan trọng hơn bằng việc chiêu mộ những tế bào yên lặng đi vào chu kỳ tế bào.

2.1. Hoạt động tăng sinh mô

Chu kỳ tế bào bao gồm các pha G1 (tiền tổng hợp), S (tổng hợp DNA), G2 (tiền gián phân) và M (gián phân); những tế bào yên lặng là một tình trạng sinh lý được gọi là G0 (chúng có thể từng thời kỳ đi vào chu kỳ tế bào); những kết hợp khác nhau của những tế bào đang phân chia một cách liên tục, những tế bào đã biệt hoá đến giai đoạn cuối và những tế bào mầm cũng có mặt. Các mô được phân chia thành ba nhóm theo khả năng tăng sinh của chúng.

- Phân chia một cách liên tục (luôn luôn thay đổi): những tế bào phân chia suốt đời, thay thế những tế bào đã bị phá huỷ (ví dụ, những tế bào biểu mô bề mặt và những tế bào tạo máu của tủy xương. Thông thường, những tế bào thuần thực có

nguồn gốc từ những tế bào nguồn với khả năng tái sinh không giới hạn và khả năng biệt hoá khác nhau.

- Yên lặng (ổn định): những tế bào bình thường tham gia vào phiên mã ở mức thấp nhưng có khả năng phân chia nhanh để đáp ứng với những kích thích (ví dụ, gan, thận, nguyên bào xơ, cơ trơn, và những tế bào nội mô).

- Không phân chia (tồn tại mãi mãi): những tế bào không thể phân chia trong đời sống sau khi sinh (ví dụ, các nơron, cơ vân và cơ tim).

2.2. Tế bào mầm

Những tế bào mầm có đặc điểm là khả năng tự đổi mới kéo dài và sự phiên mã không cân đối (ví dụ, với mỗi lần phân chia tế bào, một tế bào giữ lại khả năng tự đổi mới trong khi một tế bào khác biệt hoá để trở thành một tế bào thuần thực, không phân chia).

2.2.1. Tế bào mầm của phôi

Những tế bào mầm đa tiềm năng này có khả năng biệt hoá thành bất kỳ typ mô nào. Được tách ra từ những túi mầm (túi phôi), những tế bào mầm của phôi có thể được duy trì như những dòng tế bào hoặc được kích thích để biệt hoá cùng với nhiều dòng tế bào.

Tế bào mầm

- Được sử dụng để xác định những tín hiệu cần thiết cho việc biệt hoá mô bình thường.

- Là trung tâm trong việc sinh ra những động vật thiếu hụt bẩm sinh một số gen đặc hiệu (những cuộc đấu loại) bằng việc làm mất hoạt hoá xoá một gen trong tế bào mầm phôi và rồi tích hợp tế bào mầm phôi đã biến đổi này vào một túi mầm đang phát triển.

- Có tiềm năng được sử dụng để tạo lại những cơ quan bị tổn thương.

2.2.2. Tế bào mầm ở người lớn

Những số lượng nhỏ của những tế bào dự trữ trong những mô của người lớn trưởng thành cư trú trong những ổ duy nhất với mỗi mô (ví dụ, vùng phình ra của những nang lông); so với những tế bào mầm phôi, những tế bào này có khả năng biệt hoá giới hạn hơn và có xu hướng đặc hiệu dòng. Tuy nhiên, những tế bào mầm ở người lớn với tiềm năng biệt hoá tương đối rộng xảy ra ở tuỷ xương và trong những tế bào mầm của mô ngoài tuỷ xương.

- Tuỷ xương chứa những tế bào mầm tạo máu có khả năng sinh ra tất cả những thành phần của tế bào máu; tuỷ xương cũng chứa những tế bào của mô đệm đa tiềm năng (có khả năng biệt hoá, ví dụ thành xương, sụn, mỡ và cơ).

- Những tế bào mầm của mô đệm tạo máu (những tế bào dòng trung bì) có khả năng biệt hoá thành những nơron (ngoại bì), những tế bào gan (nội bì) và những dòng tế bào của người trưởng thành khác, cái gọi là chuyển biệt hoá.

- Những tế bào mầm cũng có thể hợp nhất với những tế bào của túc chủ, truyền vật liệu di truyền và tạo ra ấn tượng (giả) của sự chuyển biệt hoá.

- Mặc dù tính linh hoạt gây ấn tượng mạnh, những tế bào mầm tạo máu không góp phần một cách có ý nghĩa vào sự cân bằng nội môi của mô bình thường hoặc vào việc thay thế những mô bị tổn thương; vai trò của chúng có thể trong việc sản xuất tại chỗ những yếu tố phát triển để thúc đẩy sự lành bệnh.

- Những tế bào của thể hệ con cháu ở người lớn đa tiềm năng cũng được tìm thấy trong tuỷ xương và nhiều vị trí mô khác (ví dụ, da và cơ): những tế bào này tăng sinh trong môi trường nuôi cấy không có sự già đi và có khả năng phát triển rộng.

2.2.3. Vai trò của tế bào mầm trong sự cân bằng nội môi của mô

Những tế bào mầm của mô thường có chức năng sinh ra những tế bào thuần thực của cơ quan trong đó chúng cư trú, vì vậy duy trì sự ổn định nội môi, chúng cũng có tiềm năng thay đổi để biệt hoá rộng hơn và để gây lại quần thể các mô sau thương tổn.

- Biểu mô: hầu hết những biểu mô bề mặt (ví dụ, da, các màng niêm mạc, đường tiêu hoá) được duy trì một cách hằng định bởi những tế bào mầm với một nhóm riêng biệt của các dòng biệt hoá. Những tế bào đã biệt hoá ở giai đoạn cuối không phân chia và bong ra liên tục ở mặt. Sau tổn thương, những tế bào mầm có thể phục hồi lại mô.

- Gan: những tế bào mầm của gan ở trong những ống Hering (vùng nối của các tế bào gan và hệ thống ống mật) và sinh ra những *tế bào hình bầu dục*, chúng có khả năng tạo thành những tế bào gan hoặc biểu mô đường mật, chúng chỉ hoạt động nếu sự biệt hoá của tế bào gan trực tiếp không thể thực hiện được (ví dụ, suy gan đột phát).

- Não: mặc dù các nơron là những tế bào tồn tại mãi mãi không phân chia, những tế bào mầm thần kinh tồn tại và thậm chí có thể tham gia vào sự quay vòng của thần kinh. Chức năng của chúng chưa được biết rõ.

- Cơ vân: những tế bào cơ vân không thể tăng sinh; sự tái sinh của cơ vân bị tổn thương được thực hiện bởi việc tăng sinh những tế bào sao, một tổ hợp tế bào mầm trong cơ người lớn. Nếu những tế bào tương tự có trong tim (có thể gây tranh luận), chúng không góp phần vào một mức độ có ý nghĩa trong việc tái sinh cơ tim (ví dụ, sau nhồi máu).

3. YẾU TỐ PHÁT TRIỂN

Tình trạng dư thừa của các yếu tố phát triển đã được biết; một số tác động trên nhiều typ tế bào, trong khi một số khác có những đích tế bào giới hạn. Ngoài kích thích tăng sinh, chúng có thể gây ảnh hưởng đến sự vận động của tế bào, sự co bóp, biệt hoá và tạo mạch- tất cả những quá trình quan trọng trong sự hàn gắn vết thương. Những yếu tố phát triển quan trọng trong việc tái sinh và hàn gắn vết thương.



- Yếu tố phát triển biểu bì (EGF) và yếu tố chuyển dạng α (TGF- α) có rất nhiều đặc tính giống nhau và tác động trước hết qua việc gắn với cùng thụ thể EGF (EGFR1 và ERB B1), một yếu tố xuyên màng với hoạt động của tyrosine kinase nội sinh. Chúng gây phân bào với các tế bào biểu mô, tế bào gan và nguyên bào xơ.

- Yếu tố phát triển tế bào gan (HGF) được sản xuất bởi những nguyên bào xơ, những tế bào nội mô và những tế bào gan; nó có tác động gây gián phân trên hầu hết những tế bào biểu mô cũng như kích thích sự phát triển của phôi. Thụ thể của HGF (một sản phẩm của tiền gen u C-MET) bộc lộ quá mức trong nhiều u.

- Yếu tố phát triển tế bào nội mô của mạch (VEGF) là một nhóm các protein kích thích sự hình thành mạch máu trong giai đoạn phát triển sớm (tạo mạch) và có vai trò trung tâm trong sự phát triển những mạch máu mới ở người trưởng thành (tạo mạch); nó đặc biệt quan trọng trong tạo mạch kết hợp với tình trạng viêm mạn tính và trong hàn gắn vết thương. Những thành phần của VEGF tác động bằng việc gắn với các thụ thể hoạt động của tyrosine kinase nội sinh (VEGFR1-VEGFR3), VEGFR-2 được bộc lộ bởi các tế bào nội mô và là thụ thể chính cho tạo mạch. VEGF-C và D gắn với VEGFR-3 gây tăng sinh của tế bào nội mô bạch mạch (tạo bạch mạch).

- Yếu tố phát triển nguồn gốc bạch mạch (PDGF) là một nhóm protein được tìm thấy trong các hạt α , nhưng cũng được sinh ra bởi các tế bào nội mô và các tế bào cơ trơn. Bằng việc gắn với những thụ thể α và β , PDGF gây di chuyển và tăng sinh của những nguyên bào xơ, những bạch cầu đơn nhân và những tế bào cơ trơn.

- Những tế bào phát triển nguyên bào xơ (FGF) là một nhóm yếu tố phát triển bao gồm các dạng acid và kiềm; chúng được chế tiết bởi nhiều loại tế bào và gắn với heparan sulfat của chất cơ bản ngoài tế bào để tạo thành những dạng dự trữ của những yếu tố không hoạt động. PGF kiềm có thể gây nên tất cả những bước cần thiết cho sự tạo mạch và những thành viên của FGF tham gia chính vào việc sửa chữa vết thương, phát triển mô và tạo máu.

- TGF- β thuộc một nhóm lớn của các yếu tố phát triển với những chức năng có giới hạn rộng. Được sản xuất bởi nhiều typ tế bào (đặc biệt là những đại thực bào), TGF- β là một yếu tố ức chế phát triển với hầu hết các tế bào biểu mô (qua thụ thể kinase phosphoryl hoá những yếu tố phiên mã của bào tương Smad) và có tác động chống viêm mạnh. Nó cũng thúc đẩy quá trình xơ hoá bằng việc kích thích hoá hướng động, tăng sinh và tổng hợp chất cơ bản ngoài tế bào của nguyên bào xơ và bằng việc ức chế phân huỷ sợi tạo keo.

Những cytokin trước hết là quan trọng như những chất trung gian của những phản ứng miễn dịch và viêm; tuy nhiên, nhiều cytokin cũng có những hoạt động thúc đẩy phát triển.

4. CƠ CHẾ TRUYỀN TIN TRONG SỰ PHÁT TRIỂN CỦA TẾ BÀO

Những phối tử của yếu tố phát triển gắn với những thụ thể của tế bào đích đặc hiệu; liên kết thụ thể này truyền những tín hiệu trong tế bào để gây phiên mã và thúc đẩy tế bào đi vào chu kỳ tế bào. Những sơ đồ chung của truyền tín hiệu giữa các tế bào là:



- Tự tiết: các tế bào đáp ứng với những chất truyền tín hiệu do chính chúng tiết ra.
- Cận tiết: một tế bào sản xuất ra những chất ảnh hưởng đến những tế bào đích ở rất gần.
- Nội tiết: những tế bào tổng hợp các hormone lưu thông trong máu để tác động lên các tế bào đích ở xa.

5. KHÁI QUÁT VỀ CÁC THỤ THỂ VÀ NHỮNG ĐƯỜNG TRUYỀN TÍN HIỆU

Những tương tác thụ thể- phối tử thường gây nên nhị trùng hoá và tam trùng hoá của thụ thể để truyền tín hiệu. Những phân tử thụ thể đơn cũng có thể truyền tín hiệu nhưng thường chỉ sau khi chiêu mộ những protein đáp ứng trong dịch bào tương thứ phát. Một cách đơn giản, truyền tín hiệu (chuyển đổi những kích thích ngoài tế bào thành những sự kiện trong tế bào) xảy ra bằng cách sinh ra những lớp protein kinase có thứ tự.

- Những thụ thể với hoạt động của kinase nội sinh: hầu hết những thụ thể của yếu tố phát triển (ví dụ, PDGFR, EGFR, FGFR) có những hoạt động của tyrosine kinase nội sinh, chúng được hoạt hoá sau gắn phối tử. Những kinase hoạt động BMP, protein tạo hình xương; MMP, matrix metalloproteinase; HA, acid hyaluronic, TIMP, yếu tố ức chế mô của matrix sau đó phosphoryl hoá những phân tử tác động xuôi dòng dẫn đến hoạt hoá chúng. Những tyrosin của thụ thể đã được phosphoryl hoá cũng cho phép đưa vào và hoạt hoá những protein của chất dịch bào tương khác nhau, bao gồm những protein trong đường truyền tín hiệu của Ras, đường phosphoinositide-3 (PI-3)-kinase, phospholipase $C\gamma$ (PLC γ) trong đường protein kinase C và những thành phần của nhóm Sre của các kinase.

- Ras đã hoạt hoá gắn với Raf, nó phosphoryl hoá một nhóm các protein kinase hoạt hoá gián phân (MAP).

- Đường PI3 hoạt hoá những loạt kinase bao gồm Akt thường dẫn đến sự sống sót của tế bào.

- Sự hoạt hoá PLC γ dẫn đến việc sản xuất inositol 1,4,5-triphosphat (IP3) theo sau là việc giải phóng calci từ lưới nội nguyên sinh, và hình thành diacylglycerol với sự hoạt hoá của protein kinase C (và phosphoryl hoá protein phụ thôi).

- Những thụ thể không có hoạt hoá của kinase nội sinh; Những thụ thể này kết hợp với hoạt hoá những protein kinase của chất dịch bào tương; ví dụ, Janus kinase (JAKs) của bào tương liên kết những thụ thể đã hoạt hoá với STATs (truyền tín hiệu đã hoạt hoá phiên mã) xuôi dòng, nó chuyển động như con thoi vào nhân và hoạt hoá việc phiên mã gen.

- Những thụ thể liên kết protein G: những thụ thể này (>1500 đã được mô tả cho đến nay) cũng chứa bảy chiều dài xuyên màng; chúng bao gồm những thụ thể chemokin cũng như những thụ thể cho epinephrine và glucagon. Việc gắn phối tử hoạt hoá một phức hợp protein G truyền tín hiệu sinh ra những yếu tố truyền tín hiệu thứ phát trong tế bào bao gồm calci và 3', 5'- cyclic adenosine monophosphat (CAMP).



– Những thụ thể của hormon steroid: **những phối tử cho những thụ thể này** là ưa lipid và vì vậy khuếch tán một cách trực tiếp qua màng bào tương; **những thụ thể này là những yếu tố phiên mã** trong nhân được hoạt hoá bởi gắn phối tử.

Bảng 5: Những yếu tố phát triển và cytokin tham gia vào việc tái sinh và hàn gắn vết thương

Cytokin	Viết tắt	Nguồn gốc	Chức năng
Yếu tố phát triển biểu bì	EGF	Tiểu cầu, đại thực bào, nước bọt, nước tiểu, sữa, huyết tương	Sinh gián phân với những tế bào sừng và nguyên bào xơ, kích thích sự di chuyển của tế bào sừng và sự hình thành mỡ hạt.
Yếu tố phát triển dạng alpha	TGF- α	Những đại thực bào, lympho bào T, những tế bào sừng và nhiều mô	Giống như EGF, kích thích sự phiên mã của những tế bào gan và một số tế bào biểu mô.
Yếu tố phát triển tế bào gan/yếu tố tản ra	HGF	Những tế bào trung mô	Kích thích sự tăng sinh của những tế bào biểu mô và nội mô và của tế bào gan; làm tăng sự vận động của tế bào.
Yếu tố phát triển của tế bào nội mô mạch (A,B,C,D)	VEGF	Những tế bào trung mô	Tăng tính thấm mạch máu, gây gián phân với những tế bào nội mô
Yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu (A,B,C,D)	PDGF	Tiểu cầu, đại thực bào, tế bào nội mô, các tế bào sừng, tế bào cơ trơn	Hoá ứng động với bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, nguyên bào xơ và những tế bào cơ trơn; hoạt hoá bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, nguyên bào xơ gây gián phân với những nguyên bào xơ, những tế bào nội mô và những tế bào cơ trơn; kích thích sản xuất MMPs, fibronectin và HA; kích thích tạo mạch và có vết thương; sửa đổi, ức chế kết dính tiểu cầu, điều hoà bộc lộ integrin.
Yếu tố phát triển nguyên bào xơ 1 (acid), 2 (kiềm)	PGF	Đại thực bào, dưỡng bào, lympho bào T, tế bào nội mô nguyên bào xơ, và nhiều mô	Hoá hướng động với những nguyên bào xơ; gây gián phân với những nguyên bào xơ và những tế bào sừng; kích thích sự di chuyển của tế bào sừng, tạo mạch, có vết thương và lắng đọng chất cơ bản.
Yếu tố phát triển chuyển dạng beta (1,2,3), những thành phần khác của nhóm này là BMP và activin	TGF- β	Những tiểu cầu, lympho bào T, đại thực bào, tế bào nội mô, tế bào sừng, tế bào cơ trơn, nguyên bào xơ	Hoá hướng động với những bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, lympho bào, nguyên bào xơ, và tế bào cơ vân; kích thích tổng hợp TIMP, di chuyển tế bào sừng, tạo mạch và tạo xơ; ức chế sản xuất MMPs và tăng sinh của tế bào sừng; điều hoà sự bộc lộ của integrin và những cytokin khác; gây sản xuất TGF- β

Yếu tố phát triển tế bào sừng (cũng gọi là FGF-7)	KGF	Nguyên bào xơ	Kích thích sự di chuyển tăng sinh và biệt hoá của tế bào sừng
Yếu tố phát triển giống insulin 1	IGF-1	Đại thực bào, nguyên bào xơ và những tế bào khác.	Kích thích tổng hợp những proteoglycan sulfat, collagen, sự di chuyển của tế bào sừng và tăng sinh của tế bào xơ; tác động nội tiết tố giống như hormon phát triển
Yếu tố hoại tử u	TNF	Những đại thực bào, dưỡng bào và lympho bào T.	Hoạt hoá đại thực bào, điều hoà những cytokin khác; nhiều chức năng
Interleukin	IL1 v.v	Đại thực bào, dưỡng bào, tế bào sừng, lympho bào và nhiều mô.	Nhiều chức năng. Một số ví dụ: hoá hướng động với bạch cầu đa nhân trung tính (IL1) và những nguyên bào xơ (IL4), kích thích tổng hợp MMP-1 (IL1), tạo mạch (IL8), tổng hợp TIMP (IL6); điều hoà những cytokin khác
Interferon	IFN- α v.v...	Những lympho bào và những nguyên bào xơ.	Hoạt hoá đại thực bào; ức chế tăng sinh nguyên bào xơ và tổng hợp của MMPs; điều hoà những cytokin khác

6. YẾU TỐ PHIÊN MÃ

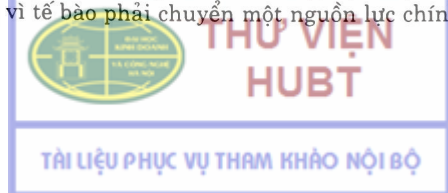
Những yếu tố này bao gồm những sản phẩm của gen thúc đẩy sự phát triển (ví dụ, C-MYC và C-Jun) và những gen ức chế chu kỳ tế bào (ví dụ, p53); chúng có cách sắp xếp modul với những vùng riêng biệt cho gắn DNA và điều hoà phiên mã. Kết quả cuối cùng của việc truyền tín hiệu là việc phiên mã gen bị thay đổi được điều khiển bởi những thay đổi trong hoạt động của yếu tố phiên mã. Nói chung, những phản ứng nhanh đòi hỏi việc truyền tín hiệu của tế bào không cho phép tổng hợp mới những yếu tố phiên mã, mà thường dựa vào những biến đổi sau phiên mã cho phép việc di chuyển của yếu tố phiên vào nhân. Những biến đổi bao gồm nhị trùng hoá, phosphoryl hoá và giải phóng những yếu tố ức chế gắn cơ bản.

7. CHU KỲ TẾ BÀO VÀ VIỆC ĐIỀU HOÀ TĂNG SINH TẾ BÀO

Nói chung, sự tăng sinh tế bào được kích thích bởi một số kết hợp của những yếu tố phát triển hoà tan và việc truyền tín hiệu từ những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào (ECM).

- Một số đường phosphoryl hoá protein liên quan đến những cyclin và những kinase phụ thuộc (CDKs). CDKs là những protein kinase được bọc lộ một cách cơ bản, chúng chỉ trở nên hoạt động sau khi tạo thành những phức hợp với những cyclin đặc hiệu. Cyclin là những protein điều hoà, nồng độ của chúng tăng và giảm trong chu kỳ tế bào.

- Những kết hợp khác nhau của cyclin và CDKs kết hợp với những bước chuyển tiếp quan trọng của chu kỳ tế bào. Ví dụ, sự chuyển tiếp G/S là một điểm giới hạn quan trọng vì tế bào phải chuyển một nguồn lực chính của tế bào để phiên



mã DNA của nó. Những phức hợp cyclin- CDK điều hoà chu kỳ tế bào bằng việc phosphoryl hoá những protein đích khác nhau (ví dụ, những protein tham gia vào việc khởi đầu của việc phiên mã DNA hoặc tạo thành thoi gián phân). Những phức hợp Cyclin- CDK được điều hoà bằng hiện tượng dị hoá hoặc bằng việc gắn với các chất ức chế của CDK.

- Những điểm kiểm soát tạo được một cơ chế giám sát để đảm bảo rằng những bước chuyển tiếp quan trọng trong chu kỳ tế bào xảy ra theo một trật tự đúng đắn và những sự kiện quan trọng được thực hiện với độ chính xác cao. Ví dụ, gen ức chế p53 được hoạt hoá để đáp ứng với tổn thương DNA và ức chế sự tiến triển tiếp theo vào chu kỳ tế bào bằng việc tăng bậc của chất ức chế CDK (thậm chí nó có thể gây chết tế bào theo chương trình).

8. CƠ CHẾ CỦA TÁI SINH MÔ

Những sinh vật lưỡng cư có khả năng tái sinh rất ấn tượng được cho là do khả năng những tế bào yên lặng (ngay cả những tế bào cơ tim) đi vào lại chu kỳ tế bào và sự biệt hoá có hiệu quả của những tế bào mầm trong những vùng tổn thương. Những động vật có vú không có khả năng này và việc tái sinh trong mô bị tổn thương phần lớn là một sự phát triển bù trừ liên quan đến phì đại và tăng sinh tế bào; nó thường hồi phục khả năng chức năng nhưng không nhất thiết hồi phục được đặc điểm giải phẫu ban đầu. Sự không tương xứng của một tái sinh thực sự ở những động vật có vú được quy cho là do một phản ứng tăng sinh xơ nhanh và sự hình thành sẹo sau thương tích. Mặc dù một số mô của người lớn trưởng thành có thể tái sinh ở một mức độ có ý nghĩa (ví dụ, quá sản gan bù trừ), những cơ quan khác (thận, tụy, các tuyến thượng thận, tuyến giáp, và phổi) có khả năng tái sinh cực kỳ giới hạn ngoài một số năm đầu của đời sống. Do đó, vì thận ở người lớn không thể tạo ra những ống sinh niệu mới, sự phát triển của thận còn lại sau cắt thận một bên chỉ là sự phì đại của ống sinh niệu và sự phiên mã (sinh sản) của tế bào biểu mô ống có giới hạn. Sự tái sinh của những tế bào β của tụy liên quan đến sự biệt hoá của những tế bào mầm hoặc sự chuyển biệt hoá của những tế bào ống tụy. Sự tái sinh của gan sau cắt gan một phần là sự sinh sản của những tế bào thuần thực không có sự tham gia của tế bào mầm.

8.1. Tương tác của chất cơ bản ngoài tế bào và chất cơ bản - tế bào

Chất cơ bản ngoài tế bào ảnh hưởng một cách rõ rệt đến sự phát triển và chức năng của tế bào; nó bao gồm những protein cấu trúc xơ (ví dụ, sợi tạo keo) và glycoprotein dính vùi trong một chất quánh của proteoglycan và hyaluronan. Những đại phân tử này tụ tập trong một chất cơ bản kẽ, có trong các khoang giữa các tế bào hoặc vào trong màng đáy áp vào màng bào tương của tế bào.

8.2. Sợi tạo keo

Những protein của mô liên kết này tạo nên sức bền căng giãn. Thông thường, ít nhất một phần của mỗi phân tử sợi tạo keo bao gồm một sợi tết hình xoắn ba của ba chuỗi polypeptid, mỗi chuỗi có một sự nối tiếp lặp lại quan trọng nhất của glycine-X-Y (X và Y là bất kỳ một acid amin nào). Có ít nhất 27 typ sợi tạo keo. Các typ I, II, III, V và XI là những sợi tạo keo dạng tơ và là nhiều nhất; sợi tạo keo của

da và xương phần lớn là typ I, trong khi sợi tạo keo của sụn hầu hết là typ II. Typ IV tạo thành những dải thay cho những tơ và là loại sợi tạo keo chính được tìm thấy trong màng đáy. Những sợi tạo keo khác có thể tạo thành những mạng lưới của chất cơ bản ngoài tế bào hoặc tham gia vào việc làm chỗ dựa vững chắc của tế bào.

Chất tiền tạo keo được tổng hợp như những chuỗi α riêng lẻ, sau đó là hydroxyl hoá bằng enzym của prolin và lysin. Ba chuỗi sau đó liên kết để tạo thành một chuỗi xoắn ba và sản phẩm được chế tiết. Trong khoảng ngoài tế bào, những đoạn C- hình cầu và N-tận cùng được phân tách do tiêu protein và lysin oxidase (hoạt động enzym của nó phụ thuộc vào vitamin C) oxy hoá lysin và hydroxylysin để cho phép liên kết chéo giữa các chuỗi và ổn định các tơ.

8.3. Elastin, Fibrillin và các sợi chun

Elastin cung cấp chất cơ bản ngoài tế bào có tính chun giãn (kéo dài ra và co lại). Những sợi chun bao gồm một lõi trung tâm elastin với một khung giàn giáo kết hợp của fibrillin, một glycoprotein 350-kD. Những sai sót do di truyền của fibrillin (ví dụ, trong hội chứng Marfan) gây hậu quả hình thành những sợi chun bất thường.

8.4. Protein dính tế bào

Những protein này được xếp loại thành bốn nhóm chính: nhóm globulin miễn dịch, cadherin, integrin. Trong các màng tế bào, chúng tác động như những thụ thể gắn với những phân tử tương tự hoặc khác. Cadherin và integrin là những protein xuyên màng liên kết với bề mặt tế bào (và vì vậy được gọi là chất cơ bản ngoài tế bào) với khung tế bào trong tế bào.

- Cadherin (trên 90 loại) làm trung gian cho những tương tác phụ thuộc calci với cadherin trên những tế bào lân cận và tương tác với khung xương tế bào qua catenin; những cadherin gắn β -catenin liên kết với α -catenin rồi gắn với actin. Những tương tác tế bào- tế bào do tác động trung gian của cadherin và catenin giữ vai trò chính trong sự vận động và biệt hoá của tế bào; chúng cũng gây ra "ức chế tiếp xúc" của tăng sinh tế bào xảy ra khi chúng sát vào nhau. Những đột biến của β -catenin tham gia vào việc sinh ung thư.

- Integrin tham gia trong dính tế bào- tế bào cũng như dính với chất cơ bản ngoài tế bào do gắn với fibronectin và laminin.

- Fibronectin gắn với nhiều phân tử (ví dụ, collagen, fibrin, proteoglycan và những thụ thể bề mặt tế bào). Sự tách intron xen kẽ khỏi mRNA của fibronectin tạo ra hoặc fibronectin của mô (tạo thành những tập hợp tơ ở vị trí vết thương đang hàn gắn) hoặc fibronectin huyết tương tạo thành những cục máu đông tạm thời trong những vết thương trước khi có lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào.

- Laminin là glycoprotein có nhiều nhất trong màng đáy; nó có những vùng gắn cho cả chất cơ bản ngoài tế bào và những thụ thể bề mặt tế bào.

- Việc gắn của phối tử với những integrin gây ra việc hình thành bó và tạo thành những phức hợp *dính ổ*; những phức hợp này có chức năng như những thụ thể đã hoạt hoá để kích thích những đường truyền tín hiệu. Có sự trùng lặp chức



năng giữa việc truyền tín hiệu của integrin và thụ thể của yếu tố phát triển, cả hai truyền những tín hiệu của môi trường là tế bào tham gia vào việc điều hoà tăng sinh, chết tế bào theo chương trình hoặc biệt hoá.

Bảng 6: Những typ collagen chính, sự phân bố mô và các bệnh di truyền

Typ collagen	Phân bố mô	Những bệnh di truyền
Collagen đỏ		
I	Có khắp nơi trong những mô cứng và mềm	Tạo xương không hoàn chỉnh Hội chứng Ehlers-Danlos-typ lỏng khớp
II	Sụn, đĩa đệm liên đốt sống, thể thuỷ tinh	Loạn sinh sụn typ II, hội chứng loạn sản đầu xương sống
III	Các cơ quan rỗng, những mô mềm	Hội chứng Ehlers-Danlos mạch máu
V	Những mô mềm, mạch máu	Hội chứng Ehlers-Danlos kinh điển
XI	Sụn, thuỷ tinh thể	Hội chứng Stickler
Collagen của màng đáy		
IV	Các màng đáy	Hội chứng Alport
Những collagen khác		
VI	Khắp nơi trong các tơ	Bệnh cơ Bethlem
VII	Những tơ neo ở vùng nối thượng bì-trung bì	Mụn bồng rộp tiêu thượng bì loạn dưỡng
IX	Sụn, những đĩa liên đốt sống	Nhiều loạn sản đầu xương
XVII	Collagen xuyên màng trong những tế bào thượng bì	Mụn bồng rộp, teo thượng bì toàn diện teo lạnh tính
XV và XVIII	Những collagen tạo endostatin, những tế bào nội mô	Hội chứng Knobloch (collagen typ XVIII)

Những phân tử dính được chế tiết có ý nghĩa khác là:

SPARC (protein chế tiết acid và giàu cystein), cũng được biết như osteonectin; góp phần vào việc tái tạo lại mô sau tổn thương và là một yếu tố ức chế tạo mạch.

Thrombospondin, một nhóm những protein lớn nhiều chức năng; một số ức chế tạo mạch.

Osteopontin điều hoà vôi hoá và cũng kích thích di chuyển bạch cầu.

Tenacin, những protein nhiều monome lớn tham gia vào phát triển hình dạng và dính tế bào.

8.5. Proteoglycans và acid hyaluronic

Những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào này có một lõi protein liên kết với một hoặc nhiều polysaccharid được gọi là glycosaminoglycan- polyme lặp lại



dài của disaccharid đã biến đổi (ví dụ, heparan sulfat). Những proteoglycan cũng có thể là những protein màng tích hợp (ví dụ, syndecan). Hyaluronan là một phân tử hết sức lớn với nhiều đoạn lặp lại của disaccharid; nó có vai trò như một phối tử cho những thụ thể bề mặt và những protein lõi khác. Hyaluronan gắn với những lượng lớn nước, làm cho chất cơ bản ngoài tế bào có sức trương phồng của nó và đề kháng với sức ép.

8.6. Sửa chữa bằng sự lành bệnh, hình thành sẹo và xơ hoá

Sau tổn thương, các mô có thể tái sinh hoặc lành bệnh. Tái sinh có nghĩa là hồi phục mô giống như mô đã bị mất sau tổn thương; lành bệnh là một phản ứng tăng sinh xơ, nó "vá" hơn là phục hồi mô. Một số mô có thể được tổ chức lại hoàn toàn sau tổn thương (ví dụ, xương sau gãy xương, hoặc biểu mô sau vết thương da nông). Với những mô không có khả năng tái sinh, việc sửa chữa được thực hiện bằng sự lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào, tạo nên một sẹo. Nếu tổn thương tiếp diễn, viêm trở nên mạn tính, tổn thương mô và sửa chữa xảy ra đồng thời; lắng đọng chất cơ bản ngoài tế bào trong trạng thái này được gọi là xơ hoá. Thông thường, từ xơ hoá áp dụng cho bất kỳ một lắng đọng bất thường nào của mô liên kết. Trình tự của sự hàn gắn vết thương bao gồm:

- Một phản ứng viêm loại trừ những kích thích ban đầu, loại bỏ mô bị tổn thương và gây ra lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào.
- Tăng sinh và di chuyển của các tế bào trung mô và mô liên kết .
- Tạo thành những huyết quản mới (tạo mạch) và mô hạt .
- Tổng hợp những protein của chất cơ bản ngoài tế bào .
- Làm lại mô .
- Co vết thương và đạt được độ bền của vết thương .

Những yếu tố chính tham gia vào mỗi bước được trình bày trong bảng 7

Bảng 7: Những yếu tố phát triển và cytokin ảnh hưởng đến các bước khác nhau trong hàn gắn vết thương

Hoạt động trong hàn gắn vết thương	Những yếu tố tham gia
Hoá hướng động bạch cầu đơn nhân	PDGF, FGF, TGF- β
Di chuyển của nguyên bào xơ	PDGF, EGF, FGF, TGF- β , TNF, IL1
Tăng sinh của nguyên bào xơ	PDGF, EGF, FGF, TNF
Tạo mạch	VEGF, Ang, FGF
Tổng hợp collagen	TGF- β , PDGF
Tiết collagenase	PDGF, FGF, EGF, TNF, chất ức chế TGF- β

Sự sửa chữa bắt đầu sớm trong viêm. Vào 24 giờ sau tổn thương, những nguyên bào xơ và những tế bào nội mô của huyết quản bắt đầu tăng sinh để tạo thành mô hạt, một dấu ấn của sự hàn gắn vết thương, thuật ngữ này có nguồn gốc

từ hình ảnh hạt, mầm, màu hồng trên bề mặt vết thương. Về mô học, có những nguyên bào xơ tăng sinh với nhiều huyết quản tân tạo trong một chất cơ bản lỏng lẻo. Mô kẽ phù bởi vì những huyết quản mới để rõ rĩ, cho phép protein và hồng cầu đi ra.

8.7. Tạo mạch

Tạo mạch là quan trọng trong hàn gắn vết thương, sự phát triển của u và tạo mạch máu cho những mô thiếu máu. Trong phát triển của phôi, các mạch máu phát sinh bằng tạo mạch, một lưới mao mạch được tập hợp lại từ những nguyên bào mạch tiền thân của tế bào nội mô. Trong những mô trưởng thành, sự hình thành huyết quản được gọi là tạo mạch mới. Nó được hình thành từ việc chia nhánh của những huyết quản đã có từ trước hoặc bằng việc chiêu mộ những tế bào tiền thân của nội mô từ tủy xương.

8.7.1. Tạo mạch máu mới từ những tế bào nội mô tiền thân

Trong phát triển của phôi, một nguyên bào mạch tiền thân chung sinh ra cả tế bào mầm tạo máu và những nguyên bào mạch; những nguyên bào tăng sinh, di chuyển tới những vị trí ngoại vi và có thể biệt hoá thành những tế bào nội mô, tế bào quanh mạch và những tế bào cơ trơn của huyết quản. Những tế bào tiền thân của nội mô. Những tế bào tiền thân của nội mô giống nguyên bào mạch cũng được tăng trổ trong tủy xương của người trưởng thành và có thể kích thích tạo mạch máu mới; chúng tham gia vào việc thay thế những tế bào nội mô bị mất, trong nội mô hoá mạch được cấy ghép và trong tạo mạch máu mới ở những cơ quan thiếu máu, những vết thương da và những u.

Tạo mạch mới từ những huyết quản đã có từ trước xảy ra theo từng bước:

- Oxid nitơ làm giãn những huyết quản đã có từ trước.
- VEGF gây tăng tính thấm thành mạch.
- Metalloproteinase phân giải màng đáy.
- Yếu tố hoạt hoá plasminogen làm ngăn cản tiếp xúc tế bào- tế bào của tế bào nội mô.
- Những tế bào nội mô tăng sinh và di chuyển về phía chất kích thích tạo mạch mới.
- Sự thuận thực của tế bào nội mô xảy ra bao gồm sự ức chế phát triển và tạo lại các ống mao mạch.
- Những tế bào quanh nội mô (tế bào quanh mạch với những mao mạch nhỏ và tế bào cơ trơn của mạch cho những huyết quản lớn hơn) được chiêu mộ.

8.7.2. Những yếu tố phát triển và thụ thể tham gia vào tạo mạch máu mới

VEGF và angiopoietin (Ang) là những yếu tố quan trọng nhất; thụ thể của VEGF-2 tyrosine kinase (giới hạn chủ yếu với các tế bào nội mô và những tế bào tiền thân của tế bào nội mô) là thụ thể quan trọng nhất với tạo mạch máu mới (mặc dù FGF2 cũng có thể kích thích sự tăng sinh biệt hoá và di chuyển của tế bào nội mô).

8.7.3. Sự tương tác VEGF/VEGF - 2

- Huy động những tế bào tiền thân của nội mô từ tủy xương và kích thích sự tăng sinh và biệt hoá của chúng ở những vị trí tạo mạch máu mới.

- Kích thích sự tăng sinh và di chuyển của những tế bào nội mô hiện có, thúc đẩy sự nảy chồi của mao mạch.

Sự ổn định của những huyết quản mới dễ vỡ đòi hỏi sự chiêu mộ của những tế bào quanh mạch và những tế bào cơ trơn sự lắng đọng của những protein của chất cơ bản ngoài tế bào; angiopoietin 1 và 2, PDGF và TGF- β tham gia vào quá trình này.

- Angiopoietin 1 tương tác với thụ thể của tế bào nội mô Tie2 để chiêu mộ những tế bào quanh nội mô. Sự tương tác này cũng kích thích sự thuận thực của mạch máu từ những ống đơn giản thành những cấu trúc phức tạp hơn và giúp duy trì sự yên lặng của tế bào nội mô. Những tương tác của angiopoietin 2- Tie2 có tác động đối lập; những tế bào nội mô trở nên đáp ứng hơn với kích thích của VEGF.

- PDGF chiêu mộ những tế bào cơ trơn

- TGF- β làm ổn định những huyết quản mới được hình thành bằng việc kích thích sản xuất chất cơ bản ngoài tế bào.

8.7.4. Các protein của chất cơ bản ngoài tế bào như những yếu tố điều hoà tạo mạch mới

Sự di chuyển có định hướng của những tế bào nội mô trong tạo mạch máu mới đã được kiểm soát bởi:

- Những Integrin, đặc biệt $\alpha\beta 3$ (quan trọng trong việc tạo thành và duy trì các mạch máu mới hình thành).

- Những protein của chất cơ bản ngoài tế bào, bao gồm thrombospondin 1, SPARC, và tenascin C.

- Những protease (ví dụ, những yếu tố hoạt hoá plasminogen và metalloproteinase) tạo lại mô trong khi có xâm nhập của tế bào nội mô. Chúng giải phóng VEGF gắn chất cơ bản và FGF-2 để kích thích tạo mạch máu mới, cũng như những chất ức chế của tạo mạch máu mới (ví dụ, endostatin, một mảnh nhỏ collagen XVIII).

8.8. Sự hình thành sẹo

Sự hình thành sẹo xảy ra trong khung của mô hạt ban đầu. Gồm ba bước chung xảy ra:

8.8.1. Sự di chuyển và tăng sinh của nguyên bào xơ

Tính thấm thành mạch tăng gây lắng đọng protein của huyết tương (ví dụ, fibronectin và fibrinogen), cung cấp chất cơ bản tạm thời cho sự xâm nhập vào trong của nguyên bào xơ. PDGF, EGF, FGF và TGF- β và những cytokin IL1 và TNF điều hoà sự di chuyển và tăng sinh của nguyên bào xơ.



8.8.2. Sự lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào và hình thành sẹo

Khi việc sửa chữa tiến triển, số lượng những tế bào nội mô và những nguyên bào xơ đang tăng sinh giảm, những nguyên bào xơ tổng hợp nhiều hơn, lắng đọng nhiều collagen và những thành phần khác của chất cơ bản ngoài tế bào. Việc tổng hợp của chất cơ bản ngoài tế bào được kích thích bởi những yếu tố phát triển (ví dụ, PDGF, FGF, TGF- β) và những cytokin (ví dụ, IL1) được chế tiết bởi những nguyên bào xơ và những bạch cầu trong những vết thương đang liền. Sự phân giải của chất cơ bản ngoài tế bào cũng giảm. Thông thường, một khung giàn giáo của mô hạt được chuyển đổi thành một sẹo bao gồm những nguyên bào xơ và sợi tạo keo.

8.8.3. Việc sửa lại mô

Việc thay thế một mô hạt bằng một sẹo sau đó liên quan với những thay đổi của thành phần chất cơ bản ngoài tế bào. Ngoài việc điều hoà tổng hợp của chất cơ bản ngoài tế bào, những yếu tố phát triển khác nhau cũng điều hoà việc tổng hợp và hoạt hoá của những metalloproteinase của chất cơ bản (MMP), một nhóm của trên 20 enzym phân giải chất cơ bản ngoài tế bào. Việc sản xuất MMP bị ức chế bởi TGF- β . MMP được chế tiết như một tiền enzym và được hoạt hoá ngoài tế bào, chúng cần có kẽm để hoạt động.

- Collagenase của mô kẽ phân tách collagen dạng tơ typ I, II và III.
- Gelatinase phân giải collagen vô hình cũng như fibronectin .
- Stromelysin tác động trên nhiều thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào, bao gồm proteoglycan, laminin, fibronectin và collagen vô hình.
- ADAMs (vùng disintegrin và metalloproteinase) là MMP giới hạn màng được giải phóng ra vùng ngoài tế bào của những protein bề mặt tế bào (ví dụ, những thể tiền thân của TNF và TGF- α). Những MMP đã được hoạt hoá bị ức chế nhanh chóng bởi những chất ức chế mô khác nhau của metalloproteinase (TIMPs). Tác động rõ rệt của việc tổng hợp ECM so với việc phân giải gây hậu quả là cắt lóc vết thương của những vị trí bị tổn thương và tạo lại khung mô liên kết.

8.9. Việc hàn gắn vết thương da

Việc hàn gắn vết thương trong da được minh họa theo những nguyên lý sửa chữa với nhiều mô. Trong những vết thương rất nông, biểu mô được tái tạo lại và chỉ hình thành một sẹo rất nhỏ. Với một tổn thương rộng hơn, sản phẩm cuối cùng không hoàn chỉnh về chức năng; những phần phụ của thương bì (lông, những tuyến mồ hôi) không tái sinh và sẹo mô liên kết thay thế một mạng lưới collagen trong trung bì ban đầu.

Việc hàn gắn vết thương tiến triển theo cách có trình tự qua những giai đoạn trùng khớp của một quá trình được mô tả dưới đây:

- Gây nên viêm do một tổn thương ban đầu
- Sự hình thành của mô hạt và tái tạo lại biểu mô
- Lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào và tái tạo lại với sự co kéo vết thương.

Những vết thương da được mô tả một cách kinh điển như là hàn gắn vết thương theo ý định ban đầu hay thứ hai. Quá trình hàn gắn vết thương về cơ bản giống nhau trong cả hai trường hợp. Sự khác biệt là do bản chất của những vết thương.

8.9.1. Hàn gắn vết thương theo cách thứ nhất (những vết thương với mép đối diện nhau)

Một đường rạch ngoại khoa sạch gây chết tế bào tối thiểu và gián đoạn của màng đáy tối thiểu. Quá trình hàn gắn vết thương bao gồm nhiều bước:

- 0 giờ: đường rạch được lấp đầy bởi những cục máu đông
- 3 đến 24 giờ: những bạch cầu đa nhân trung tính
- 24 đến 48 giờ: những tế bào biểu mô di chuyển từ mép vết thương tạo màng đáy, tăng sinh của tế bào là tối thiểu.
- Ngày thứ 3: những bạch cầu đa nhân trung tính được thay thế bởi những đại thực bào. Mô hạt bắt đầu xuất hiện.
- Ngày thứ 5: đường rạch được lấp đầy bởi mô hạt, tạo mạch máu mới và tăng sinh tế bào biểu mô là tối đa, những collagen bắt đầu xuất hiện.
- Tuần lễ thứ 2: viêm, phù, tăng mạch máu trở nên ít đi; tăng sinh nguyên bào xơ kèm theo sự tích lũy collagen tiếp diễn.
- Tháng thứ 2: vết sẹo bao gồm mô liên kết không có viêm được phủ bởi một thượng bì nguyên vẹn.

8.9.2. Hàn gắn vết thương theo cách thứ hai (vết thương với mép bị tách ra)

Trường hợp này xảy ra khi có mất mô lan rộng hơn. Phản ứng viêm mạnh hơn và nhiều mô hạt hơn sẽ được hình thành; sẽ có hình thành sẹo lớn và thượng bì phủ trên sẽ mỏng. Một cách có ý nghĩa nhất, hàn gắn vết thương theo cách thứ hai có đặc điểm là sự co kéo của vết thương trong đó sự thiếu hụt giảm rõ rệt so với kích thước ban đầu, chủ yếu do những hoạt động co lại của những nguyên bào xơ cơ.

8.9.3. Độ bền của vết thương

Độ bền của vết thương phần lớn phụ thuộc vào việc khâu, khi chỉ khâu bị bỏ đi (thường vào 1 tuần) độ bền vết thương chỉ khoảng 10% so với bình thường. Độ bền cơ kéo thường chỉ đạt tới đỉnh cao ở 70% đến 80% so với bình thường trong vòng ba tháng. Điều này kết hợp với tăng tổng hợp collagen vượt quá sự phân hủy collagen, sau đó là liên kết chéo và tăng kích thước sợi collagen.

8.9.4. Các yếu tố tại chỗ và hệ thống ảnh hưởng đến sự hàn gắn vết thương

- Kích thước, vị trí và loại vết thương ảnh hưởng đến sự hàn gắn.
- Những yếu tố tại chỗ làm chậm hàn gắn vết thương bao gồm những nhiễm khuẩn, những lực cơ học (ví dụ, sự vận động hoặc sức căng vết thương).
- Những yếu tố hệ thống.



Tình trạng dinh dưỡng của túc chủ (ví dụ, dinh dưỡng protein, việc dùng vitamin C).

Tình trạng chuyển hoá (đái tháo đường làm chậm hàn gắn vết thương).

Tình trạng tuần hoàn và tình trạng đầy đủ mạch máu.

Những hormon (ví dụ, glucocorticoid) (có thể cản trở quá trình viêm- sửa chữa).

8.9.5. Những biến chứng trong hàn gắn vết thương của da

- Sự hình thành sẹo không đầy đủ: mô hạt hoặc lắng đọng collagen không đầy đủ, sự sửa chữa có thể dẫn đến nứt vết thương hoặc loét.

- Sự sửa chữa quá mức: mô hạt quá nhiều có thể lồi cao lên so với da xung quanh và ngăn cản việc tái tạo lại thượng bì. Sự tích lũy collagen quá nhiều tạo thành một sẹo phì đại lồi cao, sự tiến triển dần vượt xa ngoài vùng tổn thương ban đầu được gọi là sẹo lồi.

- Sự hình thành những co cứng: mặc dù sự co vết thương là một phần bình thường của sự hàn gắn vết thương, một quá trình quá mức được gọi là sự co cứng. Nó gây nên biến dạng vết thương (ví dụ, gây biến dạng bàn tay *quắp*, hoặc giới hạn vận động của khớp).

8.10. Xơ hoá

Sự tăng sinh của tế bào, những tương tác tế bào- tế bào và tế bào- chất cơ bản và sự lắng đọng của chất cơ bản tham gia vào việc hàn gắn vết thương cũng gây nên xơ hoá kết hợp với những bệnh viêm mạn tính, chẳng hạn như viêm khớp dạng thấp hoặc xơ gan. Những bệnh viêm mạn tính là do những kích thích ban đầu vẫn còn tồn tại (ví dụ, tiếp tục phơi nhiễm với độc tố) hoặc sự tồn tại của phản ứng viêm (ví dụ, tổn thương do bức xạ hoặc tự miễn dịch). Trong nhiều trường hợp, những tương tác giữa lympho bào và đại thực bào kéo dài việc tổng hợp và chế tiết những yếu tố phát triển và những cytokin sinh xơ, những protease và những phân tử hoạt động sinh học khác; vì vậy viêm tiếp diễn gây tổn thương mô và xơ hoá tiến triển nặng dần.

Phần III

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN

1. ĐẠI CƯƠNG

Các bệnh nhiễm khuẩn là nỗi đau phổ biến nhất của loài người, là lý do chính mà con người cần có sự chăm sóc y tế và là những nguyên nhân chính gây tử vong. Ít nhất do vi khuẩn và do virus, viêm phổi do nhiễm khuẩn, bệnh lao, sởi, sốt rét, viêm gan B, ho gà và uốn ván gây tử vong nhiều hơn do ung thư và các bệnh tim mạch. Tác động của các bệnh nhiễm khuẩn lớn nhất ở các nước kém phát triển. Ở các nước này, hàng triệu người, chủ yếu là trẻ em dưới 5 tuổi chết vì các bệnh nhiễm khuẩn; mặc dù nó có thể điều trị hoặc dự phòng được. Ngay cả ở các nước đã phát triển của châu Âu và Bắc Mỹ, tử vong, bệnh tật và mất sức sản xuất do các bệnh nhiễm khuẩn là rất lớn. Ở Mỹ, mỗi năm bệnh nhiễm khuẩn gây trên 200.000 trường hợp tử vong, trên 50 triệu ngày nằm bệnh viện và trên 2 tỷ ngày nghỉ việc hoặc nghỉ học.

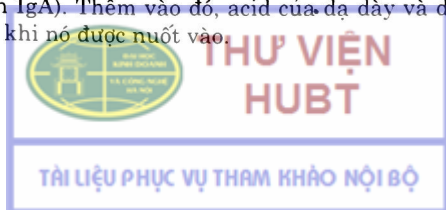
Các bệnh nhiễm khuẩn là các bệnh gây tổn thương mô hoặc rối loạn chức năng gây nên do vi sinh vật. Nhiều bệnh trong số các bệnh này như cúm, giang mai và lao là bệnh lây, nghĩa là có thể truyền từ người này sang người khác. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhiễm khuẩn chẳng hạn như bệnh do legionella, histoplasma và toxoplasma không phải là bệnh lây. Người bị nhiễm khuẩn không chỉ từ những người khác mà cũng từ các nguồn khác nhau, bao gồm các động vật, côn trùng, đất, không khí, các vật dụng và các chủng vi khuẩn nội sinh của cơ thể người.

1.1. Tính gây nhiễm khuẩn và độc tính

Độc tính là khái niệm chỉ khả năng một vi khuẩn gây nhiễm khuẩn và gây bệnh với mức độ trầm trọng khác nhau. Vi khuẩn phải (1) vào được cơ thể, (2) tránh được nhiều phản ứng của túc chủ, (3) thích nghi được với sự phát triển trong môi trường cơ thể, và sống ký sinh nhờ nguồn vật chất của người.

1.2. Các yếu tố bảo vệ của cơ thể trong nhiễm khuẩn

Các phương thức mà cơ thể ngăn cản hay chống lại nhiễm khuẩn được biết là các cơ chế đề kháng. Có các hàng rào giải phẫu chính với các nhiễm khuẩn- da và hệ thống lọc khí động của đường hô hấp trên- nó ngăn cản hầu hết các vi khuẩn không bao giờ xâm nhập được vào cơ thể. Lớp phủ nhầy- trên mao của đường hô hấp cũng là một đề kháng chủ yếu, nó là một phương tiện đẩy các vi khuẩn xâm nhập được vào hệ thống hô hấp ra ngoài. Các chủng vi khuẩn bình thường khu trú ở đường tiêu hoá và các lỗ khác nhau của cơ thể cạnh tranh với các vi khuẩn từ bên ngoài vào, ngăn cản chúng lấy đủ chất dinh dưỡng và bám vào các vị trí của túc chủ. Các lỗ của cơ thể cũng được bảo vệ bằng việc chế tiết các chất có đặc tính chống vi khuẩn, cả không đặc hiệu (ví dụ lysozym và interferon) và đặc hiệu (thường là các globulin miễn dịch IgA). Thêm vào đó, acid của dạ dày và dịch mật phá huỷ về mặt hoá học vi khuẩn khi nó được nuốt vào.



1.3. Những khác biệt có thể di truyền được

Bước đầu tiên của nhiễm khuẩn thường là một tác động qua lại đặc hiệu cao của một phân tử đích trên vi khuẩn đang gây nhiễm khuẩn với một phân tử thụ thể trên túc chủ. Nếu túc chủ không có các thụ thể thích hợp, vi sinh vật không thể gắn vào đích. Một ví dụ là *Plasmodium vivax*, một ký sinh trùng gây sốt rét ở người. Nó gây nhiễm khuẩn các hồng cầu ở người bằng sử dụng quyết định kháng nguyên của nhóm máu Duffy trên bề mặt tế bào như một thụ thể. Nhiều người, đặc biệt là những người da đen không có các quyết định kháng nguyên này nên không nhạy cảm với *P.vivax*. Do đó, *P.vivax* không có ở nhiều vùng châu Phi. Những khác biệt về chủng tộc và địa dư tương tự trong tính nhạy cảm là rõ rệt với nhiều tác nhân nhiễm khuẩn bao gồm *Coccidioides immitis*, nó phổ biến hơn gấp 14 lần ở người da đen và 175 lần ở những người có tổ tiên Filipin hơn những người da trắng.

1.4. Tuổi

Một số tác nhân nhiễm khuẩn gây bệnh trầm trọng hơn trong tử cung so với ở trẻ em và người lớn. Nhiễm khuẩn thai nhi với cytomegalovirus, virus sởi, parvovirus B19 và *Toxoplasma gondii* cản trở sự phát triển của thai. Phụ thuộc vào thời gian phơi nhiễm, nhiễm khuẩn thai nhi có thể gây nên tổn thương tối thiểu, dị tật bẩm sinh lớn hoặc tử vong. Trái lại, khi các tác nhân gây bệnh này gây nhiễm khuẩn ở trẻ em hoặc người lớn, chúng thường gây ra các bệnh không triệu chứng hoặc triệu chứng tối thiểu.

Tuổi cũng ảnh hưởng đến diễn biến của các bệnh phổ biến, chẳng hạn như ỉa chảy do virus và vi khuẩn. Ở trẻ em lớn hơn và người trưởng thành, các nhiễm khuẩn gây nên khó chịu và phiền toái, nhưng hiếm khi là bệnh nặng. Hậu quả có thể khác nhau ở trẻ em dưới ba tuổi, chúng không thể bù được khối lượng dịch mất nhanh do ỉa chảy nặng.

Các ví dụ khác bao gồm nhiễm khuẩn với *Mycobacterium tuberculosis*, nó gây nên bệnh lao nặng, lan tràn ở trẻ em dưới ba tuổi, có lẽ vì sự không thuần thục của hệ thống miễn dịch do trung gian tế bào. Trái lại, những người nhiều tuổi hơn có diễn biến bệnh tốt hơn. Tuy nhiên, sự thuần thục không phải luôn luôn có lợi trong các nhiễm khuẩn. Virus Epstein-Barr thường gây nên các nhiễm khuẩn có triệu chứng ở thanh niên và người trưởng thành hơn là trẻ em. Virus Varicella-Zoster, nguyên nhân của thủy đậu, gây bệnh nặng hơn ở người lớn, bệnh nhân thường dễ phát sinh viêm phổi do virus.

Những người già thường biểu hiện bệnh nặng hơn với tất cả các nhiễm khuẩn so với người trẻ. Các bệnh hô hấp phổ biến nhất như cúm, phế viêm do phế cầu thường gây tử vong ở những người trên 65 tuổi.

1.5. Hành vi

Mối liên quan giữa hành vi và nhiễm khuẩn có lẽ rõ ràng nhất với các bệnh lây truyền theo đường tình dục. Giang mai, lậu, nhiễm khuẩn chlamydia đường tiết niệu sinh dục, AIDS và một số các bệnh nhiễm khuẩn khác được truyền trước hết do tiếp xúc tình dục. Loại và số lượng của các cuộc quan hệ tình dục ảnh hưởng mạnh mẽ đến nguy cơ mắc bệnh lây truyền theo đường tình dục.



Các đặc điểm khác của hành vi cũng ảnh hưởng đến nguy cơ của các bệnh nhiễm khuẩn mắc phải. Những người mắc bệnh Brucella và sốt Q, những bệnh do vi khuẩn tiền phát của các động vật thuần hoá của trang trại, do tiếp xúc nhiều với các động vật bị nhiễm khuẩn hoặc các chất xuất tiết của chúng. Những nhiễm khuẩn này xảy ra ở những người làm trang trại, người chăn giữ gia súc, người mổ thịt gia súc và trong trường hợp bệnh Brucella ở những người uống sữa không được tiệt trùng. Sự truyền của một số bệnh ký sinh trùng cũng bị ảnh hưởng nhiều bởi hành vi. Bệnh Schistosomiasis mắc phải khi ấu trùng của ký sinh trùng gây nhiễm khuẩn theo đường nước xâm nhập vào da của một tíc chủ nhạy cảm trước hết là bệnh của những nông gia làm việc trong các cánh đồng được tưới bởi nước nhiễm khuẩn. Ngoài ra, các trẻ em bơi trong các hồ và/ hoặc các ao có chứa các vi sinh vật này cũng bị nhiễm khuẩn. Ấu trùng của giun móc và giun lươn sống ở đất ẩm và xâm nhập da của các chi dưới ở những người đi chân đất. Việc dùng giấy có lẽ là yếu tố duy nhất quan trọng nhất làm giảm tỷ lệ các giun tròn truyền qua đất. Bệnh do Anisakia và Diphylllobothria là những bệnh ký sinh trùng mắc phải do ăn cá không nấu chín hoàn toàn. Bệnh toxoplasma là một nhiễm khuẩn nguyên sinh động vật được truyền từ động vật sang người do ăn phải thịt nhiễm khuẩn không được nấu chín hoàn toàn hoặc do tiếp xúc với phân mèo nhiễm khuẩn. Ngộ độc Clostridium botulinum, một ngộ độc thức ăn gây nên do độc tố vi khuẩn là do ăn phải thức ăn đóng hộp không đúng quy cách.

Do con người thay đổi hành vi của mình, họ mở ra những khả năng mới cho các bệnh nhiễm khuẩn. Mặc dù tác nhân của bệnh Legionnaires phổ biến trong môi trường, các khí ung gây nên do các cây đóng băng, các vòi nước, các máy giữ độ ẩm không khí cung cấp các phương tiện gây nên nhiễm khuẩn ở người. Các hành vi truyền thống không nhất thiết bảo vệ sức khoẻ. Hàng trăm nghìn trường hợp uốn ván trẻ sơ sinh ở các nước kém phát triển do bọc cuống rốn bằng đồ dơ bẩn, hoặc phomat làm tại nhà để cầm máu. Các vật liệu này làm dừng chảy máu nhưng thường chứa các bào tử của Clostridium tetani, chúng nảy mầm và giải phóng các độc tố gây bệnh uốn ván. Ở các vùng của châu Phi, nhiều trường hợp bệnh ấu trùng sản dây do uống các thuốc pha chế tại chỗ có chứa, cùng với các tá dược khác, phân của những người nhiễm Taenia solium.

1.6. Các phản ứng của cơ thể bị tổn hại

Một rối loạn hoặc không có bất kỳ một phản ứng của cơ thể là hậu quả của tăng số lượng và sự trầm trọng của các nhiễm khuẩn. Sự phá vỡ của bề mặt da do chấn thương hoặc bỏng thường dẫn đến các nhiễm khuẩn vi khuẩn hoặc nấm xâm nhập. Tổn thương tiêu chất nhầy- tiêu mao của đường hô hấp, như xảy ra trong hút thuốc lá hoặc cúm cản trở việc làm sạch các vi khuẩn được hít vào và gây tăng tỷ lệ mới mắc các phế viêm nhiễm khuẩn. Việc thiếu bẩm sinh của các thành phần bổ thể C5, C6, C7 và C8 cản trở việc hình thành phức hợp tấn công màng hoạt động một cách đầy đủ và cho phép nhiễm khuẩn lan tràn của Neisseria. Các bệnh và thuốc ngăn cản việc sinh sản hoặc chức năng của bạch cầu đa nhân trung tính làm tăng tỷ lệ của nhiễm khuẩn do vi khuẩn.



Khả năng kỹ thuật kéo dài cuộc sống của những người đã bị suy yếu, việc sử dụng rộng rãi các biện pháp độc tế bào và ức chế miễn dịch và sự lan nhanh của đại dịch AIDS đã dẫn đến việc tăng ngày càng nhanh số bệnh nhân với những thiếu hụt nặng các phản ứng của cơ thể. Các đơn vị bỏng và chấn thương, các trung tâm ghép và các cơ sở chăm sóc tăng cường nội và ngoại khoa “chứa đầy” những bệnh nhân không có khả năng bình thường để ngăn ngừa các nhiễm khuẩn. Nhiều bệnh nhân bị ức chế miễn dịch nghĩa là sự thiếu hụt ảnh hưởng đến khả năng của họ tạo ra các phản ứng viêm hoặc miễn dịch. Không chỉ các cơ thể bị ức chế trở thành bị nhiễm khuẩn dễ dàng mà họ thường bị tấn công bởi các vi khuẩn là vô hại với những người bình thường. Ví dụ những bệnh nhân thiếu bạch cầu đa nhân trung tính thường phát sinh nhiễm khuẩn máu, đe dọa đến đời sống của các vi khuẩn cộng sinh bình thường có trên da và đường tiêu hóa.

Các vi khuẩn gây bệnh chủ yếu ở những cơ thể có hệ thống miễn dịch suy giảm được gọi là các tác nhân gây bệnh cơ hội. Thuật ngữ này áp dụng cho các vi khuẩn, nhiều trong số các vi khuẩn này là một phần của các chủng vi khuẩn nội sinh ở người bình thường hoặc của môi trường lợi dụng điều kiện thuận lợi của các cơ chế đề kháng không đầy đủ của cơ thể để tạo ra một cuộc tấn công độc tính hơn.

2. NIỄM VIRUS

Các virus có kích thước từ 20 đến 30 nm và bao gồm ARN và ADN được chứa trong một vỏ protein. Một số virus được bao bọc trong một màng lipid. Các virus không có khả năng chuyển hoá hoặc sinh sản độc lập và vì vậy là những ký sinh bắt buộc trong tế bào, ở đó chúng nhân lên. Sau xâm nhập tế bào, chúng làm chệch hướng khả năng tổng hợp và chuyển hoá của tế bào thành việc tổng hợp các acid nucleic và các protein mã hoá virus.

Virus thường gây bệnh bằng việc giết các tế bào nhiễm khuẩn, nhưng nhiều virus không giết các tế bào. Ví dụ, các rotavirus, một nguyên nhân phổ biến của ỉa chảy làm cản trở chức năng của các tế bào ruột bị nhiễm khuẩn mà không giết chúng, nó ngăn cản các tế bào ruột tổng hợp các protein vận chuyển các phân tử từ lòng ruột, vì vậy gây ỉa chảy.

Các virus cũng có thể thúc đẩy việc giải phóng các chất trung gian hoá học kích thích các phản ứng viêm và miễn dịch. Các triệu chứng của cảm lạnh phổ biến là do việc giải phóng bradykinin từ các tế bào nhiễm khuẩn. Các virus khác gây tăng sinh tế bào và tạo thành các khối u. Các virus u nhú ở người gây tăng các tổn thương tăng sinh của các tế bào vảy, bao gồm các u nhú thông thường và u nhú hậu môn- sinh dục.

Một số virus gây nhiễm khuẩn và tồn tại trong các tế bào không cản trở các chức năng của tế bào, một quá trình được gọi là sự tiềm tàng. Các virus tiềm tàng có thể lộ ra gây bệnh rất lâu sau nhiễm khuẩn tiên phát. Các nhiễm khuẩn cơ hội thường gây nên do các virus vừa gây nên các nhiễm khuẩn tiềm tàng. Các cytomegalovirus và các virus herpes simplex thuộc số các tác nhân cơ hội phổ biến như những tác nhân tiềm tàng và nổi lên gây bệnh ở những người có miễn dịch do trung gian tế bào bị cản trở.



2.1. Nhiễm virus đường hô hấp

2.1.1. Cảm lạnh thông thường

Cảm lạnh thông thường (sổ mũi) là một bệnh cấp tính tự giới hạn của đường hô hấp trên gây nên do nhiễm khuẩn virus ARN, bao gồm trên 100 rhinovirus khác nhau và nhiều coronavirus. Cảm lạnh là phổ biến và phân bố toàn cầu, lan tràn từ người sang người do tiếp xúc với các chất xuất tiết bị nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn thường hay xảy ra trong những tháng mùa đông ở vùng khí hậu ôn hoà và trong mùa mưa ở các vùng nhiệt đới, khi sự lan tràn được tạo thuận lợi bởi những chỗ đông người chen lấn. Ở Mỹ, trẻ em thường bị cảm lạnh 6 đến 8 lần trong một năm và người lớn thường bị hai đến ba lần một năm.

Các virus gây nhiễm khuẩn các tế bào biểu mô hô hấp của mũi, gây tăng tiết chất nhầy và phù. Các rhinovirus và coronavirus có hướng tính với biểu mô đường hô hấp và sinh sản một cách tối ưu ở nhiệt độ dưới 37°C. Vì vậy, nhiễm khuẩn còn gắn với những nơi đi qua lạnh hơn của đường hô hấp trên. Các tế bào nhiễm khuẩn giải phóng các chất trung gian hoá học, chẳng hạn như bradykinin, nó gây ra nhiều triệu chứng kết hợp với cảm lạnh thông thường. Sản xuất chất nhầy tăng, cùng với xung huyết mũi và tắc ống Eustachi là tiền đề cho nhiễm khuẩn thứ phát gây viêm xoang nhiễm khuẩn và viêm tai giữa. Rhinovirus và Coronavirus không phá huỷ biểu mô hô hấp và không gây nên những biến đổi có thể nhìn thấy được. Về lâm sàng, cảm lạnh thông thường có đặc điểm là chảy nước mũi, viêm họng, ho và sốt nhẹ. Các triệu chứng kéo dài khoảng một tuần.

2.1.2. Cúm

Cúm là một nhiễm khuẩn cấp tự giới hạn của đường hô hấp trên và dưới gây nên bởi các chủng virus cúm (influenza virus), có thể là tiền đề cho viêm phổi. Các virus này có vỏ bọc và chứa một chuỗi đơn ARN.

Dịch tế học

Mặc dù ba typ khác nhau của virus cúm A, B và C gây bệnh ở người, cúm A là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất và gây bệnh trầm trọng nhất. Cúm lây nhiễm cao và các vụ dịch lan tràn khắp thế giới. Virus thay đổi theo chu kỳ các kháng nguyên bề mặt của chúng, vì vậy miễn dịch của túc chủ phát triển trong một vụ dịch thường không bảo vệ trong vụ dịch mới.

Bệnh sinh

Cúm lan tràn từ người này sang người khác do các giọt nhỏ và các chất chế tiết của đường hô hấp chứa virus. Khi tiếp cận được bề mặt tế bào biểu mô đường hô hấp, virus dính và đi vào tế bào do hợp nhất với màng tế bào, một quá trình do trung gian của glycoprotein của virus (hemagglutinin), nó gắn với các cận acid sialic trên biểu mô hô hấp ở người. Một khi đã ở trong tế bào, virus hướng tế bào sản xuất các virus thế hệ con cháu và gây chết tế bào. Nhiễm khuẩn thường gây tổn thương cả đường hô hấp trên và dưới. Sự phá huỷ của biểu mô có nhung mao, phá hỏng lớp màng nhầy, tiêu mao đặt tiền đề cho viêm phổi nhiễm khuẩn.

Giải phẫu bệnh

Trong đường hô hấp, virus cúm gây hoại tử và bong biểu mô đường hô hấp có nhung mao, kết hợp với một xâm nhập viêm lympho bào chiếm ưu thế. Sự lan rộng của nhiễm khuẩn tới phổi dẫn đến hoại tử và bong của tế bào lớp phế nang và hình ảnh mô học của viêm phổi do virus.

Biểu hiện lâm sàng

Về lâm sàng, cúm biểu hiện là một khởi phát nhanh bao gồm sốt, rét run, đau cơ, đau đầu, mệt mỏi và ho khan. Các triệu chứng có thể là những biểu hiện đầu tiên của nhiễm khuẩn đường hô hấp trên hoặc biểu hiện của viêm phế quản, viêm khí quản và viêm phổi. Các vụ dịch thường kèm theo tử vong do cả bệnh và các biến chứng của bệnh, đặc biệt ở những người già và những người mắc bệnh tim mạch. Các vaccin virus chết đặc hiệu với các chủng của vụ dịch có hiệu quả 75% trong dự phòng cúm.

2.1.3. Virus á cúm kết hợp với viêm tắc thanh quản

Các virus á cúm gây các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới cấp tính, đặc biệt ở trẻ em nhỏ tuổi. Các virus có vỏ bọc chứa một chuỗi đơn ARN là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm tắc thanh quản (viêm thanh khí phế quản).

Dịch tễ học

Bệnh này phổ biến ở trẻ em dưới 3 tuổi và có đặc điểm là sưng phù dưới thanh môn, chèn ép đường khí và suy hô hấp cấp. Có bốn loại virus á cúm khác nhau về kháng nguyên. Các virus này lan tràn từ người sang người qua khí dung và các chất xuất tiết của đường hô hấp nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn này lây nhiễm cao và bệnh phân bố toàn cầu. Các virus á cúm được phân lập từ 10% trẻ em nhỏ tuổi có bệnh đường hô hấp cấp tính.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Các virus á cúm gây nhiễm khuẩn và giết các tế bào biểu mô hô hấp có nhung mao và gây một phản ứng viêm. Ở những trẻ em rất nhỏ, quá trình này thường lan xuống đường hô hấp thấp hơn và gây nên viêm tiểu phế quản và viêm phổi. Ở trẻ em nhỏ tuổi, khí quản thường hẹp và thanh quản nhỏ. Khi viêm thanh khí quản xảy ra, phù chèn ép đường hô hấp trên đủ gây tắc đường thở và gây viêm tắc thanh quản. Nhiễm virus á cúm thường kết hợp với sốt, giọng khàn và ho. Viêm tắc thanh quản biểu hiện là ho như sữa, tiếng thở rít khi hít vào. Ở trẻ em lớn hơn và người lớn các triệu chứng thường nhẹ.

2.1.4. Virus hợp bào đường hô hấp

Virus hợp bào đường hô hấp (RSV) là virus ARN chuỗi xoắn đơn có vỏ bọc và là nguyên nhân chính của viêm tiểu phế quản và viêm phổi ở trẻ em.

Dịch tễ học

RSV lan tràn từ trẻ em qua trẻ em trong khí dung và chất tiết của đường hô hấp. Virus này phân bố trên toàn cầu và lây nhiễm cao và hầu hết các trẻ em bị lây

nhễm RSV ở tuổi đi học. Sự lan tràn của RSV đặc biệt nhanh chóng ở các quần thể nhạy cảm, chẳng hạn như các trẻ em ở khu vực bệnh viện.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Các protein bề mặt của virus tương tác với các thụ thể đặc hiệu trên biểu mô hô hấp của túc chủ gây nên sự gắn và hoà hợp của virus. RSV gây hoại tử và bong của biểu mô phế quản, tiểu phế quản và phế nang kết hợp với sự xâm nhập viêm gồm tế bào lympho chiếm ưu thế. Các tế bào hợp bào nhiều nhân đôi khi được quan sát thấy trong các mô nhiễm khuẩn.

Biểu hiện lâm sàng

Các trẻ nhỏ và trẻ em nhỏ với viêm tiểu phế quản và phế viêm biểu hiện thở khò khè, ho, suy hô hấp cấp, đôi khi kèm theo sốt. Bệnh thường tự giới hạn, khỏi bệnh trong vòng 1 đến 2 tuần. Ở những trẻ em lớn hơn và người lớn, bệnh nhẹ hơn nhiều. Ở những trẻ em khoẻ mạnh, tử vong do nhiễm khuẩn RSV rất thấp, nhưng tăng rất cao (tới 20%- 40%) ở những trẻ em nằm trong bệnh viện với bệnh tim bẩm sinh hoặc suy giảm miễn dịch.

2.1.5. Adenovirus gây các tổn thương hoại tử đường hô hấp

Adenovirus là các virus ADN không có vỏ bọc được phân lập từ đường hô hấp và đường ruột của người và động vật. Một số typ huyết thanh là nguyên nhân phổ biến của bệnh đường hô hấp cấp và viêm phổi do adenovirus. Một số adenovirus là những nguyên nhân quan trọng ở bệnh phổi mạn tính ở trẻ nhỏ và trẻ em.

Giải phẫu bệnh

Những tổn thương giải phẫu bệnh bao gồm viêm phế quản và viêm tiểu phế quản hoại tử, trong đó các tế bào biểu mô bong và các tế bào viêm có thể lấp đầy các tiểu phế quản bị tổn thương. Viêm phổi kẽ có đặc trưng là các vùng cứng chắc với hoại tử lan rộng, xuất huyết và xâm nhập viêm của bạch cầu đơn nhân. Hai typ riêng biệt của các thể vùi trong nhân- các tế bào hoen ố và các thể vùi typ A Cowdry- gặp ở các tế bào biểu mô của tiểu phế quản và các tế bào lót phế nang.

Các adenovirus typ 40 và 41 gây nhiễm khuẩn các tế bào biểu mô của đại tràng và ruột non ở cả những túc chủ miễn dịch mạnh và suy giảm miễn dịch. Các bệnh nhân AIDS đặc biệt nhạy cảm với các nhiễm khuẩn đường tiết niệu gây nên do adenovirus typ 35.

2.1.6. Hội chứng hô hấp cấp tính trầm trọng (SARS) do Coronavirus

Vào đầu năm 1993, một vụ dịch viêm phổi nặng bắt đầu ở tỉnh Quảng Đông Trung Quốc. Sau đó bệnh lan tràn theo đường của những người du lịch tới các nước châu Á và Mỹ, Canada và châu Âu. Tác nhân gây bệnh nhanh chóng được xác định là một coronavirus mới, nó có thể là đột biến từ một túc chủ không phải người.

Giải phẫu bệnh

Kiểm tra phổi của các bệnh nhân chết vì SARS có tổn thương phế nang lan toả. Các hợp bào nhiều nhân không có các thể vùi virus cũng đã được phát hiện.



Hình ảnh lâm sàng

Về lâm sàng, SARS bắt đầu với sốt và đau đầu, ngay sau đó là ho và khó thở. Giảm lympho bào trong máu là phổ biến và các mức aminotransferase tăng nhẹ. Hầu hết các bệnh nhân hồi phục, nhưng tỷ lệ tử vong cao tới 15% ở những người già và ở những bệnh nhân mắc các bệnh đường hô hấp khác. Không có điều trị đặc hiệu.

2.1.7. Các ngoại ban do virus

2.1.7.1. Sởi (rubeon)

Virus sởi là virus ARN chuỗi đơn có vỏ bọc, gây bệnh tự giới hạn, lây nhiễm cao, cấp tính, có đặc điểm là có các triệu chứng của đường hô hấp trên, sốt và ban, có thể gây nhiễm khuẩn đường hô hấp gây tử vong.

Dịch tễ học

Virus sởi được truyền tới người trong các khí dung và các chất tiết của đường hô hấp. Trong những quần thể dân cư không được tiêm phòng dịch, sởi trước hết là một bệnh ở trẻ em. Cuộc sống hiện nay đã được cải thiện, các vaccin có hiệu quả cao trong dự phòng sởi và loại trừ sự lan tràn của virus. Những nỗ lực mới tiêm vaccin cho toàn dân đã làm cho bệnh sởi không còn phổ biến ở Mỹ. Những nỗ lực tương tự cũng đang được tiến hành trên toàn thế giới để gây miễn dịch cho tất cả các trẻ em. Sởi đặc biệt nặng ở những người trẻ, những người ốm, suy dinh dưỡng. Ở những nước nghèo khổ, bệnh có tỷ lệ tử vong cao (10- 25%). Trong những năm mới đây, sởi được ước đoán giết 1,5 triệu trẻ em mỗi năm và còn là một nguyên nhân chính của tử vong toàn cầu có thể dự phòng được bằng vaccin. Khi sởi lần đầu tiên được xâm nhập vào các quần thể dân cư trước đó chưa tiếp xúc (ví dụ những người Mỹ thổ dân, những người ở đảo Thái Bình Dương), nhiễm khuẩn lan rộng có tỷ lệ tử vong rất cao.

Bệnh sinh

Vị trí đầu tiên của nhiễm khuẩn là các màng niêm mạc của vòm họng và phế quản. Hai glycoprotein bề mặt được gọi là các protein “H” và “F”, làm trung gian cho dính và hợp nhất với biểu mô hô hấp. Từ các tế bào này, các virus lan tràn tới các hạch bạch huyết vùng rồi đi vào dòng máu, dẫn đến lan tràn rộng với tổn thương chủ yếu của da và các mô lympho. Ban đỏ là do tác động của lympho bào T trên các tế bào nội mô bị nhiễm virus.

Giải phẫu bệnh

Virus sởi gây hoại tử của biểu mô hô hấp bị nhiễm khuẩn, kết hợp với một xâm nhập viêm lympho bào chiếm ưu thế. Ở da, virus gây nên viêm mạch của các mạch máu nhỏ. Quá sản lympho thường nổi bật ở các hạch bạch huyết cổ và mạc treo, lách, ruột thừa. Trong các mô lympho, virus đôi khi gây hợp nhất của các tế bào nhiễm khuẩn, sinh ra những tế bào khổng lồ nhiều nhân chứa tới hàng trăm nhân với cả các thể vùi trong bào tương và trong nhân. Các tế bào này, được gọi là các tế bào khổng lồ Warthin Finkendey là đặc trưng bệnh học của bệnh sởi.



Biểu hiện lâm sàng

Sởi biểu hiện đầu tiên là sốt, chảy nước mũi, ho và viêm kết mạc và tiến triển tới những tổn thương niêm mạc và da đặc trưng. Các tổn thương niêm mạc được biết là các điểm Koplik, xuất hiện trên niêm mạc miệng phía sau bao gồm các chấm trắng xám nhỏ trên một nền đỏ. Các tổn thương da bắt đầu ở mặt như một dát sần đỏ, nó thường lan tràn tới thân mình và các chi. Dát phai màu dần trong 3 đến 5 ngày và các triệu chứng giảm dần. Diễn biến lâm sàng của sởi có thể nặng hơn nhiều ở những trẻ em trẻ hơn, những người suy dinh dưỡng, hoặc những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Sởi thường dẫn đến nhiễm khuẩn vi khuẩn thứ phát, đặc biệt là viêm tai giữa và viêm phổi.

2.1.7.2. Bệnh Rubicon kết hợp với các dị tật bẩm sinh

Virus Rubella là một virus ARN chuỗi đơn, có vỏ bọc gây bệnh hệ thống tự giới hạn, nhẹ, thường kết hợp với ban. Nhiều nhiễm khuẩn nhẹ đến mức không chú ý. Tuy nhiên, ở phụ nữ có thai, rubella là một yếu tố bệnh sinh ở thai nhi gây phá huỷ. Nhiễm khuẩn vào giai đoạn đầu thai kì có thể gây chết của bào thai, đẻ non, các dị tật bẩm sinh bao gồm điếc, đục nhân mắt, thiên đầu thống, dị hình tim và chậm phát triển tinh thần.

Dịch tễ học

Tác nhân gây bệnh lan tràn từ người sang người trước hết theo đường hô hấp. Nhiễm khuẩn xảy ra trên toàn cầu. Rubicon không lây nhiễm cao và ở những quần thể dân cư không được tiêm vaccin, 10 đến 15% các phụ nữ trẻ còn nhạy cảm với nhiễm khuẩn trong những năm còn chưa đẻ. Vaccin virus sống giảm độc lực hiện nay có thể dự phòng bệnh rubicon và đã loại trừ phần lớn bệnh ở các nước phát triển.

Bệnh sinh

Rubella gây nhiễm khuẩn biểu mô hô hấp, sau đó reo rắc tới các cơ quan khác nhau qua dòng máu và các bạch mạch. Ban rubicon được cho là hậu quả của một phản ứng miễn dịch với các virus đã lan tràn. Nhiễm khuẩn thai nhi xảy ra qua rau thai trong giai đoạn nhiễm virus huyết của bệnh ở người mẹ. Thai nhi bị nhiễm khuẩn bẩm sinh còn bị nhiễm khuẩn kéo dài và thải một lượng lớn virus vào các dịch của cơ thể, ngay cả sau khi sinh. Nhiễm khuẩn của người mẹ sau khi có mang 20 tuần thường không gây bệnh ở thai nhi một cách có ý nghĩa.

Giải phẫu bệnh

Ở hầu hết các bệnh nhân, bệnh rubicon là một bệnh sốt, cấp tính, nhẹ với chảy nước mũi, viêm kết mạc, bệnh hạch sau tai và ban lan tràn từ mặt xuống thân mình và các chi. Ban mất đi sau ba ngày và hiếm gặp các biến chứng. Có tới 30% các nhiễm khuẩn hoàn toàn không có triệu chứng.

Ở bào thai, tim, mắt và não là những cơ quan hay bị tổn thương nhất. Các tổn thương của tim bao gồm hẹp van động mạch phổi, thiếu sản động mạch phổi, khuyết vách liên thất, còn ống động mạch. Đục nhân mắt, thiên đầu thống và khuyết vồng mạc có thể xảy ra. Điếc là một biến chứng phổ biến của bệnh rubicon phổi. Tổn thương não nặng có thể gây chứng não nhỏ và chậm tinh thần.



2.1.7.3. Parovirus B19 ở người

Parovirus B19 ở người là một virus ADN chuỗi đơn gây các nhiễm khuẩn toàn thân thống có đặc điểm là ban, đau khớp và gián đoạn tạm thời sản xuất hồng cầu.

Bệnh sinh

Parovirus B19 ở người lan tràn từ người sang người theo đường hô hấp. Nhiễm khuẩn là phổ biến và xảy ra trong các đợt bộc phát, chủ yếu ở trẻ em. Cũng chưa biết rõ là các tế bào nào ngoài tiền hồng cầu, hỗ trợ cho sự phiên mã của virus, nhưng sự phiên mã ở một số vị trí của đường hô hấp trước khi reo rắc vào các hồng cầu có thể xảy ra.

Giải phẫu bệnh

Parovirus B19 ở người gây nên những biến đổi tế bào bệnh học đặc trưng trong các tế bào tiền hồng cầu. Nhân của tế bào bị tổn thương to ra và chất nhiễm sắc bị di chuyển ra chu vi do một chất ưa toan giống kính mờ ở trung tâm.

Các biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các bệnh nhân bị bệnh ngoại ban nhẹ được biết như “ban đỏ truyền nhiễm”, được kèm theo bởi sự gián đoạn không triệu chứng trong tạo hồng cầu. Tuy nhiên, ở những người thiếu máu tiêu huyết mạn tính, sự gián đoạn trong sản xuất hồng cầu gây nên thiếu máu nặng có khả năng gây tử vong, được biết như là cơn bất sản tạm thời. Khi bào thai bị nhiễm khuẩn bởi parovirus B19 của người, sự dừng tạm thời của tạo hồng cầu có thể dẫn đến thiếu máu nặng, phù thai nhi và chết trong tử cung, xảy ra trong khoảng 10% các nhiễm khuẩn của mẹ.

2.1.7.4. Bệnh đậu mùa

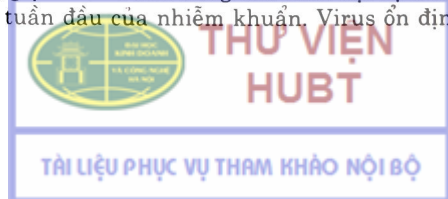
Bệnh đậu mùa là một nhiễm khuẩn virus ngoại ban lây nhiễm cao gây nên bởi virus đậu mùa, một thành phần của họ Poxviridae. Các virus liên quan gồm bệnh đậu mùa khỉ và bệnh đậu mùa bò.

Dịch tễ học

Bệnh đậu mùa rõ ràng là một bệnh cổ. Ban giống bệnh đậu mùa được tìm thấy ở xác ướp của vua Ai cập cổ đại Ramses V, chết vào năm 1160 trước công nguyên. Nhiễm khuẩn này phổ biến ở châu Âu và đã được mang tới Tân Thế giới với sự đi đến của những thực dân Tây Ban Nha vào thế kỷ 15 và 16. Jenner đã thực hiện việc dùng vaccin có hiệu quả lần đầu vào năm 1796 khi ông sử dụng bạch huyết của đậu bò lấy từ tay của một người vắt sữa bò bị nhiễm khuẩn để chủng cho một đứa trẻ. Vào năm 1967 Tổ chức Y tế Thế giới bắt đầu thực hiện một chiến dịch có hiệu quả để điều trị khỏi bệnh đậu mùa. Đại dịch đậu mùa xảy ra lần cuối cùng vào năm 1977 ở Somalia và những trường hợp ở người được báo cáo lần cuối cùng là những nhiễm khuẩn mắc phải ở trong phòng thí nghiệm. Vào ngày 5 tháng 5 năm 1980, Tổ chức Y tế Thế giới đã công bố tiêu diệt toàn cầu bệnh đậu mùa.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Bệnh đậu mùa được truyền giữa những người bị đậu mùa và những người nhạy cảm qua những giọt nhỏ và khí dung của nước bọt bị nhiễm khuẩn. Chuẩn độ virus cao nhất trong tuần đầu của nhiễm khuẩn. Virus ổn định cao và còn duy trì



tính nhiễm khuẩn của nó trong một thời gian dài ngoài túc chủ người. Hai typ riêng biệt của bệnh đậu mùa đã được nhận biết. Variola minor (hoặc astrim) được tìm thấy ở châu Phi, Nam Mỹ và châu Âu và được phân biệt bằng độc tính nhẹ hơn của nó và tổn thương mụn đậu nhỏ hơn.

Các hình ảnh vi thể của các túi nhỏ ở da có thoái hoá liên võng và các vùng thưa thớt của thoái hoá dạng cầu. Việc phát hiện các thể vùi trong bào tương, ưa toan (thể Guarnieri) có giá trị chẩn đoán cao. Các bọt nước nhỏ cũng có thể xảy ra ở vòm miệng, họng, khí quản và thực quản. Trong những trường hợp nặng của bệnh đậu mùa, có tổn thương của dạ dày và ruột, viêm gan và viêm thận kẽ.

Biểu hiện lâm sàng

Thời gian ủ bệnh của bệnh đậu mùa là khoảng 12 ngày (giới hạn từ 7 đến 17 ngày) sau khi phơi nhiễm. Khi tiếp xúc với virus ở dạng khí dung, virus đậu mùa đi qua đường hô hấp trên và dưới đi vào các hạch bạch huyết vùng, ở đây chúng được nhân lên và gây hậu quả nhiễm virus máu. Những biểu hiện lâm sàng bắt đầu một cách đột ngột với mệt mỏi, sốt, nôn và đau đầu. Ban đặc trưng, rõ rệt nhất ở mặt nhưng cũng lan tay và cẳng tay sau hai đến ba ngày. Phát ban xuất hiện tiếp sau đó ở chân và lan tràn hướng tâm tới thân mình vào tuần lễ sau đó. Tổn thương nhiều theo kiểu phân bố ly tâm ở mặt và các chi. Tổn thương tiến triển nhanh chóng từ vết dát đến các vết sần rồi đến các nang của mụn mủ. Các tổn thương của đậu mùa thường còn đồng thời về giai đoạn phát triển. Trong 8 đến 14 ngày sau khởi phát bệnh, các mụn mủ tạo thành các vảy, nó sẽ để lại một vết sẹo lõm khi khỏi sau ba đến bốn tuần lễ.

2.1.7.5. Quai bị

Quai bị là virus ARN sợi đơn có vỏ bọc gây nên một bệnh hệ thống tự giới hạn, cấp tính, có đặc điểm là sưng tuyến mang tai và viêm não màng não.

Dịch tễ học

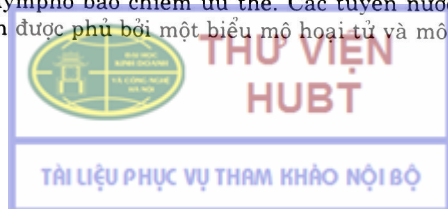
Quai bị phân bố toàn cầu và trước hết là một bệnh ở trẻ em. Bệnh lan tràn từ người sang người qua đường hô hấp. Bệnh lây nhiễm cao và 90% những người nhạy cảm phơi nhiễm trở thành bị nhiễm khuẩn, mặc dù chỉ 60% đến 70% phát sinh các triệu chứng. Vaccin quai bị giảm độc lực dự phòng được bệnh quai bị và bệnh đã được loại trừ ở hầu hết các nước phát triển.

Bệnh sinh

Quai bị bắt đầu với một nhiễm virus của biểu mô đường hô hấp. Virus sau đó lan tràn qua hệ thống máu và bạch huyết để gây nhiễm khuẩn các vị trí khác, phổ biến nhất là tuyến nước bọt (đặc biệt là tuyến mang tai), hệ thống thần kinh trung ương, tụy và tinh hoàn. Hệ thống thần kinh trung ương bị tổn thương trong hơn một nửa số trường hợp, gây bệnh có triệu chứng trong 10%. Viêm tinh hoàn- mào tinh hoàn xảy ra ở 30 % nam giới bị nhiễm khuẩn sau tuổi dậy thì.

Giải phẫu bệnh

Virus quai bị gây hoại tử các tế bào bị nhiễm khuẩn, nó thường kết hợp với một xâm nhập viêm lympho bào chiếm ưu thế. Các tuyến nước bọt bị tổn thương, sưng to, các ống tuyến được phủ bởi một biểu mô hoại tử và mô kẽ bị xâm nhập bởi



các lympho bào. Trong viêm tinh hoàn- mào tinh hoàn do quai bị, tinh hoàn bị sưng to gấp ba lần kích thước bình thường. Sưng của nhu mô tinh hoàn khu trú ở vùng vỏ trắng, gây nên các nhồi máu ổ. Viêm tinh hoàn do quai bị thường một bên và vì vậy hiếm khi gây vô sinh.

Biểu hiện lâm sàng

Quai bị thường bắt đầu với sốt, mệt mỏi, sau đó là sưng đau của các tuyến nước bọt, thường một hoặc cả hai bên tuyến mang tai. Tổn thương màng não có triệu chứng thường biểu hiện là đau đầu, cứng cổ và nôn. Trước khi vaccin được phổ cập, quai bị là nguyên nhân chính của viêm màng não và viêm não do virus ở Mỹ. Mặc dù bệnh nặng ở tuy hiếm gặp trong quai bị, hầu hết các bệnh nhân có biểu hiện tăng hoạt tính của amylase huyết tương.

2.2. Nhiễm virus đường ruột

2.2.1. Nhiễm Rotavirus

Nhiễm rotavirus là nguyên nhân phổ biến nhất của ỉa chảy nặng trên toàn cầu, có thể dẫn đến mất nước và tử vong nếu không điều trị. Virus sợi kép ARN này thường gây nhiễm khuẩn trẻ em.

Dịch tễ học

Nhiễm Rotavirus được truyền từ người này sang người khác theo con đường miệng- phân. Nhiễm khuẩn phổ biến nhất ở trẻ em. Bệnh nhân thường thải ra một lượng lớn virus trong phân. Các anh chị em ruột, các nhóm bạn cùng chơi, bố mẹ, thực phẩm, nước và các bề mặt của môi trường dễ bị lây nhiễm virus. Đỉnh cao của tuổi nhiễm khuẩn là 6 tháng đến 2 năm, và thực ra tất cả các trẻ em đã bị nhiễm khuẩn vào lúc 4 tuổi.

Bệnh sinh

Rotavirus gây nhiễm khuẩn các tế bào ruột của đoạn trên ruột non, gây rối loạn hấp thu của đường, mỡ và các ion khác nhau. Rối loạn thẩm thấu gây mất dịch rõ rệt vào trong lòng ruột, gây ỉa chảy và mất nước. Các tế bào nhiễm khuẩn bong khỏi các vi nhung mao và biểu mô mới sinh mất khả năng hấp thu đầy đủ.

Giải phẫu bệnh

Những thay đổi giải phẫu bệnh trong nhiễm Rotavirus chủ yếu xảy ra ở tá tràng và hồi tràng. Ở đây, các vi nhung mao ruột ngắn lại kết hợp với xâm nhập nhẹ của các bạch cầu đa nhân trung tính và các lympho bào.

Biểu hiện lâm sàng

Nhiễm Rotavirus biểu hiện là nôn, sốt, đau bụng, ỉa chảy nặng. Nôn thường tồn tại trong hai đến ba ngày, trong khi ỉa chảy tiếp tục trong 5 đến 8 ngày. Không có bù nước thích hợp, ỉa chảy có thể gây mất nước dẫn đến tử vong ở trẻ em.

2.2.2. *Ỉa chảy do virus Norwalk và các virus khác*

Cùng với Rotavirus, có nhiều virus khác gây ỉa chảy, bao gồm các adenovirus, calicivirus và astrovirus. Được biết rõ nhất là họ Norwalk của các virus ARN không có vỏ, một nhóm các calicivirus có các tên riêng (ví dụ virus Norwalk, virus Snow Mountain, virus Sapporo) kết hợp với vị trí bùng phát đặc biệt. Virus Norwalk gây nên một phần ba tất cả các vụ bùng phát của ỉa chảy. Các virus này gây viêm dạ dày ruột ở trẻ em và người lớn với nôn và ỉa chảy tự giới hạn, giống như do rotavirus. Các virus Norwalk gây nhiễm khuẩn các tế bào của đoạn đầu ruột non và gây nên những thay đổi giống như những thay đổi xảy ra với rotavirus.

2.3. Sốt xuất huyết do virus

Sốt xuất huyết do virus là một nhóm ít nhất 20 nhiễm khuẩn do virus khác nhau gây xuất huyết và choáng mức độ khác nhau và đôi khi tử vong. Có nhiều loại sốt xuất huyết tương tự trong các vùng khác nhau của thế giới, phần lớn được gọi tên theo vùng ở đó, lần đầu tiên được mô tả. Sốt xuất huyết bao gồm các thành viên của bốn họ virus- Buniviridae, Flaviviridae, Arenaviridae và Filoviridae. Trên cơ sở của sự khác nhau của đường lây truyền, các vật chủ trung gian và các đặc tính dịch tễ khác, sốt xuất huyết do virus được chia thành bốn nhóm: muỗi truyền, ve truyền do động vật truyền sang người và các filovirus, virus marburg và Ebola, trong đó đường truyền chưa rõ.

2.4. Sốt vàng

Sốt vàng là một sốt xuất huyết cấp tính, đôi khi kết hợp với hoại tử gan lan rộng có thể dẫn đến suy gan nặng và vàng da. Bệnh gây nên do flavivirus do côn trùng truyền, một virus ARN sợi đơn có vỏ. Các flavivirus gây bệnh khác gây sốt xuất huyết Omak và bệnh rừng Kyasanur.

Dịch tễ học

Sốt vàng lần đầu tiên được biết như một bệnh ở Tân thế giới vào thế kỷ thứ XVII, nhưng nguồn gốc của nó có lẽ từ châu Phi. Ngày nay, virus chỉ giới hạn ở một số vùng của châu Phi và Nam Mỹ, bao gồm cả các vùng rừng núi và thành thị. Nguồn dự trữ thông thường của virus là khỉ sống ở trên cây, tác nhân được truyền giữa chúng trong các vòm cây rừng bởi muỗi. Những con khỉ này là nguồn dự trữ vì các virus không bao giờ giết chúng hoặc làm cho chúng bị ốm. Những người mắc phải sốt vàng của rừng do họ đi vào rừng và bị đốt bởi các muỗi Aedes nhiễm khuẩn. Khi trở về làng hoặc thành phố, người bị nhiễm virus trở thành nguồn dự trữ của sốt vàng thành dịch trong khung cảnh thành thị, ở đây Aedes aegypti là vật chủ trung gian truyền bệnh.

Bệnh sinh

Khi được truyền sang người từ muỗi, virus nhân lên trong mô và tế bào nội mô và rồi được reo rắc qua dòng máu. Virus này có hướng tính với các tế bào gan, ở đây đôi khi nó gây nên phá hủy tế bào gan cấp tính. Tổn thương lan rộng của nội mô của các huyết quản nhỏ có thể dẫn đến mất tính toàn vẹn của mạch máu, xuất huyết và sốc.



Giải phẫu bệnh

Virus sốt vàng gây hoại tử đông các tế bào gan, nó bắt đầu trong các tế bào ở vùng giữa của tiểu thùy gan và lan tràn về phía tĩnh mạch trung tâm và khoảng cửa. Nhiễm khuẩn đôi khi gây nên các vùng hoại tử ở vùng gian tiểu thùy gan (hoại tử vùng trung gian). Trong những trường hợp nặng nhất, toàn bộ tiểu thùy có thể bị hoại tử. Một số tế bào gan bị hoại tử mất nhân và trở nên ưa toan mạnh. Chúng thường rời khỏi các tế bào gan lân cận, trong trường hợp này chúng được biết là các thể Councilman (ngày nay được nhận biết là các thể chết tế bào theo chương trình). Các tế bào gan cũng có thể thoái hoá mỡ dạng giọt nhỏ.

Biểu hiện lâm sàng

Sốt vàng có đặc điểm là khởi phát đột ngột với biểu hiện sốt, rét run, đau đầu, đau cơ, buồn nôn và nôn. Sau 3 đến 5 ngày, một số bệnh nhân có biểu hiện của suy gan, có vàng da (vì vậy được gọi là sốt vàng), thiếu các yếu tố đông máu và chảy máu lan toả. Nôn ra các cục máu đông ("nôn đen") là hình ảnh kinh điển của các trường hợp nặng của sốt vàng. Các bệnh nhân có suy gan nặng đi vào hôn mê và chết trong vòng 10 ngày kể từ khi khởi phát bệnh. Tử vong chung của sốt vàng là 5%, nhưng trong những trường hợp vàng da, nó tăng tới 30%.

2.5. Sốt xuất huyết Ebola

Sốt xuất huyết Ebola là một bệnh do virus nặng gây nên do virus Ebola, một virus ARN thuộc nhóm Filoviridae. Nó gây sốt xuất huyết với tỷ lệ tử vong cao ở người trong nhiều vùng của châu Phi. Chỉ có một Filovirus khác gây bệnh ở người là virus Marburg, nó gây nên sốt xuất huyết Marburg.

Dịch tễ học

Virus Ebola lần đầu tiên xuất hiện ở châu Phi với hai vụ bùng phát bệnh xảy ra hầu như đồng thời ở Zaire và Sudan năm 1976. Các vụ bùng phát mới nhất của sốt xuất huyết Ebola xảy ra ở châu Phi năm 2000 và 2001. Ở Uganda, virus gây bệnh ở 425 người với tỷ lệ tử vong là 53% và ở biên giới của nước Cộng hoà Congo và Gabon có 122 người bị nhiễm khuẩn với tỷ lệ tử vong là 80%. Trong hoang dại, virus gây nhiễm khuẩn ở người, đười ươi, tinh tinh và khỉ. Nguồn dự trữ tự nhiên của virus Ebola còn chưa được biết rõ, mặc dù có giả thuyết cho rằng nguồn dự trữ từ động vật. Các cán bộ y tế và các thành viên của gia đình bị nhiễm khuẩn là do phơi nhiễm với virus trong khi điều trị cho các bệnh nhân sốt xuất huyết Ebola hoặc trong khi chuẩn bị lễ tang cho các của người bị nhiễm bệnh chết. Virus có thể được truyền qua các chất tiết của cơ thể, máu hoặc các kim tiêm đã sử dụng.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Virus Ebola gây tổn thương mô phá huỷ lan rộng nhất so với tất cả các tác nhân sốt xuất huyết do virus. Virus nhân lên mạnh trong các tế bào nội mô, các thực bào đơn nhân và các tế bào gan. Hoại tử nặng nhất trong gan, thận, các tuyến sinh dục, lách và các hạch bạch huyết. Những phát hiện đặc trưng trong gan bao gồm hoại tử tế bào gan, tăng sinh tế bào Kupffer, các thể Councilman và thoái hoá mỡ hạt nhỏ. Phổi thường bị xuất huyết và các chấm xuất huyết thường có ở da, các

màng niêm mạc, các cơ quan nội tạng. Tổn thương lưới vi mạch và tăng tính thấm thành mạch là những nguyên nhân quan trọng của sốc.

Biểu hiện lâm sàng

Thời kỳ ủ bệnh thay đổi từ 2 đến 21 ngày. Những triệu chứng ban đầu bao gồm đau đầu, yếu ớt và sốt, sau đó là ỉa chảy, buồn nôn và nôn. Một số bệnh nhân biểu hiện chảy máu rõ rệt, bao gồm chảy máu từ các vị trí trên, các chấm xuất huyết, chảy máu dạ dày ruột, chảy máu lợi. Các phụ nữ có mang thường xảy thai tự phát và tử vong cao ở những sinh tử các bà mẹ chết vì sốt xuất huyết Ebola.

2.6. Virus West Nile

Virus lan tràn giữa các vật chủ trung gian muỗi, chim và sự phân bố về địa lý của nó đang tăng do hậu quả sự lan tràn của chim di trú bị nhiễm khuẩn. Virus West Nile (WNV) [Virus Tây sông Nile] được phân lập năm 1937 từ một phụ nữ bị sốt ở vùng Tây sông Nile ở Uganda. Từ đó, nó lan nhanh sang Địa Trung Hải và các vùng ôn đới ở châu Âu. Trong năm 1939, WNV được xác định ở Tây bán cầu lần đầu tiên khi nó gây một vụ bùng phát viêm não màng não ở thành phố New York và vùng thủ đô xung quanh. Vụ bùng phát này làm cho 59 bệnh nhân phải vào bệnh viện và gây tử vong 7 trường hợp. Vào năm 2003, nhiễm khuẩn được xác định ở 4000 người từ 40 quốc gia và gây tử vong 263 trường hợp.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Các xét nghiệm phát hiện có tăng nhẹ máu lắng và tăng bạch cầu nhẹ; dịch não tủy ở những bệnh nhân có tổn thương hệ thống thần kinh trung ương, tăng vừa phải nhiều loại tế bào và tăng protein. Virus có thể được phân lập từ máu tới 10 ngày ở những người sốt có miễn dịch tốt, và muộn tới 22 đến 28 ngày sau nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Đỉnh cao của nhiễm virus máu xảy ra vào 4 đến 8 ngày sau nhiễm khuẩn. Bệnh nhân chết do viêm màng não hoặc viêm não bạch cầu đơn nhân. Viêm tạo thành các nốt thần kinh đệm nhỏ và những tụ tập viêm quanh mạch trong chất. Thân não, đặc biệt là tủy bị tổn thương lan rộng nhất và trong một số trường hợp các rễ thần kinh sọ có xâm nhập viêm của bạch cầu đơn nhân nội thần kinh. Có các mức khác nhau của hoại tử neuron trong chất xám, thoái hoá của neuron và thực thần kinh.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các nhiễm khuẩn WNV ở người không có biểu hiện lâm sàng, với bệnh rõ rệt chỉ xảy ra ở một trong 100 nhiễm khuẩn. Khi các triệu chứng xảy ra, chúng thường bao gồm sốt, thường kèm theo là ban, bệnh hạch và viêm đa khớp. Các bệnh nhân với bệnh nặng có thể phát sinh viêm màng não và viêm não vô khuẩn cấp tính (kết hợp với cứng cổ, nôn, lẫn rối loạn ý thức, buồn ngủ, rung của các chi, các phản xạ bất thường, co giật, tê liệt và hôn mê). Viêm tủy trước, gan lách to, viêm gan, viêm tụy và viêm cơ tim xảy ra. Khả năng phát sinh bệnh nặng tăng theo tuổi tăng. Nhiễm khuẩn hệ thống thần kinh trung ương kết hợp với tỷ lệ tử vong 4 đến 13% và cao nhất ở những người già.



2.7. Virus herpes

Họ virus Herpesviridae bao gồm một số lượng lớn các virus ADN có vỏ bọc, nhiều trong số các virus này gây nhiễm khuẩn ở người. Hầu hết các virus herpes bọc lộ một số quyết định kháng nguyên chung và nhiều virus gây các thể vùi nhân typ A (các thể ủa toạ vảy quanh bởi một quang sáng). Các tác nhân gây bệnh ở người quan trọng nhất trong các virus herpes là varicella- Zoster, herpes simplex, virus Epstein- Barr, virus herpes 6 ở người (HHV6, nguyên nhân của bệnh rubeon) và cytomegalovirus. Mới đây virus herpes 8 ở người (HHV8) được cho là có vai trò bệnh sinh trong sacom kaposi ở những bệnh nhân nhiễm HIV. Các virus herpes cũng được phân biệt bởi khả năng của chúng còn tiềm tàng trong một thời gian dài.

2.7.1. Nhiễm Varicella- Zoster

Phơi nhiễm đầu tiên với virus varicella zoster gây thủy đậu, một bệnh hệ thống cấp tính, biểu hiện của bệnh là ban mụn nước của da toàn thân. Virus sau đó trở nên tiềm tàng và sự tái hoạt hoá của nó gây bệnh Zona (herpes zoster), ban mụn nước khu trú của da.

Dịch tế học

Virus Varicella- Zoster giới hạn ở các túc chủ người và lan tràn từ người sang người trước hết theo đường hô hấp. Chúng cũng có thể được lan tràn do tiếp xúc với các chất xuất tiết từ các tổn thương da. Virus phân bố toàn cầu và lây nhiễm cao. Hầu hết các trẻ em bị nhiễm virus vào tuổi đi học và việc dùng vaccin có hiệu quả ở một số nước làm giảm tỷ lệ mới mắc bệnh.

Bệnh sinh

Virus Varicella Zoster lúc đầu gây nhiễm khuẩn các tế bào của đường hô hấp và biểu mô kết mạc. Ở đây, virus nhân lên và lan tràn qua dòng máu và hệ thống bạch huyết. Nhiều tạng bị nhiễm khuẩn trong giai đoạn nhiễm virus huyết, nhưng tổn thương da thường chiếm ưu thế trong các biểu hiện lâm sàng. Virus lan tràn từ nội mô mao mạch tới thượng bì, ở đây sự nhân lên của virus phá huỷ các tế bào đáy. Do đó, lớp trên của thượng bì bị tách ra khỏi lớp đáy tạo thành mụn nước.

Trong nhiễm khuẩn tiên phát với varicella- zoster, tác nhân gây bệnh thiết lập một nhiễm khuẩn tiềm tàng trong các tế bào vệ tinh quanh nơon của các hạch rễ thần kinh lưng. Sự phiên mã của các gen virus tiếp tục trong giai đoạn tiềm tàng và ADN của virus có thể được phát hiện nhiều năm sau nhiễm khuẩn ban đầu.

Bệnh Zona xảy ra khi sự phiên mã đầy đủ của virus xảy ra trong các tế bào hạch và tác nhân di chuyển xuống theo thần kinh cảm giác, ở đây chúng gây nhiễm khuẩn thượng bì tương ứng, gây nên mụn nước đau, khu trú. Nguyên cơ bệnh Zona ở một người nhiễm khuẩn tăng theo tuổi và hầu hết các trường hợp xảy ra ở người già. Miễn dịch do trung gian tế bào bị suy giảm cũng làm tăng nguy cơ tái hoạt hoá bệnh zona.

Giải phẫu bệnh

Tổn thương da do thủy đậu và bệnh zona không thể phân biệt với nhau cũng như không thể phân biệt được với các tổn thương gây nên do virus herpes simplex

(HSV). Các bọt nước chứa đầy bạch cầu đa nhân trung tính và nhanh chóng bị ăn mòn để lại một vết loét nông. Trong các tế bào nhiễm khuẩn, virus varicella zoster gây nên hình ảnh tế bào bệnh học đặc trưng, bao gồm sự đồng nhất của nhân, các thể vùi trong nhân (Cowdry typ A) và sự hình thành các tế bào khổng lồ nhiều nhân. Các thể vùi thường lớn, ưa toan và được phân tách với màng nhân bởi một vùng sáng (quang sáng). Sau nhiều ngày, bọt nước trở thành mụn mủ và sau đó nó vỡ và liền sẹo.

Biểu hiện lâm sàng

Thủy đậu biểu hiện là sốt, mệt mỏi và ban ngứa rõ rệt, bắt đầu ở đầu và lan tràn xuống thân mình và tứ chi. Các tổn thương da bắt đầu như những dát sần, nhanh chóng biến thành những mụn nước, rồi thành những mụn mủ, bị loét và đóng vảy. Các mụn nước cũng có thể xuất hiện trên màng niêm mạc, đặc biệt ở mồm. Sốt và các triệu chứng hệ thống mất đi sau 3 đến 5 ngày và các tổn thương da khỏi sau nhiều tuần.

Bệnh zona biểu hiện như những ban bọt nước đau, một bên thường khu trú ở một vùng da duy nhất. Đau có thể tồn tại nhiều tháng sau khi các tổn thương da đã khỏi.

2.7.2. Virus Herpes simplex

Các virus herpes simplex (HSVs) là các tác nhân gây bệnh do virus ở người phổ biến. Chúng thường gây nên những ban bọt nước đau, tái phát ở da và niêm mạc, gây nhiễm khuẩn hoại tử ở những vị trí khác nhau của cơ thể. Hai loại virus herpes simplex khác nhau về kháng nguyên và dịch tế học gây bệnh ở người

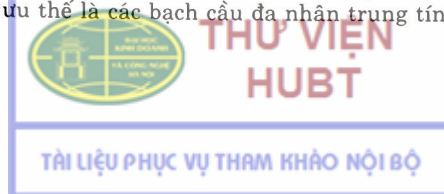
- HSV1 được truyền qua các chất tiết của miệng gây bệnh điển hình ở “trên thất lưng” bao gồm các tổn thương ở miệng, mặt và mắt.
- HSV2 được truyền qua các chất tiết của đường sinh dục và gây bệnh điển hình ở “dưới thất lưng” bao gồm các loét của cơ quan sinh dục và nhiễm herpes của trẻ sơ sinh.

Dịch tế học

HSV lan tràn từ người sang người, trước hết qua tiếp xúc trực tiếp với các chất tiết nhiễm khuẩn hoặc các tổn thương mô. HSV1 lan tràn qua các chất tiết của miệng, và nhiễm khuẩn thường xảy ra ở trẻ nhỏ và phần lớn những người bị nhiễm khuẩn (50- 90%) là những người lớn. HSV2 lan tràn do tiếp xúc với các tổn thương đường sinh dục và trước hết là một tác nhân lây truyền theo đường hoa liễu. Herpes của trẻ sơ sinh là một bệnh mắc phải khi trẻ sơ sinh đi qua một ống đẻ nhiễm khuẩn.

Bệnh sinh

Bệnh HSV tiên phát xảy ra ở vị trí cấy truyền virus đầu tiên, chẳng hạn như miệng họng, niêm mạc đường sinh dục hoặc da. Virus gây nhiễm khuẩn các tế bào biểu mô, sinh ra các virus thể hệ con cháu và phá hủy các tế bào đáy trong biểu mô vảy và hình thành các bọt nước. Hoại tử tế bào cũng kích thích một phản ứng viêm, ban đầu chiếm ưu thế là các bạch cầu đa nhân trung tính, sau đó là lympho



bào. Nhiễm khuẩn lần đầu tiên được kết thúc bằng việc phát triển một phản ứng miễn dịch thể dịch và trung gian tế bào với virus.

Nhiễm khuẩn tiềm tàng được xác lập bằng cách tương tự như với virus varicella zoster. Virus xâm nhập vào những điểm tận cùng của thần kinh cảm giác của niêm mạc miệng và đường sinh dục, đi lên các trục thần kinh và thiết lập một nhiễm khuẩn tiềm tàng trong các nơron cảm giác của các hạch tương ứng. Từng thời kỳ, nhiễm khuẩn tiềm tàng được tái hoạt hóa, HSV lại xuống theo dây thần kinh đến vị trí biểu mô tương ứng của hạch, ở đây nó lại gây nhiễm khuẩn các tế bào biểu mô. Đôi khi các nhiễm khuẩn thứ phát này gây các tổn thương bỏng nước loét. Vào các thời điểm khác, nhiễm khuẩn thứ phát không gây phá huỷ mô có thể nhìn thấy được, nhưng những virus thể hệ con cháu gây lây nhiễm được thải ra từ vị trí nhiễm khuẩn. Các yếu tố khác nhau, thường điển hình với một người cụ thể gây tái hoạt hoá của một nhiễm HSV tiềm tàng. Các yếu tố này bao gồm ánh nắng mặt trời mạnh, các stress cảm xúc, bệnh sốt nhẹ và hành kinh. Cả HSV1 và HSV2 đều có thể gây nên bệnh kéo dài nặng và bệnh lan tràn ở những người suy giảm miễn dịch.

Viêm não do herpes là một biểu hiện của nhiễm HSV1 hiếm gặp (1 trên 100.000 nhiễm HSV) nhưng trầm trọng. Trong một số trường hợp nó xảy ra khi virus, tiềm tàng trong hạch dây thần kinh sinh ba, được tái hoạt hoá và di chuyển ngược chiều lên não. Tuy nhiên, viêm não herpes cũng xảy ra ở những người không có tiền sử của “loét lạnh” và bệnh sinh của viêm não trong trường hợp này chưa được biết rõ. Viêm gan do herpes cũng hiếm gặp, bệnh có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nhưng cũng đã được báo cáo ở một phụ nữ trẻ, trước đó khoẻ mạnh.

Herpes ở trẻ sơ sinh là một biến chứng trầm trọng của nhiễm herpes đường sinh dục của người mẹ. Virus được truyền sang thai nhi từ ống đẻ đã bị nhiễm khuẩn, thường từ cổ tử cung và sẵn sàng truyền sang thai trẻ mới sinh chưa được bảo vệ.

Giải phẫu bệnh

Dạ và niêm mạc là những vị trí thường bị nhiễm HSV, nhưng bệnh đôi khi gây tổn thương ở não, mắt, gan, phổi và các tạng khác. Ở bất kỳ vị trí nào, cả HSV1 và HSV2 gây hoại tử của các tế bào nhiễm khuẩn, nó được kèm theo bởi một phản ứng viêm mạnh. Các cụm của các tổn thương mụn nước loét và đau ở trên da hoặc niêm mạc là biểu hiện phổ biến nhất của nhiễm HSV. Các tổn thương này kéo dài 1 đến 2 tuần rồi khỏi. Những biến đổi của tế bào bao gồm (1) sự đồng nhất hoá của nhân, (2) các thể vùi trong nhân Cowdry typ A và (3) sự hình thành các tế bào khổng lồ nhiều nhân.

Biểu hiện lâm sàng

Những biểu hiện lâm sàng của các nhiễm khuẩn HSV thay đổi theo tính nhạy cảm của túc chủ (ví dụ, sơ sinh, túc chủ bình thường, túc chủ suy giảm miễn dịch), loại virus và vị trí nhiễm khuẩn. Một cảm giác “khó chịu” tiền triệu ở vị trí thường xuất hiện các tổn thương da. Các tổn thương tái phát xuất hiện nhiều tuần, nhiều tháng hay nhiều năm ở vị trí ban đầu hoặc ở vị trí tương ứng với cùng một hạch



thần kinh. Những tổn thương herpes tái phát ở miệng hoặc ở môi thường được gọi là “mụn lở lạnh” hoặc “các mụn nước sốt” và thường xuất hiện sau khi tiếp xúc với ánh nắng, chấn thương hoặc sốt nhẹ. Các bệnh nhân AIDS và những người bị suy giảm miễn dịch khác dễ phát sinh viêm thực quản herpes. Vào giai đoạn đầu, các tổn thương bao gồm các bóng nước tròn từ 1 đến 3 mm khu trú từ vùng giữa đến vùng thấp của thực quản. Do các tế bào vảy nhiễm HSV bong khỏi tổn thương, các loét có giới hạn rõ với bờ gồ cao được hình thành và hợp nhất với nhau. Quá trình này có thể gây mất lớp phủ của niêm mạc thực quản. Nhiễm nấm Candida phủ lên tổn thương này là phổ biến. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, HSV cũng có thể gây nhiễm khuẩn niêm mạc hậu môn, ở đây nó gây các mụn nước đau và loét.

Herpes ở trẻ sơ sinh bắt đầu 5 đến 7 ngày sau đẻ với tình trạng kích thích, ngủ lịm và mụn nước da- niêm mạc. Nhiễm khuẩn lan tràn nhanh gây tổn thương nhiều tạng bao gồm cả não. Trẻ nhiễm khuẩn phát sinh vàng da, chảy máu, suy hô hấp cấp, co giật và hôn mê. Điều trị các nhiễm khuẩn HSV nặng bằng acyclovir thường có hiệu quả, nhưng herpes ở trẻ sơ sinh còn có tỷ lệ tử vong cao.

2.8. Virus Epstein- Barr (EBV)

Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là một bệnh do virus EBV, có đặc điểm là sốt, viêm họng, bệnh hạch và tăng bạch cầu lưu thông. Ở người lớn, hầu hết mọi người đã bị nhiễm EBV, nhiễm khuẩn không triệu chứng, nhưng ở một số người, EBV gây tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn EBV cũng kết hợp với nhiều ung thư, bao gồm u lympho Burkitt ở châu Phi, u lympho tế bào B ở những người suy giảm miễn dịch và ung thư biểu mô vòm họng.

Dịch tễ học

Ở những vùng nghèo của thế giới, ở đây trẻ em sống trong những điều kiện đông đúc, nhiễm EBV thường xảy ra trước ba tuổi và tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn không xảy ra. Ở các nước phát triển, nhiều người còn không bị nhiễm khuẩn đến tuổi thanh niên và giai đoạn đầu của người trưởng thành. Hai phần ba các trường hợp mới nhiễm khuẩn sau thời kỳ trẻ em phát sinh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn biểu hiện rõ trên lâm sàng.

EBV lan tràn từ người sang người qua tiếp xúc với các chất xuất tiết từ miệng. Một khi đã nhiễm khuẩn với virus, nhiễm khuẩn còn kéo dài không triệu chứng trong đời sống và một số (10- 20%) từng thời kỳ thải EBV ra ngoài. Nhiễm khuẩn tiềm tàng kéo dài trong đời sống tương tự như các nhiễm khuẩn tiềm tàng là đặc trưng của virus herpes khác. Sự truyền virus đòi hỏi tiếp xúc chặt chẽ với người nhiễm khuẩn. Vì vậy, EBV lan tràn nhanh giữa những trẻ em nhỏ tuổi sống trong các điều kiện đông đúc, ở đây chúng “chia sẻ” những chất xuất tiết từ miệng. Hôn cũng là phương thức có hiệu quả để truyền bệnh.

Bệnh sinh

Virus đầu tiên gắn với gây nhiễm khuẩn các tế bào của vòm họng và sau đó là các lympho bào B, chúng mang virus đi khắp cơ thể, gây nhiễm khuẩn toàn thể các mô lympho.



EBV gây hoạt hoá các tế bào B đa dòng, sau đó các tế bào B đã bị hoạt hoá kích thích sự tăng sinh của các lympho bào T giết đặc hiệu và các tế bào T ức chế. Các tế bào T giết đặc hiệu phá huỷ các tế bào B nhiễm virus, trong khi các tế bào ức chế việc sản xuất các globulin miễn dịch bởi các tế bào B. Virus cũng được chứng minh có vai trò trong bệnh sinh của u lympho Burkitt.

Giải phẫu bệnh

Những biến đổi bệnh học của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn rõ rệt trong các hạch lympho và lách. Ở hầu hết các bệnh nhân, bệnh hạch là đối xứng và biểu hiện rõ rệt nhất ở cổ. Các hạch thường di động, kín đáo và chắc. Về vi thể, cấu trúc chung của hạch vẫn được bảo tồn. Các trung tâm mầm thường được mở rộng và giới hạn không rõ do sự tăng sinh của các nguyên bào miễn dịch. Chúng chứa nhiều nhân chia và các mảnh vụn tế bào, có lẽ từ các tế bào B bị thoái hoá. Các hạch đôi khi có chứa các tế bào tăng chất nhiễm sắc lớn với nhân nhiều thùy giống tế bào Reed- Sternberg. Hình ảnh của các hạch có thể khó chẩn đoán vì sự tương tự về hình thái học với bệnh Hodgkin và các u lympho khác.

Lách to ra và mềm do tăng sinh của tuỷ đỏ và dễ vỡ. Nhiều nguyên bào miễn dịch ở khắp vùng tuỷ và xâm nhập các thành huyết quản, các bề và vỏ. Gan hầu như luôn luôn bị tổn thương và các mao mạch nan hoa và các khoảng của chứa các lympho bào không điển hình. Một trong những hình ảnh của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là tăng lympho bào với những lympho bào không điển hình, chúng là những lympho bào T bị hoạt hoá với các nhân lệch tâm hình nhiều thùy và bào tương có hốc. Chúng tham gia vào việc ức chế và giết các lympho bào B đã nhiễm EBV.

Một hình ảnh khác biệt khác của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là việc phát sinh một kháng thể dị ái đặc hiệu, được gọi là kháng thể Paul Bunnell. Kháng thể dị ái này là một globulin miễn dịch được sinh ra từ một loài này lại phản ứng với kháng nguyên của một loài khác. Các kháng thể Paul Bunnell sinh ra ở những người bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn và được nhận biết bởi ái lực của nó với hồng cầu cừu. Phản ứng dị ái này là một test chẩn đoán chuẩn của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Các xét nghiệm huyết thanh đặc hiệu về sự có mặt của các kháng nguyên cũng có giá trị.

Biểu hiện lâm sàng

Tăng bạch cầu đa nhân nhiễm khuẩn biểu hiện là sốt, mệt mỏi, bệnh hạch, viêm họng và lách to. Các bệnh nhân thường có số lượng bạch cầu tăng với sự ưu thế của các lympho bào và các bạch cầu đơn nhân. Điều trị chỉ là nâng đỡ sức khoẻ và các triệu chứng thường mất đi sau 3 đến 4 tuần.

2.9. Các cytomegalovirus

Các cytomegalovirus (CMV) là một tác nhân gây bệnh bẩm sinh và cơ hội thường gây nên một nhiễm khuẩn không triệu chứng. Tuy nhiên, thai nhi và những người suy giảm miễn dịch đặc biệt nhạy cảm với tác động phá huỷ của virus này. CMV gây nhiễm khuẩn 0,5 đến 2,0% tất cả các thai nhi và gây tổn thương từ 10 đến 20% các thai nhi đã bị nhiễm khuẩn và làm cho nó trở thành tác nhân gây bệnh bẩm sinh phổ



Dịch tế học

CMV lan truyền từ người sang người do tiếp xúc với các chất chế tiết và dịch cơ thể đã nhiễm khuẩn và được truyền sang thai nhi qua rau thai. Trẻ em reo rắc virus qua nước bọt và nước tiểu, trong khi ở thanh niên và người trưởng thành, việc truyền bệnh xảy ra trước hết qua tiếp xúc tình dục.

Bệnh sinh

CMV gây nhiễm khuẩn các tế bào khác nhau ở người, bao gồm các tế bào biểu mô, các lympho bào, các bạch cầu đơn nhân và xác lập một thời gian tiềm tàng trong các bạch cầu. Phản ứng miễn dịch bình thường nhanh chóng kiểm soát được nhiễm CMV và những người đã bị nhiễm khuẩn thường không biểu hiện bệnh, mặc dù họ thải virus theo chu kỳ trong các dịch tiết của cơ thể. Giống như các virus herpes khác, CMV có thể còn tiềm tàng suốt đời.

Khi một người phụ nữ mang thai bị nhiễm khuẩn truyền virus qua thai nhi của mình, thai nhi không được bảo vệ bởi các kháng thể có nguồn gốc từ mẹ và virus xâm nhập vào các tế bào của thai nhi với một phản ứng miễn dịch ban đầu yếu, gây nên một hoại tử lan rộng và viêm. Virus gây những tổn thương tương tự ở những người có ức chế mạnh của miễn dịch qua trung gian tế bào. Ở hầu hết những người suy giảm miễn dịch, nhiễm khuẩn CMV reo rắc rộng có nguồn gốc từ sự tái hoạt hoá của một nhiễm khuẩn tiềm tàng nội sinh, mặc dù virus cũng có thể đến từ những nguồn ngoại sinh.

Giải phẫu bệnh

Ở thai nhi với bệnh do CMV, các vị trí phổ biến nhất của tổn thương là não, tai trong, mắt, gan và tủy xương. Các thai nhi bị tổn thương nặng nhất có chứng não nhỏ, tràn dịch não, vôi hoá não, gan lách to và vàng da. Về vi thể, các tổn thương của bệnh CMV của thai nhi có hoại tử tế bào và hình ảnh tế bào bệnh học đặc trưng bao gồm tế bào và nhân to lên rõ rệt với các thể vùi của nhân và bào tương. Các nhân khổng lồ, thường là một nhân có chứa một thể vùi trung tâm lớn được vây quanh bởi quang sáng. Các thể vùi của bào tương không nổi bật.

Biểu hiện lâm sàng

Nhiễm CMV mắc phải bẩm sinh có một giới hạn rộng của các biểu hiện lâm sàng. Bệnh trầm trọng gây chết của thai nhi trong tử cung, các tổn thương rõ rệt của hệ thống thần kinh trung ương, bệnh gan và xuất huyết. Tuy nhiên, hầu hết các nhiễm CMV bẩm sinh không gây những dị hình lớn mà biểu hiện như những khuyết tật thần kinh hoặc nghe nhẹ, chúng chỉ có thể được phát hiện vào giai đoạn muộn của đời sống.

Bệnh CMV ở những người suy giảm miễn dịch có những biểu hiện lâm sàng khác nhau. Nó biểu hiện như một giảm tính tường của thị giác (viêm màng mạch võng mạc), ỉa chảy hoặc xuất huyết dạ dày ruột (loét đại tràng), thay đổi trong trạng thái tinh thần (viêm não), thở ngắn (viêm phổi) và một giới hạn rộng của các biểu hiện khác. Các tác nhân kháng virus phát triển mới đây, chẳng hạn như ganciclovir có hiệu quả trong việc làm dừng một số trường hợp bệnh CMV ở những người suy giảm miễn dịch.



2.10. Virus u nhú người (HPV)

Virus u nhú người (human papillomavirus) gây các tổn thương tăng sinh của biểu mô vảy bao gồm u nhú (mụn cơm) thông thường, u nhú phẳng, u nhú gan bàn chân, u nhú hậu môn- sinh dục (condyloma), bệnh u nhú thanh quản. Nhiễm HPV cũng góp phần vào sự phát sinh của loạn sản biểu mô vảy và ung thư biểu mô vảy đường sinh dục.

Các tác nhân này là các virus ADN sợi kép, chúng là những thành phần của nhóm papovavirus. Trên 60 typ khác nhau của HPV đã được xác định và các typ virus khác nhau kết hợp với các tổn thương khác nhau. Ví dụ, các typ 1,2 và 4 của HPV gây u nhú thông thường và u nhú gan bàn chân. Các typ 6, 10, 11 và 40 đến 45 u nhú hậu môn sinh dục. Các typ 16, 18 và 31 kết hợp với ung thư biểu mô vảy đường sinh dục nữ.

Nhiễm khuẩn virus u nhú người HPV lan tràn rộng và được truyền từ người sang người do tiếp xúc trực tiếp. Hầu hết các trẻ em mắc các u nhú thông thường (hột cơm). Các virus gây tổn thương cơ quan sinh dục được truyền qua quan hệ tình dục.

Bệnh sinh

Nhiễm HPV bắt đầu do cấy ghép virus vào biểu mô vảy lát tầng, ở đây virus đi vào nhân của các tế bào đáy. Nhiễm khuẩn kích thích sự nhân lên của biểu mô vảy gây nên các tổn thương tăng sinh khác nhau kết hợp với HPV. Các biểu mô vảy đang phát triển nhanh phiên mã một số lượng rất lớn các virus thế hệ con cháu, chúng được thải ra cùng với các tế bào biểu mô bề mặt thoái hoá. Nhiều tổn thương HPV mất đi một cách tự phát, mặc dù miễn dịch do trung gian tế bào bị suy giảm kết hợp với sự tồn tại kéo dài và sự lan tràn của các tổn thương HPV.

Giải phẫu bệnh

Nhiễm HPV gây các tổn thương tăng sinh của tế bào vảy, chúng thay đổi về hình dạng và đặc tính sinh học. Hầu hết các tổn thương có dày lên của biểu mô bị tổn thương, do tăng sinh của tế bào vảy bị kích thích. Một số tế bào nhiễm HPV có hình ảnh tế bào bệnh học đặc trưng, được gọi là koilocytosis, đó là những tế bào vảy lớn với nhân bị co rút được bao bọc trong một hốc bào tương lớn.

Biểu hiện lâm sàng

Các u nhú thông thường (hột cơm thông thường) là các tổn thương cứng, có giới hạn, nổi cao, bề mặt ráp, nó thường xuất hiện trên các bề mặt dễ bị tổn thương, đặc biệt là ở tay. U nhú gan bàn chân là các tổn thương tăng sinh của biểu mô vảy tương tự ở gan bàn chân nhưng bị đè ép vào trong do khi đứng và đi.

U nhú hậu môn sinh dục (condyloma) là những tổn thương mềm, gồ cao được tìm thấy ở dương vật, âm hộ, thành âm đạo, cổ tử cung hoặc vùng quanh hậu môn. Khi gây nên bởi một số typ HPV, các mụn cơm phẳng có thể phát triển thành tăng sinh biểu mô vảy ác tính.

3. NHIỄM VI KHUẨN

3.1. Đại cương

Các vi khuẩn là những tế bào sống nhỏ nhất, có đường kính từ 0,1 đến 10 μ m. Chúng gồm ba thành phần cấu trúc cơ bản: thể nhân, chất dịch bào tương và vỏ. Thể nhân bao gồm một phân tử cuộn tròn đơn của ADN sợi kép kết hợp với ARN và các protein. Thể nhân không phân cách với bào tương bởi một màng nhân, một đặc điểm mấu chốt phân biệt các vi khuẩn, chúng là các tế bào có nhân rải rác với nhân chuẩn. Chất dịch bào tương đặc chứa các ribosom, protein, carbohydrat và không có các bào quan có cấu trúc của các tế bào nhân chuẩn, chẳng hạn như ty thể mã bộ máy Golgi. Thể nhân và chất dịch bào tương đều được vây quanh bởi một vỏ bọc, nó có vai trò như một hàng rào tính thấm nhưng cũng tham gia tích cực vào việc vận chuyển, tổng hợp protein, sinh năng lượng, tổng hợp ADN và phân chia tế bào.

Các vi khuẩn được xếp loại theo các đặc điểm cấu trúc của vỏ vi khuẩn. Vỏ vi khuẩn đơn giản nhất chỉ là một màng tế bào bao gồm hai lớp phospholipid- protein. Ví dụ, các mycoplasma có một màng bọc đơn giản như vậy. Tuy nhiên, hầu hết các vi khuẩn có một vách cứng vây quanh bởi một màng tế bào. Hai typ cơ bản của vách tế bào vi khuẩn được phân biệt bởi đặc tính nhuộm với nhuộm Gram.

Các vi khuẩn Gram dương giữ lại các phức hợp tím của iodin tinh thể khi tẩy màu và xuất hiện màu xanh lơ thẫm. Vách tế bào của chúng có chứa các acid teichoic và một lớp peptidoglycan dày.

Các vi khuẩn Gram âm mất màu tím của iodin tinh thể khi tẩy màu và hiện màu đỏ khi nhuộm màu thêm. Màng ngoài của vi khuẩn Gram âm có chứa thành phần lipopolysaccharid, được biết là nội độc tố, nó là một chất trung gian mạch của choáng, một biến chứng của các nhiễm khuẩn với các vi khuẩn này.

Cả các vách của vi khuẩn Gram dương và Gram âm có thể được vây quanh bởi một lớp phụ thêm của gel polysaccharid hoặc protein. Khi gel này cô đặc lại xung quanh vách tế bào, nó được gọi là vỏ tế bào. Vỏ giúp cho việc dính của vi khuẩn, tụ tập quần thể và có thể ngăn cản thực bào của vi khuẩn. Các vi khuẩn thường được mô tả là “có vỏ bọc” và “không có vỏ bọc” vì tầm quan trọng của vỏ trong một số nhiễm khuẩn.

Vách vi khuẩn tạo độ cứng cho vi khuẩn và cho phép chúng được phân biệt trên cơ sở hình dạng và hình thái phát triển. Các vi khuẩn hình tròn hoặc hình trái xoan được gọi là các cầu khuẩn (cocci), các vi khuẩn phát triển thành các cặp điển hình được gọi là song cầu (diplococci). Các vi khuẩn kéo dài được gọi là trực khuẩn (bacilli) và các vi khuẩn hình cong được gọi là phẩy khuẩn (vibrios). Một số vi khuẩn có hình xoắn được gọi là xoắn khuẩn (spirochetes). Hầu hết các vi khuẩn có thể mọc in vitro trong các môi trường nhân tạo, không có tế bào sống và chúng thường được mô tả theo nhu cầu phát triển của chúng trong các môi trường này. Các vi khuẩn đòi hỏi một mức cao của oxy được gọi là ái khí, những vi khuẩn phát triển tốt nhất khi không có oxy được gọi là yếm khí và các vi khuẩn phát triển mạnh với một số lượng oxy hạn chế được gọi là các vi khuẩn ưa ít oxy (microaerophilic). Các vi khuẩn phát triển cả khi không có và có oxy được gọi là các vi sinh vật kỵ khí không bắt buộc.



3.1.1. Ngoại độc tố vi khuẩn

Nhiều vi khuẩn tiết độc tố (ngoại độc tố) làm tổn thương các tế bào của người hoặc ở vị trí vi khuẩn phát triển hoặc ở một vị trí xa. Các độc tố này được gọi theo vị trí hoặc theo cơ chế hoạt động của chúng. Vì vậy, các độc tố tác động trên hệ thống thần kinh được gọi là các độc tố thần kinh và các độc tố ảnh hưởng đến các tế bào của ruột được gọi là độc tố ruột. Một số độc tố, chẳng hạn như độc tố bạch hầu và một số độc tố của *Clostridium perfringens* giết chết các tế bào đích và được gọi là độc tố tế bào. Các độc tố khác, chẳng hạn như độc tố gây ỉa chảy của *Vibrio Cholerae* (phẩy khuẩn tả) hoặc độc tố thần kinh mạnh của *Clostridium botulinum* gây rối loạn các chức năng bình thường của các tế bào đích của chúng mà không gây tổn thương cấu trúc hoặc chết của các tế bào đích này. Một vi khuẩn, chẳng hạn như *C.perfringens* có thể sản xuất ra trên 20 độc tố khác nhau gây tổn hại cho người bằng các đường khác nhau.

3.1.2. Nội độc tố của vi khuẩn

Như đã nêu trên, các vi khuẩn Gram âm có chứa màng ngoài của chúng một thành phần cấu trúc được gọi là lipopolysaccharid. Cũng được biết như một nội độc tố, lipopolysaccharid hoạt hoá các hệ thống bổ thể, đông máu, tiêu sợi huyết và bradykinin. Nó cũng gây giải phóng các chất trung gian đầu tiên của viêm, bao gồm yếu tố hoại tử u (TNF) và interleukin-1 (IL-1) và các yếu tố kích thích tạo cụm tế bào khác nhau. Các tác động của nội độc tố gây choáng, thiếu hụt bổ thể, đông máu nội mạch rải rác.

Nhiều vi khuẩn gây tổn hại các mô qua việc chúng kích thích gây các phản ứng viêm hoặc miễn dịch. *Streptococcus pneumoniae* là một ví dụ điển hình. Nó không sản xuất ra độc tố nhưng có một vỏ bảo vệ nó khỏi bị thực bào trong khi hoạt hoá một phản ứng viêm. Trong phổi, các vi khuẩn có vỏ bọc gây nên một xuất tiết dịch và các tế bào lấp đầy các phế nang. Phản ứng viêm cản trở việc thở nhưng ít nhất trong giai đoạn đầu không giới hạn sự tăng sinh của vi khuẩn. *Treponema pallidum*, một xoắn trùng gây giang mai, tồn tại trong cơ thể trong nhiều năm và kích thích các phản ứng viêm và miễn dịch tiếp tục phá huỷ các mô của vật chủ.

Mặc dù nhiều nhiễm khuẩn do vi khuẩn phổ biến (ví dụ, nhiễm khuẩn da do *Staphylococcus aureus*) có đặc điểm là một xuất tiết mủ, phản ứng mô trong bệnh nhiễm khuẩn rất khác nhau. Trong một số bệnh nhiễm khuẩn, chẳng hạn như ỉa chảy, ngộ độc *Clostridium botulinum* và uốn ván, không có phản ứng viêm của vị trí quan trọng của tổn thương tế bào. Các nhiễm khuẩn vi khuẩn khác, bao gồm giang mai và bệnh Lyme, dẫn đến một phản ứng viêm của lympho bào và tương bào chiếm ưu thế (ví dụ bệnh *Brucella*) có đặc điểm là hình thành một u hạt.

Nhiều bệnh nhiễm khuẩn gây nên do các vi khuẩn bình thường cư trú trong cơ thể. Có hệ vi khuẩn nội sinh rộng lớn của đường tiêu hoá, đường hô hấp trên, da và âm đạo. Trong những điều kiện bình thường các vi khuẩn này là hội sinh và vô hại. Tuy nhiên, khi chúng xâm nhập được vào các vị trí bình thường là vô khuẩn hoặc khi sự đề kháng của túc chủ suy giảm, các vi khuẩn này có thể gây phá huỷ lan rộng. *Staphylococcus aureus*, *streptococcus pneumoniae* và *Escherichia coli* là ví dụ của hệ vi khuẩn bình thường ở người, chúng cũng là các tác nhân gây bệnh chính ở người.



3.2. Nhiễm cầu khuẩn Gram dương sinh mủ

3.2.1. Tụ cầu vàng

S.aureus (tụ cầu khuẩn vàng) là các cầu khuẩn Gram dương mọc điển hình thành các cụm và là một trong những tác nhân vi khuẩn phổ biến nhất. Vi khuẩn bình thường cư trú trên da và dễ dàng được cấy vào các mô sâu hơn, ở đây nó gây nên những nhiễm khuẩn sinh mủ. Thực ra, nó là nguyên nhân phổ biến nhất của những nhiễm khuẩn sinh mủ ở da, các khớp và xương và nó là nguyên nhân chính của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. *S.aureus* thường được phân biệt với các tụ cầu khác, ít độc tính hơn bằng test coagulase. *S.aureus* dương tính với coagulase, trong khi các tụ cầu khác âm tính với test coagulase.

S.aureus lan tràn do tiếp xúc trực tiếp với các bề mặt hoặc người mang vi khuẩn. Phần lớn trẻ em và người lớn từng thời kỳ có tiếp xúc với vi khuẩn, mang vi khuẩn ở da, lỗ mũi và quần áo. Vi khuẩn cũng sống trên các bề mặt không có sự sống trong một thời gian dài.

Bệnh sinh

Nhiều nhiễm khuẩn do *S.aureus* bắt đầu như những nhiễm khuẩn khu trú ở da và các phần phụ thuộc của da gây viêm và áp xe. Được trang bị với các enzym phá hủy và độc tố, vi khuẩn đôi khi xâm nhập ra ngoài vị trí ban đầu, lan tràn theo dòng máu và hệ thống bạch huyết tới bất kỳ vị trí nào trên cơ thể. Xương, khớp, các van tim là những vị trí nhiễm khuẩn *S.aureus* di căn phổ biến nhất. *S.aureus* cũng gây nên nhiều bệnh khác do việc sản xuất ra các độc tố được mang đi tới những vị trí ở xa.

Giải phẫu bệnh

Khi *S.aureus* được cấy vào một vị trí trước đây là vô khuẩn, nhiễm khuẩn thường gây nên mưng mủ và hình thành áp xe. Áp xe được xếp loại về kích thước từ các ổ vi thể đến các tổn thương có đường kính nhiều centimet và chứa đầy mủ và vi khuẩn.

Biểu hiện lâm sàng

Những biểu hiện lâm sàng của *S.aureus* thay đổi theo các vị trí và các typ nhiễm khuẩn.

- Nhọt và chấy: các nhiễm khuẩn *S.aureus* ở sâu xảy ra bên trong và xung quanh các nang lông. Nhọt xảy ra ở những bề mặt da có lông như cổ, đùi, mông của đàn ông và nách, vùng xương mu và mi mắt của cả hai giới. Nhọt bắt đầu như một cục nhỏ ở đáy của nang lông, sau đó là một mụn đỏ và đau trong một số ngày. Một đỉnh vàng hình thành và một lõi trung tâm trở thành hoại tử và mềm ra, vỡ hoặc rạch (chích) nhọt làm hết đau. Chấy là nhọt gây tổn thương của tuyến bã xung quanh mi mắt. Viêm quanh móng là nhiễm khuẩn tụ cầu của nền móng và chín mé là cùng một nhiễm khuẩn ở phía gan bàn tay của đầu ngón tay.

- Nhọt độc (cụm nhọt): các tổn thương này chủ yếu ở cổ là hậu quả của những nhiễm khuẩn *S.aureus* quanh các nang lông kết hợp làm một và gây nên những xoang được dẫn lưu.



- Hội chứng da phỏng: bệnh này gặp ở trẻ em dưới ba tuổi biểu hiện như ban giống cháy nắng, bắt đầu ở mặt và lan tràn khắp cơ thể. Các bọt nước bắt đầu được tạo thành và chỉ cọ xát nhẹ cũng làm bong da. Bệnh biến mất sau một đến hai tuần khi biểu mô tái sinh. Sự tróc vảy da là do tác động hệ thống của một ngoại độc tố đặc hiệu và vị trí tăng sinh của S.aureus thường kín đáo.

- Viêm xương tuỷ xương: viêm xương tuỷ xương do tụ cầu cấp tính, thường ở các xương của chi dưới, chủ yếu gặp ở trẻ em trai giữa 3 và 10 tuổi, hầu hết có tiền sử nhiễm khuẩn hoặc chấn thương. Viêm tuỷ xương có thể trở thành mạn tính nếu không được điều trị đúng cách. Những người lớn trên 50 tuổi thường bị viêm xương tuỷ xương ở cột sống, bệnh có thể đến sau nhiễm khuẩn tụ cầu của da hoặc đường tiết niệu, phẫu thuật tuyến tiền liệt hoặc cố định gãy xương bằng đinh.

- Nhiễm khuẩn bỏng hoặc vết thương phẫu thuật: các vị trí này trở thành nhiễm khuẩn với S.aureus từ chính bệnh nhân hoặc từ nhân viên y tế. Những trẻ sơ sinh và những người già, những người suy dinh dưỡng, đái tháo đường và những người béo phì có tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn.

- Các nhiễm khuẩn đường hô hấp: nhiễm khuẩn tụ cầu đường hô hấp là phổ biến nhất ở những trẻ em dưới hai tuổi và đặc biệt ở những trẻ em dưới hai tháng tuổi. Nhiễm khuẩn có đặc điểm là các loét đường hô hấp trên, các ổ phế viêm rải rác, tràn dịch màng phổi, giãn phế nang và tràn khí màng phổi. Ở người lớn, phế viêm do tụ cầu có thể đến sau cúm, một bệnh phá huỷ biểu mô bề mặt có lông chuyển và để lộ bề mặt của phế quản nhạy cảm với các nhiễm khuẩn thứ phát.

- Viêm khớp do vi khuẩn: S.aureus là vi khuẩn gây bệnh ở một nửa số trường hợp viêm khớp nhiễm khuẩn, chủ yếu ở những bệnh nhân từ 50 đến 70 tuổi. Viêm khớp do thấp và điều trị corticoid là những bệnh tiền đề cho viêm khớp do vi khuẩn.

- Nhiễm khuẩn huyết: nhiễm khuẩn huyết với S.aureus gây bệnh ở những bệnh nhân có sức đề kháng thấp đang ở trong bệnh viện vì những bệnh khác. Một số bệnh nhân có nhiễm tụ cầu là nền tảng của bệnh (ví dụ viêm xương tuỷ xương, viêm khớp nhiễm khuẩn), một số được phẫu thuật (ví dụ, cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo) và một số người nhiễm khuẩn từ các ống thông nội tĩnh mạch. Các áp xe hạt kê và viêm nội tâm mạc là những biến chứng trầm trọng.

- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là một biến chứng phổ biến của nhiễm khuẩn huyết S.aureus. Nó có thể phát sinh một cách tự phát trên các van bình thường, trên các van bị tổn thương do sốt thấp hoặc các van nhân tạo. Sử dụng ma tuý đường tĩnh mạch là yếu tố tiền đề cho viêm nội tâm mạc do tụ cầu.

- Hội chứng choáng nhiễm độc: bệnh này gặp phổ biến nhất ở những phụ nữ đang hành kinh, biểu hiện là sốt cao, buồn nôn, nôn, ỉa chảy và đau cơ. Sau đó, bệnh nhân bị choáng và sau một số ngày xuất hiện ban giống cháy nắng. Bệnh kết hợp với việc sử dụng các nút gạc (tampon), đặc biệt là các nút gạc hấp thu cao. Nó cung cấp vị trí cho sự nhân lên của S.aureus và sản sinh ra độc tố. Hội chứng choáng nhiễm khuẩn hiếm khi xảy ra ở các trẻ em và nam giới và thường kết hợp với nhiễm khuẩn S.aureus.

- Nhiễm độc thức ăn do tụ cầu: nhiễm độc thức ăn do tụ cầu bắt đầu một cách điển hình dưới 6 giờ sau khi ăn. Buồn nôn và nôn bắt đầu một cách đột ngột và thường hết sau 12 giờ. Bệnh gây nên do độc tố hình thành từ trước hơn là do việc chế tiết độc tố bởi các vi khuẩn được nuốt vào.

3.2.2. Các tụ cầu coagulase âm tính

Các tụ cầu coagulase âm tính là nguyên nhân chính của nhiễm khuẩn kết hợp với việc đưa vào các thiết bị y học, bao gồm các ống thông nội tĩnh mạch, các van tim nhân tạo, máy tạo nhịp tim, các bộ nắn chỉnh hình, các ống thông dịch não tuỷ và các ống thông phúc mạc.

Bệnh gây nên do các tụ cầu coagulase âm tính thường có nguồn gốc từ hệ vi khuẩn bình thường. Có trên 20 loài tụ cầu coagulase âm tính, 10 là những vi khuẩn cư trú bình thường trên các bề mặt của da và niêm mạc của người. *Staphylococcus epidermidis* là nguyên nhân phổ biến nhất của các nhiễm khuẩn kết hợp với các thiết bị y học. Các loài khác như *S.saprophyticus* gây nên 10 đến 20% các nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp tính ở những phụ nữ trẻ.

Bệnh sinh

Các tụ cầu coagulase âm tính dễ dàng gây nhiễm khuẩn các vật lạ. Các vi khuẩn tăng sinh chậm trên các thiết bị được cấy ghép, gây nên phản ứng viêm phá huỷ các mô kế cận. Nếu vi khuẩn có trên một bề mặt trong mạch máu, chẳng hạn như đầu của một ống thông trong mạch máu, nó có thể lan tràn theo dòng máu gây các nhiễm khuẩn di căn. Các tụ cầu coagulase âm tính không có các enzym và độc tố cho phép *S.aureus* gây phá huỷ mô tại chỗ lan rộng. Một số chủng của tụ cầu coagulase âm tính sản xuất ra một gen polysaccharid, được gọi là “chất nhựa” kích thích dính của vi khuẩn với các vật lạ và bảo vệ chúng khỏi các phản ứng chống vi khuẩn của túc chủ.

Giải phẫu bệnh

Các thiết bị y tế bị nhiễm tụ cầu coagulase âm tính thường được phủ một lớp mỏng tơ huyết màu nâu nhạt. Trái với nhiễm khuẩn do *S.aureus*, các nhiễm khuẩn tụ cầu coagulase âm tính thường không gây hoại tử mô tại chỗ lan rộng hoặc những lượng lớn mủ. Xét nghiệm vi thể các thiết bị bị nhiễm khuẩn, phát hiện các cụm vi khuẩn Gram dương vùi trong tơ huyết và các mảnh vụn tế bào với một xâm nhập viêm cấp kết hợp.

Biểu hiện lâm sàng

Các nhiễm khuẩn tụ cầu coagulase âm tính thường chỉ có các biểu hiện lâm sàng kín đáo và triệu chứng của nhiễm khuẩn có thể chỉ là sốt nhẹ kéo dài. Nhiễm khuẩn của các thiết bị chỉnh hình thường gây mất và rối loạn chức năng nặng dần của các thiết bị. Ở nhiều người, các nhiễm khuẩn này thường lành tính, nhưng ở những người giảm bạch cầu đa nhân trung tính và bị ức chế miễn dịch nặng, nhiễm khuẩn có thể gây tử vong. Việc điều trị thường đòi hỏi việc thay thế mọi vật lạ đã nhiễm khuẩn và một liệu pháp kháng sinh thích hợp.



3.2.3. Các liên cầu sinh mủ

Các liên cầu sinh mủ (*Streptococcus pyogenes*) cũng được biết là liên cầu nhóm A là một trong những tác nhân nhiễm khuẩn thường gặp nhất ở người, gây nên nhiều bệnh của các hệ thống cơ quan khác nhau, từ viêm họng cấp tự giới hạn đến những bệnh quan trọng như sốt thấp. Các liên cầu sinh mủ là những cầu khuẩn Gram dương thường là một phần của hệ vi khuẩn nội sinh cư trú ở da và niêm- họng.

Các bệnh gây nên do các liên cầu sinh mủ có thể được chia thành hai loại: sinh mủ và không sinh mủ. Các bệnh sinh mủ xảy ra ở các vị trí ở đó vi khuẩn xâm nhập và gây ra hoại tử mô, thường gây nên một phản ứng viêm cấp. Các nhiễm khuẩn do liên cầu sinh mủ có sinh mủ bao gồm viêm họng, chốc, viêm mô tế bào (liên kết, viêm cơ, phế viêm, nhiễm khuẩn sản khoa. Trái lại, các bệnh không tạo mủ xảy ra ở các vị trí xa vị trí xâm nhập của vi khuẩn. Các liên cầu sinh mủ gây hai biến chứng không sinh mủ chính: sốt thấp và viêm cầu thận do liên cầu cấp tính. Các biến chứng này (1) gây bệnh ở các hệ thống cơ quan xa vị trí xâm nhập của nhiễm khuẩn, (2) thường xảy ra một thời gian sau nhiễm khuẩn cấp và (3) có lẽ gây nên cho một phản ứng miễn dịch.

Các ngoại độc tố của liên cầu: các liên cầu sinh mủ sản xuất ra nhiều ngoại độc tố, bao gồm các độc tố gây ban đỏ và các độc tố huỷ tế bào (streptolysin S và O). Các độc tố gây ban đỏ gây nên ban của sốt tinh hồng nhiệt (sốt do nhiễm khuẩn có ban đỏ tươi). Các streptolysin S huỷ các thể nguyên sinh của vi khuẩn (các thể L) và có lẽ phá huỷ các cầu đa nhân trung tính sau khi chúng ‘nuốt’ các liên cầu sinh mủ. Streptolysin O gây một chuẩn độ kháng thể cao kéo dài, một dấu ấn có lợi trong chẩn đoán nhiễm khuẩn liên cầu sinh mủ và các biến chứng không sinh mủ của chúng.

3.2.3.1. Viêm họng do liên cầu

Các liên cầu sinh mủ, một nguyên nhân vi khuẩn phổ biến của viêm họng lan tràn từ người sang người do tiếp xúc trực tiếp với các chất tiết của mồm và đường hô hấp. Viêm họng liên cầu xảy ra trên toàn cầu, chủ yếu gây bệnh ở trẻ em và thanh niên.

Giải phẫu bệnh

Các liên cầu sinh mủ dính với các tế bào biểu mô do dính với fibronectin trên bề mặt của chúng. Vi khuẩn sản xuất ra nhiều enzym, bao gồm các homolysin. DNase, hyaluronidase và streptokinase, chúng cho phép vi khuẩn phá huỷ và xâm nhập các mô của người. Liên cầu sinh mủ cũng có các thành phần của vách tế bào bảo vệ chúng khỏi bị các phản ứng viêm. Một trong những thành phần này, được gọi là protein M, lồi lên từ vách tế bào của các chủng độc và ngăn cản việc lắng đọng của bổ thể, vì vậy bảo vệ cho vi khuẩn khỏi bị thực bào. Một protein bề mặt khác phá huỷ C5a, ngăn cản tác động opsonin hoá của bổ thể và ức chế thực tượng. Các vi khuẩn xâm nhập kích thích một phản ứng viêm cấp, thường gây nên chất xuất tiết của bạch cầu đa nhân trung tính ở hốc amidan.

Biểu hiện lâm sàng

Viêm họng do liên cầu biểu hiện như đau họng, sốt, mệt mỏi, đau đầu, tăng bạch cầu. Bệnh thường tự giới hạn, thường kéo dài từ 3 đến 5 ngày. Trong một số trường hợp, viêm họng do liên cầu dẫn đến sốt thấp và viêm cầu thận sau liên cầu cấp tính. Điều trị bằng penicillin rút ngắn diễn biến lâm sàng của viêm họng liên cầu và quan trọng hơn, dự phòng những di chứng không tạo mủ quan trọng.

3.2.3.2. Sốt tinh hồng nhiệt

Sốt tinh hồng nhiệt (scarlatina) mô tả các ban đỏ điểm trên da và niêm mạc trong một số nhiễm khuẩn sinh mủ do liên cầu sinh mủ, phổ biến nhất là viêm họng. Ban thường bắt đầu ở thành ngực và lan tràn tới các chi. Lưỡi thường có một lớp phủ màu vàng trắng, nó thường bong ra và để lộ một bề mặt đỏ thịt bò. Sốt tinh hồng nhiệt gây nên do độc tố gây ban đỏ.

3.2.3.3. Viêm quầng

Viêm quầng (erisipen) là sưng ban đỏ của da chủ yếu gây nên do liên cầu sinh mủ. Ban đỏ thường bắt đầu ở mặt và lan tràn nhanh. Viêm quầng thường phổ biến trong các thời tiết ẩm nhưng thường không gặp trước tuổi 20. Một phản ứng viêm cấp, phù, lan toả ở thượng bì và trung bì lan tràn vào các mô dưới da. Xâm nhập viêm bao gồm chủ yếu là các bạch cầu đa nhân trung tính và mạnh nhất xung quanh các huyết quản và các phần phụ của da. Các vi áp xe của da và các ổ hoại tử nhỏ khá phổ biến.

3.2.3.4. Chốc

Chốc (bệnh mủ da) là nhiễm khuẩn trong thượng bì, khu trú của da, gây nên do liên cầu sinh mủ và tụ cầu vàng (*S.aureus*). Các chủng liên cầu sinh mủ gây chốc khác về kháng nguyên và dịch tế học với các vi khuẩn gây viêm họng.

Chốc lan tràn từ người sang người do tiếp xúc trực tiếp. Bệnh gặp phổ biến nhất ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi. Một người, thường là trẻ em, đầu tiên có sự cư trú của vi khuẩn trên da. Một chấn thương nhẹ hay côn trùng đốt sẽ cấy vi khuẩn vào da. Ở đây chúng tạo thành các mụn mủ trong thượng bì. Các mụn mủ này sẽ vỡ ra và làm rỉ ra chất xuất tiết mủ.

Các tổn thương bắt đầu trên bề mặt của cơ thể bị phơi nhiễm như những vết sần đỏ khu trú. Chúng nhanh chóng biến thành các mụn mủ, bị ăn mòn trong ít ngày để tạo thành một vảy màu vàng nâu dày. Chốc đôi khi dẫn đến viêm cầu thận sau liên cầu, nhưng không gây sốt thấp.

3.2.3.5. Viêm mô liên kết do liên cầu

Liên cầu sinh mủ gây nhiễm khuẩn lan tràn cấp tính của mô liên kết lỏng lẻo của các lớp sâu của trung bì. Nhiễm khuẩn tạo mủ là hậu quả cấy vi khuẩn do chấn thương vào da và thường xảy ra ở các chi trong trạng thái dẫn lưu bạch huyết bị cản trở. Viêm mô liên kết thường bắt đầu ở các vị trí tổn thương không được chú ý và xuất hiện như một vùng đỏ, nóng, sưng lan tràn.



3.2.3.6. Nhiễm trùng sản khoa

Nhiễm trùng sản khoa được định nghĩa là một nhiễm khuẩn sau đẻ của khoang tử cung bởi liên cầu sinh mủ. Bệnh trước đây phổ biến nhưng hiện nay hiếm gặp ở các nước phát triển. Nhiễm khuẩn có nguồn gốc từ các bàn tay bị lây nhiễm của những người đỡ đẻ, một sự kết hợp được xác định bởi những quan sát lịch sử của Semmelweis.

3.2.4. Nhiễm phế cầu

Liên cầu phế viêm (*Streptococcus pneumoniae*), thường được gọi một cách đơn giản là phế cầu (*pneumococcus*), gây nhiễm khuẩn sinh mủ, trước hết gây tổn thương các phổi (phế viêm), tai giữa (viêm tai giữa), các xoang (viêm xoang) và màng não (viêm màng não). Nó là một trong các tác nhân nhiễm khuẩn phổ biến nhất của người. Vào đến lúc 5 tuổi, hầu hết các trẻ em trên thế giới đã bị ít nhất một giai đoạn bệnh phế cầu (thường là viêm tai giữa).

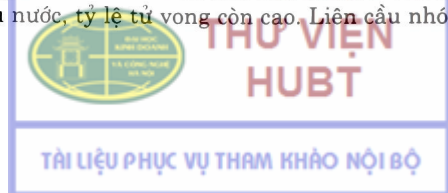
Phế cầu là một song cầu Gram dương có vỏ, ái khí. Có trên 80 typ huyết thanh khác nhau về kháng nguyên của phế cầu; các kháng thể với một typ huyết thanh không bảo vệ khỏi bị nhiễm khuẩn với một typ khác. Phế cầu là vi khuẩn cộng sinh ở mũi họng và thực ra tất cả mọi người đều có vi khuẩn cư trú ở một thời điểm nào đó.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Bệnh do phế cầu bắt đầu khi vi khuẩn xâm nhập vào các vị trí vô khuẩn, thường ở gần vị trí cư trú bình thường của chúng trong mũi họng. Viêm xoang và tai giữa do phế cầu thường đến sau một bệnh virus, chẳng hạn như cảm lạnh thông thường, nó gây tổn thương biểu mô có lông chuyển bảo vệ và lấp đầy các khoảng không khí bị tổn thương bởi dịch xuất tiết. Sau đó các phế cầu phát triển mạnh trong một dịch mô giàu chất dinh dưỡng, nhiễm khuẩn các xoang và tai giữa có thể lan tràn tới màng não kế cận.

Phế viêm do phế cầu phát sinh theo cách tương tự. Đường hô hấp thấp được bảo vệ bởi một màng nhầy lông chuyển và phản ứng ho, bình thường nó đẩy các vi khuẩn bị hít vào đường hô hấp thấp. Những tác nhân xâm phạm cản trở phản ứng của đường hô hấp, bao gồm cúm, các bệnh virus do hô hấp khác, hút thuốc lá, nghiện rượu, cho phép sự tiếp cận của liên cầu phế viêm. Khi đã ở trong phế nang, các vi khuẩn tăng sinh và kích thích một phản ứng viêm cấp. Vỏ polysaccharid của phế cầu ngăn cản sự hoạt hóa đường tắt của bộ thể, vì vậy ngăn cản việc sản xuất của opsonin C3b. Vì vậy, trước khi một kháng thể IgG đặc hiệu được sản xuất ra, vi khuẩn có thể tăng sinh và lan tràn không bị cản trở bởi các thực bào. Ở phổi, phế cầu gây tổn thương nhanh chóng toàn bộ một thùy phổi hay nhiều thùy (phế viêm thùy). Các phế nang chứa đầy dịch protein, bạch cầu đa nhân trung tính và vi khuẩn. Liên cầu nhóm B là nguyên nhân chính của phế viêm, viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết của trẻ sơ sinh.

Các vi khuẩn này cũng là nguyên nhân không phổ biến của những nhiễm khuẩn sinh mủ. Các liên cầu nhóm B là những vi khuẩn Gram dương phát triển thành những chuỗi ngắn. Nhiễm khuẩn liên cầu nhóm B của trẻ sơ sinh còn gặp với tỷ lệ đáng kể ở nhiều nước, tỷ lệ tử vong còn cao. Liên cầu nhóm B là một phần của



hệ vi khuẩn ở âm đạo bình thường và được tìm thấy ở 30% phụ nữ. Hầu hết các trẻ sơ sinh sinh ra từ các bà mẹ có hệ vi khuẩn này nhiễm vi khuẩn khi chúng đi qua ống đẻ.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Các yếu tố nguy cơ đặc biệt kết hợp với sự phát triển nhiễm khuẩn liên cầu nhóm B ở trẻ sơ sinh bao gồm đẻ non và mức các IgG chống vi khuẩn có nguồn gốc từ mẹ thấp. Các trẻ sơ sinh có dự trữ chức năng sản xuất bạch cầu hoạt nhỏ và một khi được xác lập, nhiễm khuẩn vi khuẩn nhanh chóng lấn áp khả năng đề kháng của cơ thể. Nhiễm khuẩn liên cầu nhóm B có thể chỉ giới hạn ở phổi hay hệ thống thần kinh trung ương hoặc có thể reo rắc rộng. Về mô bệnh học, các mô bị tổn thương có phản ứng sinh mủ, thường với một số lượng áp đảo của các cầu khuẩn Gram dương.

3.3. Nhiễm khuẩn vi khuẩn ở trẻ em

3.3.1. Bạch hầu

Nhiễm khuẩn với *Corynebacterium diphtheriae* (Bạch hầu), một trực khuẩn Gram dương, đa hình thái, ái khí, gây nhiễm khuẩn đường hô hấp trên gây hoại tử, đôi khi kết hợp với rối loạn tim và thần kinh. Bệnh bạch hầu có thể dự phòng được bằng cách tiêm vaccin với độc tố của *C.diphtheriae* đã bất hoạt (toxoid).

Dịch tễ học

Chỉ có người là nguồn dự trữ có ý nghĩa của *C.diphtheriae* và hầu hết những người này là những người mang vi khuẩn không triệu chứng. Vi khuẩn truyền từ người sang người trong những giọt li ti của không khí thở ra hoặc các chất xuất tiết từ miệng. Trước đây, bệnh bạch hầu là nguyên nhân chính của tử vong ở trẻ em 2 đến 15 tuổi, nhưng ở các nước có chương trình tiêm chủng vaccin, bệnh đã được loại trừ một cách cơ bản. Tuy nhiên, bệnh bạch hầu vẫn tồn tại như một vấn đề sức khỏe quan trọng ở các nước kém phát triển.

Bệnh sinh

C.diphtheriae đi vào họng, ở đây vi khuẩn tăng sinh, phổ biến ở amidan. Độc tố bạch hầu được hấp thu một cách hệ thống và tác động trên các mô khắp cơ thể, với tim, thần kinh, thậm chí nhạy cảm nhất với tổn thương. Độc tố bạch hầu bao gồm hai tiểu đơn vị, được đặt tên là A và B. Tiểu đơn vị B gắn với các thụ thể glycolipid trên các tế bào đích và tiểu đơn vị A tác động trong bào tương trên yếu tố 2 kéo dài làm gián đoạn việc tổng hợp protein. Độc tố được biết là loại mạnh nhất và một phân tử đủ để giết một tế bào.

Giải phẫu bệnh

Những tổn thương đặc trưng của bạch hầu là một màng dai như da, màu xám, dày bao gồm biểu mô bị bong ra, các mảnh vụn hoại tử, các bạch cầu đa nhân trung tính, tơ huyết và vi khuẩn phủ đường hô hấp bị tổn thương. Bề mặt biểu mô dưới các màng này đã bị bóc trần và lớp dưới niêm mạc bị viêm cấp, chảy máu. Quá trình viêm thường gây sưng của mô liên kết xung quanh. Nó có thể nặng đủ để gây



ra cản trở hô hấp. Khi tim bị ảnh hưởng, cơ tim có những giọt mỡ trong các tế bào cơ và hoại tử ổ. Trong trường hợp tổn thương thần kinh, các dây thần kinh ngoại vi bị tổn thương biểu hiện mất myelin.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh bạch hầu bắt đầu với sốt, đau họng và mệt mỏi. Một màng xám bẩn thường phát triển trước hết ở amidan và có thể lan tràn ra họng sau. Màng này thường dính chắc và việc cố gắng tách nó ra khỏi niêm mạc nằm dưới sẽ gây chảy máu. Những triệu chứng tim và thần kinh phát sinh ở một số ít những người bị nhiễm khuẩn, thường ở những người có bệnh tại chỗ nặng.

Bệnh bạch hầu da là hậu quả của việc cấy vi khuẩn vào vết rách trên da, biểu hiện như một mụn mủ hay loét, bệnh hiếm khi kết hợp với các biến chứng tim hoặc thần kinh. Bệnh bạch hầu được điều trị bằng cách dùng chính xác kháng độc tố và các kháng sinh.

3.3.2. Bệnh ho gà

Bệnh ho gà là một nhiễm khuẩn đường hô hấp trên kéo dài, có đặc điểm là các cơn kịch phát của ho làm suy yếu. Theo sau cơn kịch phát là động tác hít vào rất mạnh, “tiếng rít cuối cơn ho gà” dẫn đến việc đặt tên bệnh. Vi khuẩn gây bệnh là *Bordetella pertussis*, một cầu trực khuẩn Gram âm nhỏ.

Dịch tễ học

B. pertussis lây nhiễm cao, lan tràn từ người sang người, trước hết do các khí dung nhiễm khuẩn của đường hô hấp. Người là nguồn dự trữ của nhiễm khuẩn. Trong những quần thể nhạy cảm, ho gà trước hết là một bệnh ở trẻ em dưới tuổi. Việc dùng vaccin bảo vệ chống lại *B. pertussis*, nhưng trên toàn cầu có khoảng 50 triệu trường hợp ho gà mỗi năm và gây khoảng 1 triệu tử vong, đặc biệt ở trẻ em.

Giải phẫu bệnh và bệnh sinh

B. pertussis khởi đầu nhiễm khuẩn bằng việc dính với lông chuyển của các tế bào biểu mô hô hấp. Sau đó vi khuẩn sản xuất ra độc tố tế bào giết chết các tế bào có lông chuyển. Việc phá hủy nặng dần biểu mô hô hấp lông chuyển và phản ứng viêm xảy ra sau đó gây nên các triệu chứng hô hấp tại chỗ. Nhiều độc tố khác bao gồm “độc tố ho gà” là tác nhân gây tăng lympho rõ rệt thường kết hợp với ho gà. Một độc tố khác ức chế adenyl cyclase, một tác động ức chế thực tượng vi khuẩn.

B. pertussis gây viêm khí phế quản lan rộng với hoại tử của biểu mô hô hấp có lông chuyển và một phản ứng viêm cấp. Với việc mất màng nhầy- lông chuyển bảo vệ, có tăng nguy cơ phế viêm từ các vi khuẩn từ miệng được hít vào. Các cơn kịch phát của ho và nôn làm cho việc hít vào khó khăn và phế viêm do nhiễm khuẩn thứ phát là nguyên nhân tử vong phổ biến.

Biểu hiện lâm sàng

Ho gà là một bệnh đường hô hấp trên kéo dài thường 4 đến 5 tuần và diễn biến qua 3 giai đoạn:

- Giai đoạn viêm họng giống bệnh đường hô hấp trên do virus nói chung với sốt nhẹ, chảy nước mũi, viêm kết mạc và ho.
- Giai đoạn kịch phát xảy ra một tuần sau khi bị bệnh. Ho nặng dần và trở thành cơn kịch phát với 5 đến 15 lần ho liên tục, theo sau là một tiếng rít hít vào cuối cơn ho gà. Bệnh nhân thường có tăng lympho bào rõ rệt, với tổng số đếm bạch cầu vượt quá 40.000 tế bào/ μ l. Cơn kịch phát kéo dài hai đến ba tuần.
- Giai đoạn hồi phục sức khỏe thường kéo dài nhiều tuần.

3.3.3. *Haemophilus influenzae*

Nhiễm khuẩn *Haemophilus influenzae* gây nhiễm khuẩn sinh mủ ở trẻ em nhỏ tuổi, gây tổn thương tai giữa, các xoang, da mặt, viêm nắp thanh quản, màng não, phổi và khớp. Vi khuẩn là tác nhân nhiễm khuẩn nhi khoa chủ yếu và là nguyên nhân chính của viêm màng não do vi khuẩn trên phạm vi toàn cầu. *H. influenzae* là cầu trực khuẩn Gram âm đa hình ái khí tồn tại ở cả hai chủng có vỏ và không có vỏ. Các chủng không có vỏ (typ a) thường gây nên những nhiễm khuẩn khu trú. Các chủng có vỏ (typ b) độc tính hơn và gây nên trên 95% các nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết xâm nhập.

Dịch tễ học

H. influenzae là một ký sinh chặt chẽ của người, lan truyền từ người sang người trong các giọt li ti của hơi thở và chất xuất tiết của đường hô hấp. Vi khuẩn bình thường cư trú trong vòm họng của người, có ở 20% đến 50% những người lớn khỏe mạnh. Hầu hết các chủng cư trú ở đây là không có vỏ, chỉ 3 đến 5% là *H. influenzae* typ b.

Hầu hết những nhiễm khuẩn nặng do *H. influenzae* typ b xảy ra ở trẻ em dưới 6 tuổi. Tỷ lệ mắc mới của bệnh nặng đạt đỉnh cao ở 6 đến 18 tháng tuổi, tương ứng với giai đoạn mất miễn dịch thu được từ mẹ và thu được miễn dịch tự nhiên. Các biến chứng có thể dự phòng được bằng tiêm chủng cho trẻ em vacxin *H. influenzae* typ b.

Bệnh sinh

Các chủng *H. influenzae* không có vỏ bọc gây bệnh bằng cách lan tràn tại chỗ từ các vị trí cư trú bình thường của chúng tới các vị trí vô trùng lân cận, chẳng hạn như các xoang hoặc tai giữa. Sự lan tràn này được tạo thuận lợi do hư hại các cơ chế đề kháng bình thường, như xảy ra với bệnh đường hô hấp trên do virus. Trong các vị trí vô khuẩn vừa nêu trên, các vi khuẩn không có vỏ tăng sinh và kích thích một phản ứng viêm cấp, nó gây tổn thương mô tại chỗ và thường chứa ổ nhiễm khuẩn. Trong hầu hết các trường hợp, các chủng vi khuẩn không vỏ không gây vi khuẩn huyết.

H. influenzae typ β có khả năng xâm nhập mô. Polysaccharid vỏ của các vi khuẩn typ β cho phép chúng tránh khỏi thực tượng và nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết là phổ biến. Viêm nắp thanh quản, viêm mô liên kết của mắt, viêm khớp nhiễm khuẩn và viêm màng não là hậu quả của nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết xâm nhập. *H. influenzae* cũng sản xuất ra một IgA protease, nó tạo thuận lợi cho sự sống sót tại chỗ của vi khuẩn ở đường hô hấp.



Giải phẫu bệnh

H.influenzae kích thích một phản ứng viêm rõ rệt và hình ảnh giải phẫu bệnh đặc hiệu thay đổi theo vị trí bị tổn thương. Viêm màng não do *H.influenzae* giống các viêm màng não do vi khuẩn cấp tính khác với một xâm nhập của bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế trong màng não tủy mềm, đôi khi lan tràn vào khoang dưới nhện.

H.influenzae thường làm biến chứng một bệnh phổi mạn tính và trong một nửa số bệnh nhân, nó đến sau một nhiễm khuẩn do virus của đường hô hấp. Các phế nang chứa đầy bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào chứa các vi khuẩn và tơ huyết. Biểu mô của tiểu phế quản bị hoại tử và bị xâm nhập bởi các đại thực bào. Viêm nắp thanh quản bao gồm sưng và viêm của nắp thanh quản, các nếp của aryepiglottic và các xoang lê, đôi khi nó làm tắc hoàn toàn đường hô hấp trên. Trong viêm mô tế bào liên kết của mặt, vị trí của nhiễm khuẩn và viêm là trung bì, thường là má và vùng quanh hốc mắt.

Biểu hiện lâm sàng

Phần lớn các nhiễm khuẩn *H.influenzae* do vi khuẩn huyết gặp ở trẻ em. *H.influenzae* là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm màng não ở trẻ em dưới 2 tuổi. Khởi phát thường âm thầm và có thể đến sau một nhiễm khuẩn đường hô hấp trên hoặc một viêm tai giữa không đáng chú ý.

Phế quản, phế viêm hoặc viêm phổi thùy có đặc điểm là sốt, ho, đờm mủ và khó thở.

Viêm nắp thanh quản gặp trước hết ở trẻ em từ 2 đến 7 tuổi, nhưng cũng có thể xảy ra ở người lớn. Tử vong có thể xảy ra do tắc đường hô hấp trên.

Viêm khớp nhiễm khuẩn thường thứ phát sau sự reo rắc của vi khuẩn huyết chịu đựng một trọng lượng lớn. Các triệu chứng gồm sốt, nóng, đỏ, sưng và đau khi vận động.

Viêm mô liên kết của mặt hay viêm mô liên kết quanh hốc mắt là một nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết nặng khác gây bệnh trước hết ở trẻ em nhỏ tuổi. Các bệnh nhân biểu hiện sốt, mệt mỏi nặng và một vùng gồ cao, nóng, màu đỏ tím của mặt, thường ở má hoặc vùng quanh mắt. Thường có viêm màng não và viêm khớp nhiễm khuẩn.

3.3.4. Não mô cầu (*Neisseria meningitides*)

Neisseria meningitides, thường được gọi là não mô cầu, gây nên nhiễm khuẩn máu, gây viêm màng não mủ và thường được kèm theo bởi sốc và rối loạn đông máu nặng. Vi khuẩn là các cầu khuẩn Gram âm, hình hạt đậu đứng thành đôi. Có tám nhóm huyết thanh chính, ba trong đó (A,B,C) gây hầu hết các nhiễm khuẩn.

Dịch tễ học

Não mô cầu lan tràn từ người sang người, trước hết bởi các giọt li ti trong hơi thở. Một tỷ lệ nhỏ (5 đến 15%) của quần thể mang vi khuẩn trong vòm họng như



cộng sinh. Những người bị nhiễm khuẩn sẽ tạo ra kháng thể với một chủng *N.meningitides* và được miễn dịch với bệnh do não mô cầu chủng này gây ra.

Bệnh nhiễm não mô cầu xuất hiện như những ca đơn phát, các cụm các trường hợp và các vụ dịch. Phần lớn các nhiễm khuẩn ở các nước đã công nghiệp hoá là đơn phát và gây bệnh ở các trẻ em dưới 5 tuổi. Bệnh thành dịch xảy ra ở những nơi đông đúc. Tử vong do bệnh não mô cầu phổ biến hơn ở các nước kém phát triển.

Bệnh sinh

Khi cư trú ở đường hô hấp trên, não mô cầu dính vào biểu mô hô hấp không có lông chuyển bằng các lông của vi khuẩn. Hầu hết những người bị phơi nhiễm tạo ra kháng thể bảo vệ diệt vi khuẩn vài tuần sau đó và một số người trở thành nguồn mang vi khuẩn. Nếu vi khuẩn lan tràn vào máu trước khi phát triển miễn dịch bảo vệ, nó có thể tăng sinh một cách nhanh chóng trong các mô không được bảo vệ, gây nên một bệnh não mô cầu là do nội độc tố của lipopolysaccharid của màng ngoài của vi khuẩn. Nội độc tố kích thích tăng rõ rệt trong việc sản xuất TNF và hoạt hoá đông thời đông thời đông thời đông thời. Sau đó là đông máu nội mạch rải rác, tiêu sợi huyết và sốc.

Giải phẫu bệnh

- Bệnh não mô cầu có thể khu trú ở hệ thống thần kinh trung ương hoặc có thể lan tràn khắp cơ thể dưới dạng một nhiễm khuẩn.

- Trong trường hợp viêm màng não do não mô cầu, màng não tuỷ mềm và khoang dưới nhện bị xâm nhập bởi các bạch cầu đa nhân trung tính và nhu mô não nằm dưới bị sưng phồng và xung huyết.

- Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu có đặc điểm là tổn thương lan toả của nội mô của các huyết quản nhỏ gây nên các chấm và ban xuất huyết lan rộng ở da và các tạng.

Hiếm gặp (3- 4% tất cả các trường hợp), viêm mạch máu và huyết khối gây hoại tử chảy máu của cả hai tuyến thượng thận, một hiện tượng được gọi là hội chứng Waterhouse- Friderichsen.

Biểu hiện lâm sàng

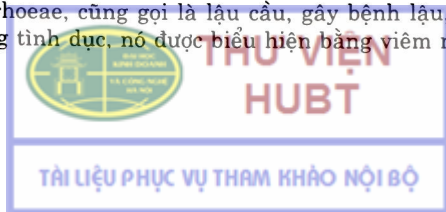
Viêm màng não bắt đầu với sự khởi phát của sốt, cứng cổ và đau đầu.

Trong nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu, sốt, sốc và xuất huyết da- niêm mạc xuất hiện một cách đột ngột. Bệnh nhân có thể tiến triển tới sốc trong ít phút và việc điều trị đòi hỏi hỗ trợ huyết áp và kháng sinh. Trong thời kỳ trước kháng sinh, bệnh não mô cầu hầu như không tránh khỏi tử vong, nhưng điều trị hiện đại làm giảm tỷ lệ tử vong xuống dưới 15%. Một số bệnh nhân sống qua giai đoạn sớm của nhiễm não mô cầu phát sinh các biến chứng dị ứng chậm như viêm đa khớp, viêm mạch da và viêm màng ngoài tim. Đôi khi viêm mạch nặng kết hợp với loét da lan rộng và đôi khi cả hoại tử các chi xa.

3.4. Các bệnh nhiễm khuẩn truyền theo đường tình dục

3.4.1. Bệnh lậu

Neisseria gonorrhoeae, cũng gọi là lậu cầu, gây bệnh lậu, một nhiễm khuẩn tạo mủ cấp tính đường tình dục, nó được biểu hiện bằng viêm niệu đạo ở nam giới



và viêm cổ trong cổ tử cung ở phụ nữ, gây vô sinh. Nó là một trong những bệnh lây truyền theo đường tình dục đã biết từ lâu và vẫn còn là một bệnh lây truyền theo đường tình dục phổ biến nhất. *N.gonorrhoeae* là song cầu Gram âm, hình hạt đậu, ái khí.

Những người loạn dâm, đồng tính nam giới có nguy cơ viêm họng và viêm trực tràng do lậu. Ở phụ nữ, nhiễm khuẩn thường đi lên đường sinh dục, gây viêm nội mạc tử cung, viêm vòi trứng và bệnh viêm khung chậu. Lan tràn lên trên của bệnh ít phổ biến ở nam giới, nhưng khi xảy ra, nó gây viêm mào tinh hoàn. Hiếm hơn, nhiễm khuẩn lậu cầu trở thành vi khuẩn huyết, trong trường hợp này viêm khớp nhiễm khuẩn và tổn thương da xảy ra. Nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh có nguồn gốc từ ống đẻ của một bà mẹ nhiễm lậu cầu, thường biểu hiện như một viêm kết mạc, mặc dù nhiễm khuẩn lan tràn chỉ gặp ngẫu nhiên. Viêm kết mạc do lậu cầu đã được loại trừ ở các nước phát triển do việc nhỏ các kháng sinh vào kết mạc khi đẻ thường quy, nhưng còn là nguyên nhân chính của mù ở nhiều nước châu Phi và châu Á.

Dịch tễ học

Nhiễm khuẩn được truyền trực tiếp từ người sang người và ngoại lệ là truyền bệnh trong sinh đẻ, sự lan tràn hầu như luôn luôn do quan hệ tình dục. Những người nhiễm khuẩn không có triệu chứng là nguồn dự trữ có ý nghĩa của nhiễm khuẩn. Mặc dù việc điều trị kháng sinh có hiệu quả đã được thực hiện gần 50 năm qua, bệnh còn lan tràn trên toàn cầu.

Bệnh sinh

Bệnh lậu bắt đầu như một nhiễm khuẩn các màng niêm mạc của đường tiết niệu sinh dục. Vi khuẩn dính vào bề mặt các tế bào, sau đó chúng xâm nhập nông và gây một viêm cấp. Lậu cầu không có vỏ polyssaccharid thực sự, nhưng sự kéo dài ra giống lông, được gọi là lông, mọc ra từ vách vi khuẩn. Các lông này chứa một protease làm tiêu IgA trên màng niêm mạc, vì vậy tạo thuận lợi cho sự dính của vi khuẩn vào biểu mô trụ và biểu mô chuyển tiếp của đường tiết niệu sinh dục.

Giải phẫu bệnh

Bệnh lậu là một nhiễm khuẩn sinh mủ có đặc biệt là một phản ứng viêm cấp mạnh, sinh ra nhiều mủ và thường tạo thành các áp xe dưới niêm mạc. Nếu không điều trị, phản ứng viêm trở thành mạn tính, với các đại thực bào và lympho bào chiếm ưu thế.

Biểu hiện lâm sàng

Đàn ông nhiễm lậu cầu biểu hiện là một chảy dịch mủ niệu đạo và khó tiểu tiện. Nếu việc điều trị không được tiến hành kịp thời, hẹp niệu đạo là một biến chứng phổ biến. Vi khuẩn có thể lan tràn tới tuyến tiền liệt, mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn và có thể gây vô sinh.

Ở khoảng một nửa số phụ nữ nhiễm khuẩn bệnh lậu còn không có triệu chứng. Những phụ nữ bị nhiễm khuẩn khác lúc đầu biểu hiện là viêm cổ tử cung, với chảy dịch âm đạo hoặc chảy máu. Viêm niệu đạo biểu hiện như khó tiểu tiện hơn là chảy dịch niệu đạo. Nhiễm khuẩn thường lan tới các vòi trứng, ở đây vi khuẩn thường gây viêm vòi trứng cấp và mạn tính và thường bệnh viêm khung

chậu. Các vòi trứng sưng to chứa mủ thường gây đau bụng cấp. Vô sinh xảy ra khi dính do viêm làm tắc vòi trứng.

Từ các vòi trứng, bệnh lậu lan tràn tới phúc mạc, khởi bệnh với những sợi dính mảnh (“dây đàn violon”) giữa gan và phúc mạc thành. Viêm nội mạc tử cung mạn tính là một biến chứng dai dẳng của nhiễm khuẩn tụ cầu và thường gây hậu quả là một viêm vòi trứng mạn tính do lậu.

3.4.2. Bệnh hạ cam

Bệnh hạ cam (chancroid) đôi khi được gọi là “bệnh hoa liễu thứ ba” (sau giang mai và lậu) là một nhiễm khuẩn được truyền theo đường tình dục cấp tính gây nên do *Haemophilus ducreyi*. Vi khuẩn này là một trực khuẩn Gram âm nhỏ. Chúng xuất hiện trong các mô như những cụm trực khuẩn song song và như các chuỗi, như những đàn cá. Bệnh hạ cam có đặc điểm là những loét sinh dục đau nhiều và kết hợp với bệnh hạch. Nhiễm khuẩn này là nguyên nhân chính của những loét sinh dục ở nhiều nước kém phát triển, đặc biệt ở châu Phi và một số vùng của châu Á và đã được gọi ý là các loét sinh dục tạo thuận lợi cho sự lan tràn của HIV.

Giải phẫu bệnh

H. ducreyi xâm nhập vào qua các vết rách của da, ở đây vi khuẩn tăng sinh và gây một tổn thương gỗ cao, rồi bị loét ra. Các loét có đường kính 0,1 đến 2cm. Các vi khuẩn được vận chuyển trong các đại thực bào tới các hạch bạch huyết vùng, các hạch có thể bị sưng mủ. Bảy đến 10 ngày sau khi xuất hiện tổn thương nguyên phát, ở một nửa số bệnh nhân, viêm hạch ben tạo mủ, đau nhiều, một bên (hạch xoài) xuất hiện. Da phủ trên trở nên viêm, vỡ ra và dẫn lưu mủ từ hạch nằm dưới. Chẩn đoán được thực hiện bằng việc xác định các trực khuẩn trong các lát cắt mô hoặc các phiên đồ nhuộm gram âm được chuẩn bị từ các vết loét.

Điều trị bệnh hạ cam bằng erythromycin thường có hiệu quả.

3.4.3. Bệnh u hạt ben

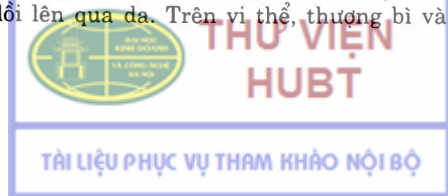
Bệnh u hạt ben là một loét nông mạn tính, lây truyền qua đường tình dục của cơ quan sinh dục và các vùng ben và quanh hậu môn. Bệnh gây nên do *Calymmbacterium granulomatis*, một trực khuẩn Gram âm, không di động, có vỏ, nhỏ.

Dịch tễ học và giải phẫu bệnh

Chỉ có người là tác chủ của *C. granulomatis*. Bệnh u hạt ben hiếm gặp ở các khí hậu ôn đới nhưng phổ biến ở các vùng nhiệt đới và bán nhiệt đới. New Guinea, trung tâm của Úc và Ấn độ có tỷ lệ mắc cao nhất. Phần lớn các bệnh nhân từ 15 đến 40 tuổi, thời gian hoạt động tình dục lớn nhất. Vì những người loạn dâm đồng giới nam giới có vai trò thụ động chỉ có các tổn thương ở hậu môn và vì *C. granulomatis* được phân lập từ phân, vi khuẩn được cho là cư trú trong đường ruột. Nó gây nên bệnh u hạt qua tự cấy truyền, giao hợp qua hậu môn hoặc giao hợp âm đạo nếu âm đạo bị các vi khuẩn ruột cư trú.

Giải phẫu bệnh

Tổn thương đặc trưng là một loét nông, đỏ, mềm, gỗ cao. Mô hạt phong phú giống một khối thịt lồi lên qua da. Trên vi thể, thượng bì và mô dưới da bị xâm



nhập bởi các đại thực bào, tương bào và một số lượng ít hơn các bạch cầu đa nhân trung tính và lympho bào. Các đại thực bào được phân bố rải rác chứa nhiều vi khuẩn được gọi là các thể Donovan.

Biểu hiện lâm sàng

Các u hạt bẹn không được điều trị có diễn biến lành tính, tái phát, thường khỏi với một sẹo teo. Nhiễm khuẩn thoi xoắn khuẩn thứ phát có thể gây loét, mất hoặc cắt cụt cơ quan sinh dục. Sẹo rộng của trung bì và dưới da gây phù voi của cơ quan sinh dục do tắc bạch mạch. Điều trị kháng sinh có hiệu quả trong những trường hợp sớm.

3.5. Nhiễm vi khuẩn gây bệnh ruột

3.5.1. *Escherichia coli*

Escherichia coli thuộc số các tác nhân gây bệnh vi khuẩn thường gặp nhất và quan trọng nhất ở người, gây ra trên 90% tất cả các nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiều trường hợp bệnh ỉa chảy trên toàn cầu. Nó cũng là tác nhân gây bệnh cơ hội chính thường gây phế viêm và nhiễm khuẩn huyết ở những túc chủ suy giảm miễn dịch và viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh.

Các vi khuẩn *E.coli* là nhóm các vi khuẩn Gram âm, ái khí (yếm khí không bắt buộc), khác nhau về kháng nguyên và sinh học. Hầu hết các chủng là vi khuẩn cộng sinh của ruột, đáp ứng tốt với việc phát triển trong đại tràng của người không gây hại cho túc chủ. Tuy nhiên, *E.coli* có thể trở nên xâm phạm khi nó xâm nhập được vào các vị trí của cơ thể bình thường vô khuẩn, chẳng hạn như đường tiết niệu, màng não hoặc phúc mạc. Các chủng *E.coli* gây ỉa chảy có đặc tính độc chuyên biệt, thường sinh plasmid, nó gắn liền với khả năng gây bệnh ruột.

3.5.1.1. *Ỉa chảy do E.coli*

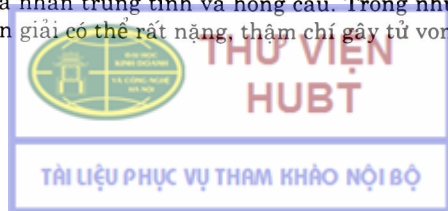
Có đến bốn chủng khác nhau của *E.coli* gây ỉa chảy.

***E.coli* sinh độc tố ruột** (enterotoxigenic *E.coli*): *E.coli* sinh độc tố ruột là nguyên nhân chính trong các vùng nhiệt đới nghèo và có lẽ gây nên hầu hết "ỉa chảy của du khách" trong số những người đến thăm các vùng này. Vi khuẩn được thu nhận từ nước và thực phẩm bị ô nhiễm. Nhiều người ở châu Mỹ Latinh, châu Phi và châu Á mang chủng này không có triệu chứng ở ruột là nguồn dự trữ vi khuẩn.

Bệnh sinh

Những người không có miễn dịch (trẻ em và những du khách từ nước ngoài đến) bị ỉa chảy khi họ tiếp xúc với vi khuẩn. Các chủng sinh độc tố ruột gây ỉa chảy do dính với niêm mạc ruột và sản xuất ra một hoặc nhiều hơn trong số ba độc tố ruột gây rối loạn chức năng chế tiết của ruột non. Một trong số các độc tố ruột giống về cấu trúc và chức năng với độc tố của bệnh tả và một độc tố khác tác động trên guanynyl cyclase. *E.coli* sinh độc tố ruột không gây nên những biến đổi rõ rệt về đại thể và về vi thể trên ruột non.

E.coli sinh độc tố ruột gây bệnh ỉa chảy cấp tính, tự giới hạn với phân nước không có bạch cầu đa nhân trung tính và hồng cầu. Trong những trường hợp nặng, mất nước và mất điện giải có thể rất nặng, thậm chí gây tử vong.



E.coli gây bệnh ruột (enteropathogenic E.coli): về lịch sử, E.coli gây bệnh ruột là nhóm đầu tiên của chủng này được xác định như một tác nhân gây ỉa chảy. Vi khuẩn này là nguyên nhân chính của bệnh ỉa chảy ở những vùng nhiệt đới nghèo, đặc biệt là ở trẻ em. Mặc dù hầu như bệnh không còn ở các nước phát triển, nó còn gây những đợt bùng nổ đơn phát của bệnh ỉa chảy, đặc biệt ở những trẻ em dưới 2 tuổi phải nằm bệnh viện. E.coli gây bệnh đường ruột do ăn uống phải thực phẩm hoặc nước bị ô nhiễm. Vi khuẩn không có khả năng xâm nhập và gây bệnh do dính và làm biến dạng các vi nhung mao của các tế bào biểu mô của ruột. E.coli gây bệnh ruột gây ỉa chảy, nôn, sốt và mệt mỏi.

E.coli xuất huyết ruột (enterohemorrhagic E.coli): E.coli xuất huyết ruột (typ huyết thanh 0157:H7) gây ỉa chảy máu, đôi khi sau đó dẫn đến hội chứng tan huyết- urê huyết. Nguồn nhiễm khuẩn thường là ăn uống phải thịt hay sữa bị ô nhiễm. E.coli xuất huyết ruột dính vào niêm mạc đại tràng và sản xuất ra một độc tố ruột, giống như độc tố Shiga, nó phá huỷ các tế bào biểu mô của ruột. Những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn E.coli 0157:H7 biểu hiện là đau bụng co cứng cơ, sốt nhẹ và đôi khi ỉa chảy máu. Xét nghiệm vi thể phân phát hiện cả các bạch cầu và hồng cầu.

E.coli xâm nhập ruột (enteroinvasive E.coli): E.coli xâm nhập ruột gây kiết lỵ do thức ăn, về lâm sàng và giải phẫu bệnh không thể phân biệt được với Shigella. Tác nhân gây bệnh này có sự tương đồng về ADN và có cùng các đặc tính kháng nguyên và sinh hoá với Shigella. Nó xâm nhập và phá huỷ các tế bào niêm mạc của hồi tràng xa và đại tràng. Cũng như trong lý trực khuẩn do Shigella, niêm mạc của hồi tràng xa và đại tràng bị viêm cấp và bị ăn loét từng ổ và đôi khi được phủ bởi một màng giả do viêm. Bệnh nhân có biểu hiện đau bụng, sốt, đau mót và ỉa chảy máu. Các triệu chứng tồn tại trong khoảng một tuần. Điều trị kháng sinh giống như với lý trực khuẩn.

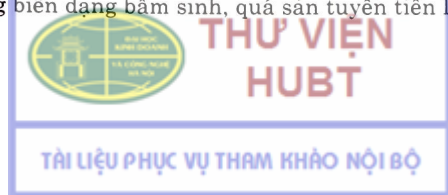
3.5.1.2. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu do E.coli

Dịch tễ học

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu với E.coli là phổ biến nhất ở những phụ nữ hoạt động tình dục mạnh và ở cả những người thuộc cả hai giới có những bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của đường tiết niệu. Những nhiễm khuẩn như thế này rất phổ biến, ảnh hưởng tới trên 10% các cộng đồng người, thường lặp đi lặp lại. E.coli ở đường tiết niệu thường có nguồn gốc từ các vi khuẩn chỉ cư trú ở vùng quanh hậu môn hay quanh niệu đạo, phản ánh lây nhiễm từ phân của các vùng này.

Bệnh sinh

E.coli xâm nhập được vào đường tiết niệu gần vô trùng bằng cách đi lên từ niệu đạo xa. Vi niệu đạo của phụ nữ ngắn hơn tạo ra một hàng rào cơ học kém hiệu quả hơn với nhiễm khuẩn. Phụ nữ thường bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu nhiều hơn. Quan hệ tình dục có thể đẩy các vi khuẩn vào niệu đạo của phụ nữ. Các vi khuẩn E.coli gây bệnh đường tiết niệu có các yếu tố dính chuyên biệt (Gal- Gal) trên các lông vi khuẩn, nó giúp vi khuẩn có thể gắn với các cặn galactopyranosyl-galactopyranoside trên biểu mô tiết niệu. Những bất thường cấu trúc của đường tiết niệu (ví dụ những biến dạng bẩm sinh, quá sản tuyến tiền liệt, chít hẹp) và việc



đặt ống thông lặn át hẳn các phản ứng bình thường của túc chủ và tạo thuận lợi cho việc hình thành những nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Các trạng thái này gặp ở hầu hết các nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở nam giới.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu do E.coli lúc đầu gây một xâm nhập viêm cấp ở vị trí nhiễm khuẩn, thường là niêm mạc bàng quang. Các nhiễm khuẩn đường tiết niệu gây tổn thương bàng quang và niệu đạo biểu hiện như một bệnh cấp cứu đường tiết niệu, nóng bồng khi đi tiểu tiện và xuất hiện bạch cầu trong nước tiểu. Nếu nhiễm khuẩn đi lên gây tổn thương thận (viêm thận bể thận), bệnh nhân có đau mạn sườn cấp tính, sốt và tăng bạch cầu. Xâm nhập của bạch cầu đa nhân trung tính rơi từ niêm mạc vào trong nước tiểu và các huyết quản của hạ niêm mạc giãn rộng và xung huyết. Một nhiễm khuẩn mạn tính biểu hiện một xâm nhập viêm của bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đơn nhân. Nhiễm khuẩn mạn tính có thể dẫn đến viêm thận bể thận và suy thận.

3.5.1.3. Phế viêm do E.coli

Phế viêm do vi khuẩn Gram âm của ruột là nhiễm khuẩn cơ hội xảy ra phần lớn ở những người yếu ớt. E.coli là nguyên nhân phổ biến nhất nhưng các vi khuẩn đường ruột bình thường khác, chẳng hạn như các loài Klebsiella, Serratia và enterobacter gây bệnh tương tự. Phần dưới đây sẽ trình bày những thảo luận về tất cả các phế viêm Gram âm cơ hội.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Các vi khuẩn Gram âm của ruột được đưa vào khoang miệng của những người khỏe mạnh một cách tạm thời nhưng chúng không thể cạnh tranh được một cách có hiệu quả với các vi khuẩn Gram dương chiếm ưu thế, chúng dính vào fibronectin, phủ trên bề mặt của các tế bào niêm mạc. Những người bị bệnh mạn tính hay bị stress một cách trầm trọng sản xuất ra một protease của nước bọt phân giải fibronectin, cho phép các vi khuẩn Gram âm của ruột chiến thắng các vi khuẩn Gram dương và cư trú ở trong họng.

Một cách không tránh khỏi, các giọt li ti có chứa các vi khuẩn cư trú ở miệng được hít vào đường hô hấp. Những người bị ốm yếu thường giảm rõ rệt sức đề kháng tại chỗ và không thể phá hủy các vi khuẩn này. Các phản xạ nôn ọe và ho giảm hoá hướng động của bạch cầu đa nhân trung tính bất thường, biểu mô đường hô hấp bị tổn thương và sự có mặt của các vật lạ, chẳng hạn như ống nội khí quản, tất cả tạo thuận lợi cho việc đi vào và sống sót của các vi khuẩn được hít vào.

Viêm phổi do E.coli là hậu quả của sự tăng sinh các vi khuẩn được hít vào ở đường hô hấp tận cùng, thường ở nhiều vị trí của phổi. Hậu quả là các vùng đặc nhiều ổ và các đường hô hấp tận và các phế nang chứa đầy dịch protein, tơ huyết, bạch cầu đa nhân trung tính và các đại thực bào.

Biểu hiện lâm sàng

Vì phế viêm gây nên do E.coli và các vi khuẩn Gram âm khác của ruột xảy ra ở những bệnh nhân đã ốm yếu nặng, các triệu chứng của phế viêm có thể không rõ như ở những người khỏe mạnh. Một môi tạng, sốt, khó thở thường là những dấu

hiệu đầu tiên của phế viêm. Nếu phế viêm do E.coli không được điều trị, vi khuẩn có thể xâm nhập vào máu gây nhiễm khuẩn huyết và tử vong. Việc điều trị đòi hỏi các kháng sinh ngoài đường tiêu hoá.

3.5.1.4. *Nhiễm khuẩn huyết do E.coli (nhiễm khuẩn huyết Gram âm)*

E.coli là nguyên nhân phổ biến nhất của nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn Gram âm của ruột, nhưng các trực khuẩn Gram âm khác, bao gồm Pseudomonas, Klebsiella và các loài Enterobacter, gây bệnh tương tự. Phần dưới đây thảo luận về nhiễm khuẩn huyết Gram âm nói chung.

Giải phẫu bệnh

Nhiễm khuẩn huyết E.coli thường là một nhiễm khuẩn cơ hội, xảy ra ở những người đã có bệnh từ trước, chẳng hạn như giảm bạch cầu đa nhân trung tính, viêm thận bể thận, hoặc xơ gan và những bệnh nhân nằm bệnh viện. Cùng với các trực khuẩn Gram âm của ruột khác bình thường cư trú trong đại tràng của người, E.coli được reo rắc vào máu. Ở những người khoẻ mạnh, các đại thực bào đơn nhân và các bạch cầu đa nhân trung tính lưu thông thực bào các vi khuẩn này. Các bệnh nhân với giảm bạch cầu đa nhân trung tính và xơ gan phát sinh nhiễm khuẩn huyết do E.coli vì khả năng loại trừ ngay cả với vi khuẩn huyết mức thấp bị cản trở. Các bệnh nhân với các tạng trong ổ bụng bị vỡ hoặc viêm thận bể thận cấp tính bị nhiễm khuẩn huyết Gram âm vì một số lượng lớn các vi khuẩn đi vào tuần hoàn chiến thắng các phản ứng đề kháng bình thường.

Sự có mặt của E.coli trong dòng máu gây sốc nhiễm khuẩn qua tác động của TNF, nó được giải phóng từ các đại thực bào được kích thích bởi các nội độc tố của vi khuẩn.

3.5.1.5. *Viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết do E.coli ở trẻ sơ sinh*

E.coli và liên cầu nhóm B là những nguyên nhân đầu tiên của viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết trong tháng đầu tiên sau đẻ. Cả hai loại vi khuẩn này cư trú trong âm đạo và trẻ sơ sinh nhiễm vi khuẩn khi đi qua ống đẻ. Sau đó E.coli cư trú trong ống tiêu hoá của trẻ. Người ta cho rằng vi khuẩn lan tràn vào dòng máu từ đường tiêu hoá rồi được reo rắc ở màng não. Giải phẫu bệnh của viêm màng não do E.coli giống tổn thương của các viêm màng não do vi khuẩn khác. Mặc dù điều trị kháng sinh viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết do E.coli ở trẻ sơ sinh thường có hiệu quả, tỷ lệ tử vong còn cao từ 15 đến 50%. Hầu như một nửa số trẻ sống sót chịu các di chứng thần kinh.

3.5.2. *Nhiễm khuẩn Salmonella (thương hàn)*

Chủng vi khuẩn Salmonella gồm trên 1500 trực khuẩn Gram âm khác nhau về kháng nguyên, nhưng liên quan với nhau về sinh hoá và di truyền, chúng gây nên hai bệnh quan trọng ở người: viêm ruột non- đại tràng và sốt thương hàn.

3.5.2.1. *Viêm ruột non- đại tràng Salmonella*

Viêm ruột non- đại tràng Salmonella là một bệnh dạ dày ruột cấp tính tự giới hạn (1 đến 3 ngày) biểu hiện như buồn nôn, nôn, ỉa chảy và sốt. Nhiễm khuẩn xảy ra một cách điển hình do ăn phải thức ăn ô nhiễm các chủng Salmonella không thương hàn và được gọi một cách phổ biến là ngộ độc thức ăn Salmonella.



Dịch tế học

Salmonella không thương hàn gây nhiễm khuẩn các loài động vật khác nhau, gồm các động vật lưỡng cư, lớp bò sát, chim và các động vật có vú. Chúng cũng gây ô nhiễm các thực phẩm có nguồn gốc từ các động vật nhiễm khuẩn (ví dụ thịt gia cầm, trứng và các sản phẩm chế biến). Nếu các thức ăn này không được nấu chín, tiệt khuẩn Pasteur hoặc tia xạ, các vi khuẩn tồn tại và tăng sinh, đặc biệt ở nhiệt độ ẩm. Khi một người bị nhiễm khuẩn, vi khuẩn có thể lan truyền từ người sang người bằng kiểu lây nhiễm phân- miệng. Sự lan truyền như vậy không phổ biến ở người lớn nhưng xảy ra dễ dàng ở trẻ em ở các nhà trẻ hoặc trong gia đình. Viêm ruột non- đại tràng do Salmonella còn là nguyên nhân chính tử vong của trẻ em ở những nước phát triển.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Salmonella tăng sinh ở ruột non và xâm nhập các tế bào ruột ở ruột non xa và đại tràng. Các chủng Salmonella không thương hàn sản xuất ra nhiều độc tố góp phần vào việc gây rối loạn chức năng của các tế bào ruột. Niêm mạc của hồi tràng và đại tràng bị viêm cấp và đôi khi bị loét nông.

Biểu hiện lâm sàng

Viêm ruột non- đại tràng do Salmonella biểu hiện đặc trưng là ỉa chảy, bắt đầu từ 12 đến 48 giờ sau khi ăn phải thức ăn ô nhiễm. Diễn biến này trái với ngộ độc thức ăn do tụ cầu, bệnh này do độc tố được hình thành từ trước và bắt đầu từ 1 đến 6 giờ sau khi ăn phải thức ăn ô nhiễm. Ỉa chảy do nhiễm độc thức ăn do Salmonella tự giới hạn, kéo dài từ 1 đến 3 ngày và kèm theo là buồn nôn, nôn, đau bụng co thắt và sốt. Điều trị chỉ là hỗ trợ và kháng sinh hiếm khi cải thiện diễn biến lâm sàng.

3.5.2.2. Sốt thương hàn

Sốt thương hàn là một bệnh hệ thống cấp tính gây nên do nhiễm khuẩn Salmonella typhi. Sốt cận thương hàn là một bệnh tương tự trên lâm sàng nhưng nhẹ hơn, nó là hậu quả của một nhiễm khuẩn với các chủng Salmonella khác, bao gồm S.paratyphi. Thuật ngữ sốt ruột bao gồm cả sốt thương hàn và cận thương hàn.

Dịch tế học

Người là nguồn dự trữ tự nhiên duy nhất với S.typhi và sốt thương hàn thu được từ những bệnh nhân đang bình phục hoặc những người mang vi khuẩn mạn tính. Những người mang vi khuẩn mạn tính có xu hướng là những phụ nữ già có sỏi mật hoặc sẹo đường mật, ở những người này S.typhi cư trú trong túi mật hoặc cây mật. Sốt thương hàn được truyền trước hết qua việc ăn uống phải thức ăn hoặc nước bị ô nhiễm, đặc biệt các sản phẩm sữa hoặc loài giáp xác (sò, tôm, cua...). ít phổ biến hơn, vi khuẩn được reo rắc do tiếp xúc trực tiếp từ ngón tay đến mồm với phân, nước tiểu và các sản phẩm chế tiết khác. Những người sử dụng thức ăn đã bị nhiễm khuẩn với điều kiện vệ sinh kém và nước tiểu từ những bệnh nhân viêm thận bể thận do thương hàn có thể là nguồn có ý nghĩa của nhiễm khuẩn. Sốt thương hàn gây ra khoảng 25.000 tử vong hàng năm trên toàn cầu.



Bệnh sinh

S.typhi dinh và xâm nhập vào niêm mạc ruột non không gây nên viêm ruột non- đại tràng trên lâm sàng. Xâm nhập có xu hướng trội nhất trong hồi tràng ở các vùng trên mảng Peyer, ở đây vi khuẩn bị thực bào bởi các đại thực bào. Vi khuẩn ức chế hô hấp của các thực bào và nhân lên trong các tế bào này. Chúng lan tràn trước hết tới các hạch bạch huyết vùng và sau đó lan đi khắp cơ thể qua các bạch mạch và các dòng máu, gây nhiễm khuẩn các đại thực bào đơn nhân trong các hạch bạch huyết, tủy xương, gan, lách. Việc nhiễm khuẩn các đại thực bào kích thích việc sản xuất IL-1 và TNF, vid vậy gây nên sốt, mệt mỏi, hao mòn kéo dài đặc trưng của sốt thương hàn.

Giải phẫu bệnh

Thay đổi hình thái học sớm nhất trong sốt thương hàn là sự thoái hoá của bờ bàn chải của biểu mô ruột. Do vi khuẩn xâm nhập, mảng Peyer trở nên phì đại. Trong một số trường hợp, quá sản lympho trong ruột dẫn đến huyết khối mao mạch, gây hoại tử niêm mạc phủ trên và những vết loét đặc trưng hướng theo trục dọc của ruột. Các vết loét dạ dày ruột này thường chảy máu và đôi khi thủng gây viêm phúc mạc nhiễm khuẩn. Sự reo rắc vi khuẩn hệ thống dẫn đến sự hình thành các u hạt ở ở gan, lách và các cơ quan khác gọi là các nang thương hàn (hạt thương hàn). Các nang này bao gồm sự tụ tập của các đại thực bào (“các tế bào thương hàn”) có chứa các vi khuẩn đã được thực bào, các hồng cầu và các lympho bào đã thoái hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Trước thời đại kháng sinh, sốt thương hàn không được điều trị được chia làm 5 giai đoạn.

- Ủ bệnh: 10 đến 14 ngày.
- Xâm nhập tích cực/ vi khuẩn huyết: trong khoảng một tuần bệnh nhân chịu nhiều triệu chứng không đặc hiệu, bao gồm tăng dần hàng ngày nhiệt độ (tới 41°C), mệt mỏi, đau đầu, đau khớp và đau họng.
- Đỉnh cao: sốt và mệt mỏi tăng trong nhiều ngày cho đến khi người bị nhiễm khuẩn nằm liệt giường. Bệnh nhân có thể bị nhiễm độc do hậu quả của việc giải phóng các nội độc tố từ các vi khuẩn đã bị chết. Gan to được kèm theo bởi rối loạn chức năng gan. Lách cũng to lên rõ rệt.
- Phân giải: các bệnh nhân sống sót có biểu hiện giảm dần sốt và các triệu chứng nhiễm độc mất dần. Mặc dù chảy máu đường tiêu hoá và thủng ruột non ở vị trí loét có thể xảy ra ở bất cứ giai đoạn nào, biến chứng này phổ biến nhất ở giai đoạn phân giải, thường kéo dài một tuần.
- Bình phục: sốt giảm dần và bệnh nhân khoẻ dần lên và hồi phục sau một giai đoạn nhiều tuần đến hàng tháng. Một số bệnh nhân tái phát hoặc có các ổ nhiễm khuẩn di căn.

Việc điều trị sốt thương hàn bắt buộc phải dùng kháng sinh và chăm sóc nâng đỡ. 10 đến 20% bệnh nhân không được điều trị bị chết, thường do những biến chứng



thứ phát, chẳng hạn như phế viêm. Tuy nhiên, điều trị trong ba ngày khởi phát của sốt thường là chữa khỏi.

3.5.3. Bệnh lý trực khuẩn

Bệnh lý trực khuẩn có đặc điểm là một nhiễm khuẩn hoại tử của ruột non xa và đại tràng. Bệnh gây nên do một trong bốn loại *Shigella* (*S.boydii*, *S.dysenteriae*, *S.flexneri* và *S.sonnei*), chúng là những trực khuẩn Gram âm, ái khí. Trong các chủng này *S.dysenteriae* là độc tính nhất. Bệnh lý trực khuẩn là một bệnh tự giới hạn, biểu hiện điển hình là đau bụng và ỉa chảy nhầy máu.

Dịch tễ học

Các vi khuẩn *Shigella* truyền từ người sang người theo đường phân- miệng. *Shigella* không có nguồn dự trữ từ động vật và không sống được ngoài phân. Vì vậy, nhiễm khuẩn thường xảy ra do ăn uống phải thức ăn và nước bị ô nhiễm phân, nhưng cũng có thể mắc phải do tiếp xúc của miệng với bất cứ một bề mặt nào bị lây nhiễm (ví dụ quần áo, khăn lau, hoặc bề mặt da). Vì vậy, bệnh lý trực khuẩn thường xảy ra ở những nhóm dân có điều kiện chuẩn vệ sinh và bảo vệ sức khỏe kém. Bệnh lý trực khuẩn thành dịch cũng lan tràn trong các cộng đồng liên quan chặt chẽ, chẳng hạn như các bệnh viện, trại lính và các gia đình. Ở các nước phát triển, *S.flexneri* và *S.sonnei* phổ biến hơn và nhiễm khuẩn có xu hướng đơn phát.

Ở Mỹ, ước đoán có khoảng 300.000 trường hợp lý trực khuẩn hàng năm, nhưng tỷ lệ mới mắc cao hơn nhiều ở các nước không có hệ thống vệ sinh bố trí rộng rãi cho người. Giống như các bệnh ỉa chảy khác, lý trực khuẩn là một nguyên nhân có ý nghĩa của tử vong của trẻ em ở các nước đang phát triển.

Bệnh sinh

Shigella thuộc số các tác nhân gây bệnh đường ruột độc tính nhất đã được biết. Bệnh gây nên do nuốt phải 10 đến 100 vi khuẩn và chỉ có ít người mang vi khuẩn không triệu chứng. Tác nhân gây bệnh tăng sinh nhanh trong ruột non và dính vào tế bào ruột, ở đây nó nhân lên trông bào tương. Vùi vào trong tế bào là cần thiết đối với độc tố của vi khuẩn và yếu tố gây nên tác động này được mã hoá trong một plasmid. *Shigella* đang sinh sôi, giết chết các tế bào nhiễm khuẩn và lan tràn tới các tế bào lân cận và vào lớp đệm.

Shigella cũng sản xuất ra các ngoại độc tố mạnh được gọi là độc tố Shiga. Độc tố Shiga cản trở các tiểu đơn vị của ribosom 60S và vì vậy ức chế tổng hợp protein. Nó cũng gây nên ỉa chảy nước, có lẽ gây nên một suy giảm hấp thu dịch trong đại tràng. Mặc dù *Shigella* phá huỷ lan rộng biểu mô của hồi và đại tràng, vi khuẩn này ít khi lan tràn ra ngoài lớp đệm của ruột non và nhiễm khuẩn huyết là không phổ biến.

Giải phẫu bệnh

Đại tràng xa hầu như luôn luôn bị tổn thương, mặc dù toàn bộ đại tràng và hồi tràng xa có thể bị tổn thương. Niêm mạc bị tổn thương, bị phù, viêm cấp và loét từng ổ. Loét đầu tiên xuất hiện trên các bờ của các nếp gấp niêm mạc, vuông góc với trục dọc của đại tràng. Màng giả viêm thành mảng, bao gồm các bạch cầu đa nhân

trung tính, tơ huyết và biểu mô hoại tử, được tìm thấy phổ biến ở những vùng bị tổn thương nặng nhất. Việc tái sinh của biểu mô đại tràng bị nhiễm khuẩn xảy ra nhanh và khỏi bệnh thường hoàn toàn trong vòng 10 đến 14 ngày.

Biểu hiện lâm sàng

Lý trực khuẩn thường bắt đầu với ỉa chảy nước, nó thay đổi về đặc tính trong 1 đến 2 ngày thành phân của bệnh lý kinh điển. Đó là phân với khối lượng nhỏ có chứa máu, các màng giả bị bong ra và chất nhầy. Đau bụng quặn, buồn mót, đi ngoài khẩn cấp kèm theo một cách điển hình với ỉa chảy. Các triệu chứng tồn tại trong 3 đến 8 ngày nếu bệnh không được điều trị. Điều trị bằng kháng sinh rút ngắn diễn biến của bệnh.

3.5.4. Bệnh tả

Bệnh tả là bệnh ỉa chảy nặng gây nên do độc tố ruột của phẩy khuẩn tả *Vibrio cholerae*, một trực khuẩn Gram âm, cong, ái khí. Vi khuẩn phát triển trong lòng ruột non và gây ỉa chảy nước nặng, mất nước nhanh và nếu mất dịch không được hồi phục, choáng và tử vong trong 24 giờ kể từ khi khởi phát các triệu chứng.

Dịch tễ học

Trong thế kỷ XIX, bệnh tả phổ biến ở nhiều vùng trên thế giới, nhưng nó biến mất một cách tự phát theo chu kỳ. Đại dịch chính xảy ra giữa các năm 1961 và 1974, lan tràn qua châu Á, Trung Đông, miền Nam nước Nga, vùng Địa Trung Hải và các vùng của châu Phi. Bệnh còn thành dịch trong các vùng châu thổ sông của Ấn Độ và Băng-la-đét, ở đây bệnh gây nên làm một nửa triệu người tử vong hàng năm.

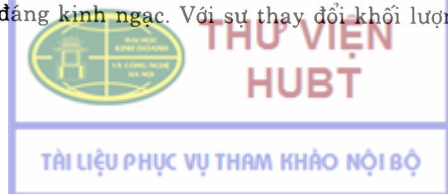
Bệnh tả mắc phải do ăn hoặc uống phải thức ăn hoặc nước bị ô nhiễm. Bệnh dịch lan tràn nhanh chóng trong các vùng ở đó phân người làm ô nhiễm nguồn nước. Loài giáp xác và các sinh vật trôi nổi là nguồn dự trữ tự nhiên của vi khuẩn.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Các vi khuẩn sống sót khi đi qua dạ dày, phát triển nhanh chóng và nhân lên trong lớp niêm mạc của ruột non. Chúng không xâm nhập vào niêm mạc nhưng gây ra ỉa chảy do sản xuất ra một ngoại độc tố tiềm năng mạnh, được biết là độc tố tả. Độc tố bao gồm các tiểu đơn vị A và B. Tiểu đơn vị B gắn độc tố với gangliosid GM1 trên màng tế bào của tế bào ruột. Sau đó, tiểu đơn vị A đi vào tế bào, ở đây nó hoạt hoá adenyl cyclase. Sự tăng cyclic adenosine monophosphat (hậu quả của hoạt hoá adenyl cyclase) gây tăng tiết mạnh Na và nước từ các tế bào ruột vào lòng ruột. Sự tiết dịch lớn nhất xảy ra trong ruột non, ở đây có sự mất rõ rệt của nước và điện giải. Phẩy khuẩn tả gây những biến đổi ít khi nhìn thấy trong ruột bị nhiễm khuẩn, ruột bình thường trên đại thể hoặc chỉ xung huyết nhẹ. Về vi thể, biểu mô ruột nguyên vẹn nhưng thiếu chất nhầy.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh tả bắt đầu với ít phân lỏng, sau vài giờ thường chuyển thành ỉa chảy nước. Phân thường có lốm đốm chất nhầy, tạo nên hình ảnh “nước gạo”. Khối lượng của ỉa chảy thường có thay đổi lớn và sự mất khối lượng trong những trường hợp nặng có thể thực sự đáng kinh ngạc. Với sự thay đổi khối lượng thích hợp, những



người bị nhiễm khuẩn có thể mất đến 20 lít dịch trong một ngày. Bệnh tả không được điều trị có tỷ lệ tử vong 50%. Việc thay thế muối và nước là việc điều trị có hiệu quả, đơn giản, có thể thực hiện được bằng việc bù nước đường miệng với dung dịch muối, glucose và nước. Bệnh rút đi một cách tự phát trong 3 đến 6 ngày. Việc điều trị kháng sinh rút ngắn thời gian bệnh. Nhiễm khuẩn với phẩy khuẩn tả tạo nên một miễn dịch dài hạn với sự phát triển của bệnh tái phát, nhưng vaccin phòng bệnh có hiệu quả giới hạn.

Vibrio parahaemolyticus: có một số phẩy khuẩn không tả, trong đó *V. parahaemolyticus* (phẩy khuẩn cận tiêu huyết) là phổ biến nhất. Vi khuẩn này là trực khuẩn Gram âm gây viêm dạ dày-ruột cấp tính. Nó được tìm thấy trong cuộc sống ở biển và nước vùng Duyên hải trên khắp thế giới, trong khí hậu ôn hoà, gây bùng phát trong mùa hè. Viêm dạ dày ruột kết hợp với việc tiêu thụ các thức ăn biển nấu không kỹ hoặc bảo quản lạnh kém. Hội chứng lâm sàng giống viêm ruột *Salmonella* và không có trường hợp tử vong nào được báo cáo.

3.5.5. *Campylobacter jejuni*

C. jejuni là tác nhân gây bệnh chính ở người trong chủng *Campylobacter* và gây nên bệnh ỉa chảy viêm tự giới hạn cấp tính ở các nước phát triển. Vi khuẩn này phân bố toàn cầu. *C. jejuni* là một trực khuẩn Gram âm, cong, ưa it oxy, về hình thái giống phẩy khuẩn.

Dịch tễ học

Nhiễm khuẩn *C. jejuni* thu được do thức ăn hoặc nước bị ô nhiễm. Vi khuẩn sống trong đường tiêu hoá của các loài động vật khác nhau, bao gồm bò, cừu, gà, chó, chúng tạo nên một nguồn nhiễm khuẩn ở động vật có ý nghĩa. Thực ra nhiễm khuẩn *Campylobacter* gây nên thiệt hại về kinh tế nghiêm trọng với các trang trại vì sự sảy thai và vô sinh của gia súc có sừng và cừu. Sữa chữa chế biến và gia cầm và thịt nấu không chín là nguồn bệnh *C. jejuni* có thể lan truyền từ người sang người do tiếp xúc phân- miệng. Vi khuẩn này là nguyên nhân chính gây tử vong của trẻ em ở các nước đang phát triển và gây nên nhiều trường hợp “ỉa chảy ở khách du lịch”.

Bệnh sinh

Vi khuẩn *C. jejuni* được nuốt vào sống sót trong môi trường acid của dạ dày và nhân lên trong môi trường kiềm của ruột non. Tác nhân gây bệnh sản xuất ra nhiều protein độc liên quan với sự trầm trọng của các triệu chứng.

Giải phẫu bệnh

C. jejuni gây nên viêm ruột non- đại tràng nông, trước hết gây tổn thương ở hồi tràng tận cùng và đại tràng với hoại tử từng ổ của biểu mô ruột kèm theo bởi một phản ứng viêm cấp. Trong những trường hợp nặng nó tiến triển thành các loét nhỏ và các xuất tiết viêm thành mảng (giả mạc), bao gồm các tế bào hoại tử, các bạch cầu đa nhân trung tính, tơ huyết và các mảnh vụn tế bào. Các tuyến của biểu mô đại tràng chứa đầy các bạch cầu đa nhân trung tính, tạo thành cái gọi là áp xe tuyến (áp xe khe). Những biến đổi hình thái học mất đi trong 7 đến 14 ngày.



Biểu hiện lâm sàng

Các bệnh nhân nhiễm khuẩn *C.jejuni* thường bị đi đại tiện trên 10 lần một ngày, thay đổi từ phân nhiều nước đến phân ít, chứa máu và chất nhầy. Các triệu chứng hết sau 5 đến 7 ngày. Điều trị bằng kháng sinh có lẽ có kết quả vừa phải. Một số bệnh nhân phát bệnh kéo dài, nặng giống viêm đại tràng loét mạn tính.

3.5.6. Nhiễm khuẩn *Yersinia*

Y.enterocolitica và *Y.pseudotuberculosis* là các vi khuẩn hình cầu hay trực khuẩn Gram âm, gây ỉa chảy và đau nhiều.

Dịch tễ

Các vi khuẩn này là những vi khuẩn yếm khí không bắt buộc được tìm thấy trong phân của các động vật hoang dại hay nuôi trong nhà, bao gồm loài gặm nhấm, cừu, gia súc có sừng, chó, mèo và ngựa. *Y.pseudotuberculosis* cũng gặp phổ biến ở các loại chim nuôi trong nhà bao gồm gà tây, vịt, ngỗng và chim bạch yến. Cả hai loại vi khuẩn đều vừa được phân lập từ nước uống và sữa. *Y.enterocolitica* được lây truyền do thịt bị ô nhiễm và *Y.pseudotuberculosis* được lây nhiễm do tiếp xúc với các động vật bị nhiễm khuẩn.

Giải phẫu bệnh và lâm sàng

Y.enterocolitica tăng sinh trong hồi tràng, xâm nhập niêm mạc, gây nên loét và hoại tử của mảng Peyer và di chuyển theo đường bạch mạch đến các hạch bạch huyết của mạc treo ruột. Sốt, ỉa chảy (đôi khi có máu) và đau bụng bắt đầu 4 đến 10 ngày sau khi vi khuẩn xâm nhập vào niêm mạc. Đau bụng một phần tư dưới phải dẫn đến chẩn đoán không chính xác là viêm ruột thừa. Đau khớp, viêm khớp và ban đỏ cục là những biến chứng. Nhiễm khuẩn huyết là một hậu quả không phổ biến nhưng gây tử vong khoảng một nửa số người bị nhiễm bệnh.

Y.pseudotuberculosis xâm nhập niêm mạc hồi tràng, khu trú trong các hạch hồi manh tràng và gây nên các áp xe và u hạt trong các hạch, lách và gan. Sốt, ỉa chảy và đau bụng cũng có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm là viêm ruột thừa.

3.6. Nhiễm trực khuẩn Gram âm

3.6.1. *Klebsiella* và *Enterobacter*

Các chủng *Klebsiella* và *Enterobacter* là những trực khuẩn Gram âm có vỏ, ngắn, gây nhiễm khuẩn trong bệnh viện gây viêm phổi thùy hoại tử.

Dịch tễ học

Các vi khuẩn này gây nên 100% tất cả các nhiễm khuẩn mắc phải trong bệnh viện bao gồm phế viêm, các nhiễm khuẩn của đường tiết niệu, đường mật và các vết thương ngoại khoa. Lây truyền từ người sang người bởi nhân viên bệnh viện là một mối nguy đặc biệt. Các yếu tố tạo khuynh hướng là bệnh phổi tắc nghẽn trong đặt ống nội khí quản, đặt các ống thông, tình trạng suy yếu và suy giảm miễn dịch. Phế viêm thứ phát gây nên do các vi khuẩn này có thể là biến chứng của cúm hoặc các nhiễm virus khác của đường hô hấp.



Giải phẫu bệnh

Các loài *Klebsiella* và *Enterobacter* được hít vào và nhân lên trong các khoang phế nang. Nhu mô phổi trở nên đặc và chất xuất tiết nhầy chứa đầy phế nang có nhiều đại thực bào, tơ huyết và dịch phù. Do chất xuất tiết tích lũy dần, các vách phế nang bị chèn ép và hoại tử. Nhiều áp xe nhỏ có thể kết hợp làm một tạo thành một hang.

Biểu hiện lâm sàng

Khởi phát của phế viêm thường đột ngột với sốt, đau do viêm màng phổi, ho và đờm nhầy đặc, đó là triệu chứng đặc trưng của bệnh. Khi nhiễm khuẩn nặng, các triệu chứng này tiến triển đến khó thở, tím tái và chết trong 2 đến 3 ngày. Nhiễm khuẩn *Klebsiella* và *Enterobacter* có thể bị biến chứng bởi một nhiễm khuẩn huyết phát bệnh nhanh chóng thường gây tử vong và điều trị kháng sinh tấn công là cần thiết.

3.6.2. Bệnh do Legionella

Bệnh do *Legionella* là một nguy cơ môi trường, không lây. Các loài *Legionella* gây phế viêm được xếp loại từ một bệnh tương đối nhẹ tới phế viêm hoại tử nặng, đe dọa đến đời sống, được biết là bệnh Legionella. *L.pneumophila* là một trực khuẩn ái khí rất nhỏ có cấu trúc vách tế bào của một vi khuẩn Gram âm, nhưng phản ứng yếu với thuốc nhuộm Giemsa. Vi khuẩn này được phân lập từ năm 1976.

Dịch tễ học

Legionella có ở những số lượng nhỏ trong các khối lượng tự nhiên của nước ngọt. Nó sống sót qua việc xử lý bằng clo và tăng sinh trong các thiết bị, chẳng hạn như các tháp làm lạnh, lò sưởi nước, máy tạo ẩm, hệ thống ngưng tụ nước. Nhiễm khuẩn xảy ra khi người ta hít phải khí dung từ các nguồn ô nhiễm. Bệnh do *Legionella* không phải là một phần của hệ vi khuẩn của mồm- họng người bình thường.

Bệnh sinh

Legionella gây ra hai bệnh khác nhau, phế viêm và sốt Pontiac. Bệnh sinh của phế viêm do *Legionella* đã được làm sáng tỏ phần nào trong khi sốt Pontiac còn là điều bí ẩn. Phế viêm do *Legionella* bắt đầu khi các vi khuẩn tới các tiểu phế quản hoặc phế nang, ở đây chúng được thực bào bởi các đại thực bào của phế nang. Các vi khuẩn nhân lên trong các thể thực bào và tự bảo vệ bằng cách ngăn cản sự hoà hợp của các lysosom với thể thực bào. Các vi khuẩn *Legionella* đang nhân lên được giải phóng ra và gây nhiễm khuẩn các đại thực bào mới đến. Khi miễn dịch phát triển, các đại thực bào được hoạt hoá và dừng sự hỗ trợ với sự phát triển nội bào của các vi khuẩn.

Các phản ứng của đường hô hấp tự nhiên, chẳng hạn như lớp phủ màng nhầy-lông chuyển là giới hạn để kháng đầu tiên chống lại nhiễm khuẩn *Legionella* ở đường hô hấp thấp. Hút thuốc, nghiện rượu và các bệnh phổi mạn tính ngăn cản sự đề kháng của đường hô hấp, làm tăng nguy cơ phát sinh phế viêm do *Legionella*.

Giải phẫu bệnh

Bệnh *Legionella* là một phế quản phế viêm cấp tính, thường thành đám nhưng đôi khi có hình thái xâm nhập của một thùy phổi. Các phế nang và các tiểu

phế quản bị tổn thương chứa đầy dịch xuất tiết bao gồm dịch protein, tơ huyết, đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính và các vi áp xe. Các vách phế nang bị hoại tử và bị phá huỷ. Nhiều đại thực bào có nhân lệch tâm, bị đẩy về một phía do các hốc bào tương có chứa *L.pneumophila*. Khi phế viêm hết, các phổi lành bệnh với ít các tổn thương vĩnh viễn.

Biểu hiện lâm sàng

Sau ủ bệnh từ 2 đến 10 ngày, khởi phát lâm sàng có đặc điểm là một phế viêm tiến triển nặng lên nhanh, được kèm theo bởi sốt, ho và đau cơ. Chụp X quang lồng ngực phát hiện một tổn thương đặc thành mảnh, lan toả, một bên, tiến triển thành tổn thương đặc dạng nốt lan toả. Hội chứng nhiễm độc, thiếu oxy và tắc nghẽn có thể nổi bật và tử vong xảy ra sau vài ngày. Ở những người sống sót, thời kỳ lại sức kéo dài. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân nằm trong bệnh viện trung bình là 15%, mặc dù có nguy cơ tử vong lớn hơn ở những người có bệnh nặng. Điều trị bằng erythromycin có hiệu quả cao.

Sốt Pontiac là một bệnh giống cúm, tự giới hạn với sốt, mệt mỏi, đau cơ và đau đầu. Nó khác với bệnh *Legionella* là không có bằng chứng đông đặc của phổi. Bệnh khởi tự phát trong 3 đến 5 ngày.

3.6.3. *Nhiễm pseudomonas aeruginosa (trực khuẩn mủ xanh)*

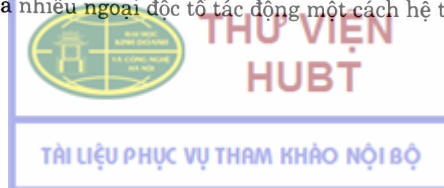
Pseudomonas aeruginosa (trực khuẩn mủ xanh), một tác nhân gây bệnh mắc phải của bệnh viện thuộc loại vi khuẩn kháng thuốc nhất.

Pseudomonas aeruginosa là một tác nhân gây bệnh cơ hội quan trọng. Vi khuẩn này hiếm khi gây nhiễm khuẩn ở người. Tuy nhiên, nó gây bệnh một cách đặc biệt trong môi trường bệnh viện, ở đây nó kết hợp với viêm phổi, nhiễm khuẩn vết thương, bệnh đường tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết ở những người đã suy yếu. Bỏng, đặt ống thông đường tiết niệu, xơ hoá bàng quang, đài tháo đường và giảm bạch cầu đa nhân trung tính tạo khuynh hướng nhiễm khuẩn với *P.aeruginosa*.

P.aeruginosa là trực khuẩn Gram âm, ái khí, có ở khắp nơi đòi hỏi độ ẩm và chất dinh dưỡng tối thiểu. Nó phát triển mạnh mẽ trong đất và nước, trên các động vật và trên các bề mặt môi trường. Việc sử dụng kháng sinh có xu hướng lựa chọn với nhiễm khuẩn *P.aeruginosa*, vì vi khuẩn đề kháng với hầu hết các kháng sinh.

Bệnh sinh

P.aeruginosa sản xuất ra nhiều loại protein cho phép nó gắn với, xâm nhập và phá huỷ các mô của vật chủ, trong khi tránh khỏi phản ứng viêm và miễn dịch của vật chủ. Tổn thương tế bào nội mô làm bộc lộ các phân tử bề mặt. Các phân tử này có vai trò như những vị trí gắn với những lông của *P.aeruginosa*. Nhiều chủng của *P.aeruginosa* sản xuất ra một proteoglycan vây quanh vi khuẩn và bảo vệ chúng khỏi tác động của màng nhầy- lông chuyển, bổ thể và các thực bào. Vi khuẩn giải phóng các enzym ngoại bào, bao gồm elastase, protease kiềm và độc tố tế bào. Chúng tạo thuận lợi cho việc xâm nhập mô và một phần gây ra các tổn thương hoại tử của nhiễm khuẩn *Pseudomonas*. Elastase có lẽ tạo ra khả năng đặc biệt của *P.aeruginosa* xâm nhập các thành huyết quản. Vi khuẩn cũng gây nên những tác động bệnh lý hệ thống qua nội độc tố và nhiều ngoại độc tố tác động một cách hệ thống.



Giải phẫu bệnh

Nhiễm khuẩn *Pseudomonas* gây nên một phản ứng viêm cấp. Vi khuẩn thường xâm nhập các động mạch và tĩnh mạch nhỏ, gây nên huyết khối mạch máu và hoại tử chảy máu, đặc biệt ở phổi và da. Xâm nhập mạch máu cho sự phát tán vi khuẩn và nhiễm khuẩn huyết và dẫn đến việc phát sinh những tổn thương nhiều nốt trong phổi. Nhuộm Gram mô nhiễm khuẩn *Pseudomonas* bị hoại tử thường tìm thấy các thành huyết quản bị xâm nhập dày đặc bởi vi khuẩn. Đôi khi nhiễm khuẩn phát tán rộng được đánh dấu bởi sự phát sinh những tổn thương da điển hình được gọi là viêm da hoại thư (ecthyma gangrenosum). Những tổn thương hoại tử dạng cục này biểu hiện các vị trí ở đó đã được phát tán tới da, xâm nhập các huyết quản và gây nên các nhồi máu chảy máu khu trú.

Biểu hiện lâm sàng

Nhiễm khuẩn *Pseudomonas* thuộc số các bệnh vi khuẩn ở người xâm nhập mạnh nhất, thường tiến triển nhanh chóng đến nhiễm khuẩn huyết. Chúng đòi hỏi phải can thiệp ngay và kết hợp với tỷ lệ tử vong cao.

3.6.4. Bệnh melioid

Bệnh melioid (Bệnh của những người hành khát Rangoon) là một bệnh không phổ biến gây nên do *Pseudomonas pseudomallei*, một trực khuẩn Gram âm nhỏ trong đất và nước bề mặt của Đông Nam Á và các vùng nhiệt đới khác, biểu hiện các áp xe trong nhiều cơ quan. Vi khuẩn phát triển mạnh trong những môi trường ẩm, chẳng hạn như những ruộng lúa và đầm lầy. Da là cửa vào phổ biến và vi khuẩn đi vào qua các tổn thương có từ trước, bao gồm các vết thương và bồng. Người có thể bị nhiễm khuẩn do hít phải bụi hoặc các giọt khí dung bị ô nhiễm. Thời kỳ ủ bệnh có thể kéo dài hàng tháng hay hàng năm và diễn biến lâm sàng thay đổi.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Bệnh melioid cấp tính là một nhiễm khuẩn phổi nằm trong giới hạn từ viêm khí quản nhẹ tới phế viêm hạng nặng. Ở những trường hợp nặng, các bệnh nhân có khởi phát đột ngột của sốt cao, các triệu chứng thể tạng (thực thể) và ho, có thể gây đờm lẫn máu. Đôi khi có biểu hiện lách to, gan to và vàng da. Nhiễm khuẩn huyết nặng, sốc, hôn mê và tử vong có thể phát sinh mặc dù điều trị kháng sinh. Bệnh melioid nhiễm khuẩn huyết cấp tính gây các áp xe kín đáo khắp cơ thể, đặc biệt ở phổi, gan, lách và các hạch bạch huyết.

Bệnh melioid mạn tính là một nhiễm khuẩn khu trú dai dẳng gây tổn thương ở phổi, da, xương và các cơ quan khác. Các tổn thương sinh mủ hoặc các áp xe u hạt trong phổi có thể bị chẩn đoán nhầm là bệnh lao. Bệnh melioid có thể nằm im trong nhiều tháng hoặc nhiều năm và chỉ xuất hiện một cách đột ngột.

3.7. Nhiễm khuẩn clostridium (vi khuẩn kỵ khí)

Clostridia là các trực khuẩn tạo thành bào tử, Gram dương bắt buộc yếm khí. Các trực khuẩn thực vật được tìm thấy trong đường tiêu hoá của các động vật ăn cỏ và người. Những điều kiện yếm khí kích thích sự phân chia kiểu thực vật, trong khi

điều kiện ái khí dẫn đến việc tạo thành bào tử. Các bào tử có trong phân động vật và làm ô nhiễm đất và cây cỏ, ở đây chúng sống sót trong những hoàn cảnh môi trường không thuận lợi. Trong điều kiện yếm khí, các bào tử chuyển thành các tế bào thực vật, bằng cách đó chúng hoàn thiện chu kỳ. Trong khi tạo bào tử, các tế bào thực vật thoái hoá và các plasmid của chúng sản xuất ra nhiều độc tố đặc hiệu gây nên các bệnh rất khác nhau phụ thuộc vào loài.

- Ngộ độc thức ăn và viêm ruột hoại tử gây nên do các độc tố ruột của *Clostridium perfringens*.
- Hoại thư sinh hơi gây nên do độc tố cơ (myotoxin) của *C.perfringens*, *C.novyi*, *C.septicum* và các loài khác.
- Uốn ván liên quan với độc tố thần kinh của *C.tetani*.
- Ngộ độc do *Clostridium botulinum* là hậu quả tác động của độc tố thần kinh của *C.botulinum*.
- Viêm ruột non đại tràng giả mạc phản ánh tác động của *C.difficile*.

3.7.1. Ngộ độc thức ăn do *Clostridium*

Clostridium perfringens là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của ngộ độc thức ăn do vi khuẩn trên thế giới, có đặc điểm là một bệnh ỉa chảy, thường lành tính, cấp tính, thường kéo dài dưới 24 giờ. Vi khuẩn này có ở khắp nơi trong môi trường, gây ô nhiễm đất, nước, không khí, quần áo, bụi, thịt. Các bào tử của *C.perfringens* sống sót qua nhiệt độ nấu chín và nảy mầm để trở thành thể thực vật. Nó tăng sinh khi thức ăn không để tủ lạnh. Việc nấu ăn loại bỏ không khí làm cho thức ăn trở thành yếm khí, một điều kiện kích thích phát triển nhưng không tạo thành bào tử. Vì vậy, thức ăn bị ô nhiễm có chứa clostridia thể thực vật nhưng ít độc tố ruột hình thành sẵn. Các vi khuẩn thể thực vật tạo thành bào tử trong ruột non. Ở đây, chúng sản xuất ra nhiều ngoại độc tố. Nó gây độc tế bào với các tế bào ruột, gây mất ion và dịch nội bào. Một số loại thức ăn bao gồm thịt, nước thịt, nước sốt là những môi trường lý tưởng cho *C.perfringens*. Ngộ độc thức ăn do Clostridia biểu hiện là co cứng bụng, ỉa chảy nước. Các triệu chứng bắt đầu 8 đến 24 giờ sau khi ăn phải thức ăn ô nhiễm và thường hết sau 24 giờ.

3.7.2. Viêm ruột hoại tử

Viêm ruột hoại tử là một nhiễm khuẩn trẻ em thảm họa ở New Guinea. *Clostridium perfringens* typ C cũng sản xuất ra một độc tố ruột gây viêm ruột hoại tử. Bệnh ít gặp ở thế giới đã công nghiệp hoá nhưng còn thành dịch ở các vùng cao nguyên của New Guinea, đặc biệt ở trẻ em tham gia vào các ngày lễ hội lớn hàng năm.

Bệnh sinh

Việc nướng thịt lợn bằng xiên tạo điều kiện cho việc nhiễm *C.perfringens*. Người lớn có xu hướng không mắc bệnh viêm ruột hoại tử (pigbel) vì họ có các kháng thể lưu hành trong máu. Chế độ ăn bình thường của trẻ em gồm chủ yếu là khoai lang. Sự kết hợp của suy dinh dưỡng protein và có chất ức chế trypsin trong khoai lang làm cho trẻ em thiếu protease của ruột và độc tố ruột rất nhạy cảm với các trẻ em này.



Giải phẫu bệnh

Viêm ruột hoại tử là viêm ruột đoạn, nó có thể giới hạn ở vài centimet hoặc có thể gây tổn thương toàn bộ ruột non. Các màng giả hoại tử màu xanh có ở trên các vùng hoại tử và viêm phúc mạc. Những tổn thương nặng hơn gây thủng vách ruột non. Xét nghiệm mô học phát hiện nhồi máu của niêm mạc ruột non với phù, xuất hiện và một xâm nhập xuyên thành sinh mủ.

Biểu hiện lâm sàng

Khoảng 48 giờ sau khi ăn phải thịt ô nhiễm trẻ em biểu hiện đau bụng nặng, bụng chướng căng, nôn và đi ngoài phân lẫn máu hoặc phân đen. Một số bệnh nhân chết trong vòng 24 giờ sau khởi phát, các bệnh nhân khác có viêm dạ dày ruột nhẹ. Một nửa số bệnh nhân cần được cắt đoạn ruột. Miễn dịch thụ động với kháng độc tố đặc hiệu và miễn dịch chủ động với vaccin giảm độc tố làm giảm tỷ lệ bệnh và tử vong.

3.7.3. Hoại thư sinh hơi

Hoại thư sinh hơi (hoại tử cơ do clostridium) là một nhiễm khuẩn sinh hơi, hoại tử bắt đầu trong các vết thương bị ô nhiễm và lan tràn nhanh tới các mô kế cận, có thể là biến chứng của những vết thương thủng. Bệnh có thể gây tử vong trong vòng vài giờ khởi phát. *C.perfringens* là nguyên nhân phổ biến nhất của hoại thư sinh hơi, nhưng các loài clostridium khác đôi khi gây bệnh.

Bệnh sinh

Hoại thư sinh hơi đến sau sự xâm nhập của *C.perfringens* vào mô trong điều kiện yếm khí. Điều kiện yếm khí là cần thiết tạo thuận lợi cho sự phát triển của clostridium chỉ có được khi có một mô bị mất sinh lực lan rộng, chẳng hạn như xảy ra với những chấn thương nặng, các tổn thương trong thời chiến và sảy thai. Hoại tử cơ do Clostridium hiếm gặp khi vết thương được cắt bỏ một cách nhanh chóng và hoàn toàn mô hoại tử của mô bị chấn thương.

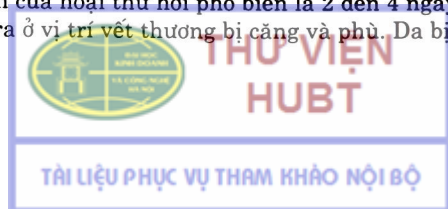
Hoại tử của cơ trước đó bình thường gây nên do các độc tố cơ hội được sinh ra bởi một số ít loài clostridia. *C.perfringens* typ A là nguồn phổ biến nhất của độc tố cơ (80 đến 90% các trường hợp) nhưng độc tố cơ cũng có thể được sản xuất ra bởi *C.novyi* và *C.septicum*. Độc tố cơ của Clostridium là một phospholipase, nó phá hủy các màng của các tế bào cơ, bạch cầu và hồng cầu.

Giải phẫu bệnh

Các mô bị tổn thương nhanh chóng trở thành có các chấm lốm đốm, rồi sau đó hoại tử thực sự. Các mô chẳng hạn như cơ có thể bị hoá lỏng. Da phủ trên có thể trở nên căng, do phù và hơi làm phồng mô mềm nằm dưới. Xét nghiệm vi thể cho thấy mô bị hoại tử lan rộng với sự tan rã của cấu trúc tế bào bình thường. Hình ảnh đặc trưng là nghèo các bạch cầu đa nhân trung tính, chúng bị phá hủy rõ rệt bởi các độc tố cơ. Nhuộm Gram của mô bị tổn thương thường cho thấy các trực khuẩn Gram âm có hình thời điển hình.

Biểu hiện lâm sàng

Thời kỳ ủ bệnh của hoại thư hơi phổ biến là 2 đến 4 ngày sau tổn thương. Đau đột ngột, nặng xảy ra ở vị trí vết thương bị căng và phù. Da bị thâm màu lại vì xuất



huyết và hoại tử của da. Tổn thương dẫn đến một chảy dịch thanh dịch- máu đặc, có mủ và có thể chứa các bong bóng hơi. Thiếu máu tan huyết, hạ huyết áp và suy thận có thể phát sinh và trong giai đoạn cuối xảy ra hôn mê, vàng da và sốc.

3.7.4. Uốn ván

Uốn ván là một hội chứng thần kinh cấp tính, nặng của người và các động vật khác gây nên do độc tố uốn ván, phản ánh việc giải phóng độc tố thần kinh của vi khuẩn, một độc tố thần kinh cực mạnh được sản xuất bởi các plasmid của *C.tetani*. Bệnh có đặc điểm là một co cứng của các cơ xương, đặc biệt là tổn thương sớm của cơ nhai.

Dịch tễ học

C.tetani có trong đất và ruột non thấp của nhiều động vật. Uốn ván xảy ra khi vi khuẩn làm ô nhiễm các vết thương và tăng sinh trong mô, giải phóng ngoại độc tố. Sử dụng vaccin bao gồm độc tố uốn ván bất hoạt, các chương trình tiêm chủng đã loại trừ phần lớn bệnh ở các nước phát triển. Tuy nhiên, uốn ván còn là bệnh thường gặp và gây tử vong ở các nước đang phát triển. Nhiều tử vong ở trẻ sơ sinh trong các xã hội nguyên thủy do cắt rốn bằng đồ dơ bẩn hoặc phân thú vật để dự phòng chảy máu.

Bệnh sinh

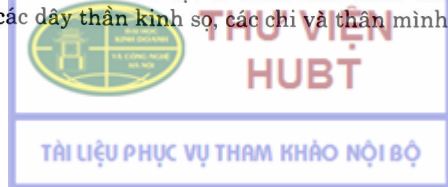
Ở vị trí tổn thương, mô hoại tử và mưng mủ góp phần tạo nên môi trường yếm khí, một điều kiện làm cho các bào tử chuyển thành các tế bào thực vật. Độc tố uốn ván được giải phóng từ các tế bào thực vật tự huỷ. Mặc dù nhiễm khuẩn *Clostridium* còn khu trú, độc tố thần kinh mạnh (tetanospasmin) được vận chuyển ngược qua rễ bụng của các dây thần kinh ngoại vi tới các tế bào sừng trước của tủy sống. Độc tố đi qua synap và gắn với thụ thể gangliosid trên các tận cùng tiền synap của các neuron vận động ở sừng bụng. Sau khi tiếp nhận, hoạt động của endopeptidase phân tách một cách chọn lọc một protein chịu trách nhiệm trong việc mở ra ngoài của các túi synap. Do đó, việc giải phóng các chất truyền thần kinh ức chế bị ngăn cản, vì vậy cho phép một kích thích thần kinh không có đối lập và gây ra co thắt các cơ xương (uốn ván). Việc ngăn cản giải phóng các yếu tố dẫn truyền thần kinh ức chế cũng gây nên tăng nhịp tim, cao huyết áp và không ổn định tim mạch.

Biểu hiện lâm sàng

Thời kỳ ủ bệnh của uốn ván là 1 đến 3 tuần. Bệnh bắt đầu kín đáo với mệt mỏi, yếu, co thắt cơ tiến triển tới cứng cơ. Cứng do liệt co thắt thường bắt đầu trong các cơ mặt, gây cứng hàm, nó lan tràn tới nhiều cơ mặt, gây nhe răng cười cố định (cười nhăn). Sự cứng của các cơ lưng gây cong lưng về phía sau (thể người uốn cong). Những kích thích đột ngột bao gồm tiếng động, ánh sáng, đụng chạm nhẹ có thể kích thích co thắt cơ toàn thân gây đau. Sự co thắt kéo dài của cơ hô hấp và thanh quản có thể dẫn đến tử vong. Những trẻ em và người già trên 50 tuổi có tỷ lệ tử vong cao nhất.

3.7.5. Ngộ độc clostridium botulinum

Ngộ độc clostridium botulinum là một bệnh gây liệt do *C.botulinum*. Bệnh xảy ra sau khi ăn phải thức ăn có chứa độc tố thần kinh hình thành từ trước. Bệnh có đặc điểm là một liệt các dây thần kinh sọ, các chi và thân mình.



Dịch tễ học

Các bào tử của *C.botulinum* được phân bố rộng rãi và đặc biệt dễ kháng với đun sôi và làm khô. Ở Mỹ, độc tố có mặt phổ biến nhất trong các rau và các thức ăn khác được đóng hộp ở nhà không đúng cách hoặc bảo quản không làm lạnh. Những hoàn cảnh này cung cấp những điều kiện yếm khí thích hợp cho sự phát triển của các tế bào thực vật sản xuất ra các độc tố thần kinh (A-G). Ngộ độc *C.botulinum* cũng có thể gây nên do giảm bông nấu chín tại nhà và các loại thịt khác không được làm lạnh để trong nhiều ngày và các sản phẩm cá sống, hun khói và lên men. Bệnh cũng được gây nên do hấp thu độc tố từ các vi khuẩn tăng sinh trong ruột non của trẻ sơ (ngộ độc *C.botulinum* trẻ sơ) và hiếm khi do hấp thu độc tố từ các vi khuẩn phát triển trong các vết thương bị ô nhiễm (ngộ độc *C.botulinum* vết thương).

Bệnh sinh

Sau khi thức ăn có chứa độc tố thần kinh của *C.botulinum* được ăn vào, độc tố này dễ kháng với sự tiêu hoá của dạ dày và dễ dàng được hấp thu vào máu từ đoạn đầu của ruột non. Độc tố lưu thông này tiếp cận với các đầu tận cùng của thần kinh tiết axetylcholin ở chỗ nối thần kinh cơ và gắn với các gangliosid của các tận cùng thần kinh tiền synap. Ở vị trí này, nó ức chế việc giải phóng axetylcholin để gây ra liệt nhẽo.

Biểu hiện lâm sàng

Ngộ độc *C.botulinum* có đặc điểm là liệt lan xuống, lúc đầu ảnh hưởng đến các dây thần kinh sọ và bắt đầu với nhìn mờ, sợ ánh sáng, khô miệng và loạn vận ngôn. Sự suy yếu tiến tới tổn thương của các cơ cổ, các chi, cơ hoành và các cơ phụ của hô hấp. Sự suy yếu của hô hấp có thể dẫn đến một cách nhanh chóng việc ngừng hô hấp hoàn toàn và tử vong. Ngộ độc *C.botulinum* không được điều trị thường gây tử vong, nếu điều trị bằng kháng sinh làm giảm tử vong xuống 25%.

3.7.6. Viêm đại tràng do *Clostridium difficile*

Viêm đại tràng do *C.difficile* là một nhiễm khuẩn hoại tử cấp tính của ruột non tận cùng và đại tràng, sau điều trị kháng sinh. Nó gây ra một tỷ lệ lớn (25-50%) các ỉa chảy kết hợp với kháng sinh và gây tử vong cao.

Dịch tễ học

C.difficile cư trú trong đại tràng ở một số người khỏe. Sự thay đổi trong hệ vi khuẩn của ruột non thường do điều trị kháng sinh cho phép vi khuẩn này phát triển mạnh, sản xuất ra độc tố và gây tổn thương niêm mạc đại tràng. Các viêm đại tràng như vậy cũng có thể gây nên do các tác động khác đối với hệ vi khuẩn của đại tràng, chẳng hạn như phẫu thuật ruột, những thay đổi chế độ ăn, các tác nhân hoá trị liệu chống ung thư. Trong các bệnh viện, có nhiều người được điều trị kháng sinh, việc làm rơi rớt phân có thể gây nên sự lan truyền từ người sang người.

Bệnh sinh

Như đã nêu trên, các vi khuẩn của đại tràng bình thường ngăn cản tác động gây bệnh của *C.difficile*, nhưng những thay đổi trong hệ vi khuẩn bình thường cho phép vi khuẩn này tăng sinh, sản xuất ra các độc tố và phá huỷ các tế bào niêm

mạc. Vi khuẩn không xâm nhập niêm mạc đại tràng mà sản xuất ra hai ngoại độc tố. Độc tố A gây tiết dịch và độc tố B trực tiếp gây bệnh tế bào.

Giải phẫu bệnh

C.difficile phá hủy các tế bào của niêm mạc đại tràng và kích thích một xâm nhập viêm cấp. Tổn thương thay đổi từ viêm đại tràng ở giới hạn ở một số hốc tuyến và chỉ có thể phát hiện được trên sinh thiết tới một loét niêm mạc lớn. Xâm nhập viêm lúc đầu chỉ khu trú ở niêm mạc, nhưng nếu bệnh tiến triển, nó có thể lan tràn xuống dưới niêm mạc và lớp cơ. Một chất xuất tiết của viêm được gọi là “màng giả” thường được tạo thành trên vùng tổn thương của đại tràng. Màng này bao gồm các mảnh vụn tế bào, bạch cầu đa nhân trung tính và tơ huyết. Viêm đại tràng do C.difficile thường được gọi là viêm đại tràng màng giả mặc dù vi khuẩn này chỉ là một trong nhiều nguyên nhân của bệnh này.

Biểu hiện lâm sàng

Viêm đại tràng do C.difficile có thể biểu hiện với những triệu chứng rất nhẹ hoặc với ỉa chảy, sốt và đau bụng. Phân có thể có nhiều và thường chứa bạch cầu đa nhân trung tính. Các triệu chứng và dấu hiệu không đặc hiệu và không thể phân biệt viêm đại tràng do C.difficile với các bệnh ỉa chảy viêm cấp khác. Những trường hợp ỉa chảy do C.difficile có thể được điều trị một cách đơn giản bằng cách dừng việc điều trị bằng kháng sinh. Những trường hợp nặng hơn đòi hỏi việc điều trị bằng một kháng sinh có hiệu quả với C.difficile.

3.8. Nhiễm khuẩn qua vật chủ trung gian

3.8.1. Bệnh Brucella

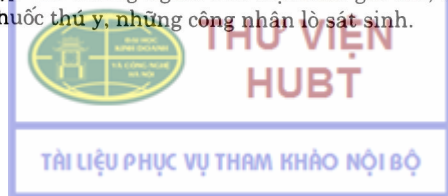
Bệnh Brucella là một bệnh sốt mạn tính mắc phải từ động vật nuôi trong nhà truyền sang người do một trong bốn loài Brucella. Bệnh Brucella ở người có thể biểu hiện như một bệnh hệ thống cấp tính hoặc như một nhiễm khuẩn mạn tính có đặc điểm là những thời kỳ sốt lúc tăng lúc giảm, sút cân và mệt mỏi. Các loài Brucella là những trực khuẩn Gram âm, ái khí, nhỏ, gây nhiễm khuẩn các bạch cầu đơn nhân/ đại thực bào ở người.

Dịch tể học

Mỗi loài Brucella có vật chủ là các động vật vật riêng:

- B. melitensis: cừu và dê.
- B. abortus: gia súc có sừng.
- B. suis: lợn.
- B. canis: chó.

Bệnh Brucella gặp trên toàn cầu và thực ra mọi loài động vật nuôi trong nhà và nhiều động vật hoang dại bị nhiễm khuẩn. Các vi khuẩn sống trong hệ thống tiết niệu sinh dục của động vật và nhiễm khuẩn thường thành dịch ở các đàn động vật. Người bị nhiễm khuẩn theo nhiều cơ chế, bao gồm (1) tiếp xúc với máu hoặc mô bị nhiễm khuẩn, ăn uống thịt hoặc sữa bị ô nhiễm, hoặc hít phải khí dung bị ô nhiễm. Bệnh Brucella là một rủi ro nghề nghiệp của những người chủ trại nuôi gia súc, những người chăn giữ gia súc, những thầy thuốc thú y, những công nhân lò sát sinh.



Việc loại trừ động vật bị nhiễm khuẩn và tiêm phòng cho cả đàn vật nuôi đã làm giảm tỷ lệ mới mắc bệnh Brucella ở nhiều nước. Tuy nhiên, bệnh còn thịnh hành ở Trung và Nam Mỹ, châu Phi, châu Á và Nam Âu. Sữa và pho mát không được tiệt trùng theo phương pháp Pasteur còn là nguồn chính của nhiễm khuẩn trong những vùng này. Ở những vùng Bắc cực, người mắc bệnh Brucella do ăn tuỷ xương tươi của con tuần lộc (nai tuyết) bị nhiễm khuẩn.

Giải phẫu bệnh

Vi khuẩn vào vòng tuần hoàn qua những chỗ bị trầy da, kết mạc, mồm họng hoặc phổi. Sau đó, chúng lan tràn trong máu tới gan, lách, hạch bạch huyết và tuỷ xương, ở đây chúng sinh sản trong các đại thực bào. Tăng sinh toàn thân của các tế bào này có thể xảy ra sau đó, gây bệnh hạch và gan lách to ở 15% bệnh nhân nhiễm khuẩn *B.melitensis* và 40% những người nhiễm khuẩn *B.abortus*. Những bệnh nhân nhiễm khuẩn *B.abortus* phát sinh u hạt không bã đậu hoá rõ rệt ở gan, lách, hạch bạch huyết và tuỷ xương. Trái lại, các u hạt kinh điển không gặp ở những bệnh nhân nhiễm *B.melitensis*, bệnh nhân có thể chỉ có những đám tụ tập nhỏ của các tế bào viêm đơn nhân rải rác khắp gan. Nhiễm khuẩn *B.suis* có thể gây áp xe gan mưng mủ hơn là các u hạt. Các vi khuẩn thường không thể phát hiện được trên mô học. Việc giải phóng theo chu kỳ các vi khuẩn từ các thực bào bị nhiễm khuẩn có thể gây nên những thời kỳ sốt nhẹ của bệnh.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh Brucella là một nhiễm khuẩn hệ thống có thể gây tổn thương của bất kỳ cơ quan nào hoặc hệ thống cơ quan của cơ thể, với khởi phát kín đáo ở một nửa số trường hợp. Bệnh có đặc điểm là nhiều triệu chứng, chẳng hạn như sốt, ra mồ hôi, chán ăn, mệt mỏi, sút cân và trầm cảm. Sốt xảy ra ở tất cả các bệnh nhân vào một thời gian nào đó của bệnh, nhưng sốt cũng có thể lúc tăng lúc giảm (vì vậy được gọi là sốt dao động hay sốt lặn sóng) trong một giai đoạn nhiều tuần tới nhiều tháng nếu không điều trị. Tỷ lệ tử vong do bệnh Brucella là dưới 1%, tử vong thường do viêm nội tâm mạc.

Những biến chứng phổ biến nhất của bệnh Brucella xảy ra ở các xương và khớp bao gồm viêm đốt sống của cột sống lưng và mưng mủ trong các khớp lớn. Viêm dây thần kinh ngoại vi, viêm màng não, viêm tinh hoàn, viêm nội tâm mạc, viêm cơ tim và các tổn thương phổi đã được mô tả. Việc điều trị kéo dài bằng tetracyclin thường có hiệu quả và tỷ lệ tái phát giảm đi rõ rệt nếu rifampin hoặc aminoglycosid được bổ sung thêm.

3.8.2. Bệnh dịch hạch

Bệnh dịch hạch đã gây ra những vụ dịch tàn phá của “cái chết đen”. Vi khuẩn *Yersinia pestis* gây bệnh dịch hạch, một nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết thường kèm theo các hạch sưng to, đau (hạch xoài) và thường gây tử vong. *Y.pestis* là một trực khuẩn Gram âm ngắn có xu hướng nhuộm mạnh hơn ở các đầu tận cùng (nhuộm hai cực), đặc biệt với nhuộm Gram.

Dịch tễ học

Nhiễm khuẩn *Y.pestis* là một bệnh do động vật truyền thành dịch trong nhiều vùng trên thế giới bao gồm châu Mỹ, châu Phi và châu Á. Vi khuẩn được tìm thấy



trong các loài gặm nhấm, chẳng hạn như chuột, sóc và chó sói. Bọ chét truyền vi khuẩn từ động vật sang động vật và hầu hết những nhiễm khuẩn ở người là hậu quả của bọ chét đã bị nhiễm khuẩn đốt. Một số người bị nhiễm khuẩn mắc phẩy khuẩn dịch hạch thải ra một số lượng lớn các vi khuẩn trong các chất xuất tiết đường hô hấp đã trở thành khí dung. Nhiễm khuẩn có thể được truyền từ người sang người trong các khí dung đường hô hấp này.

Các vụ dịch dịch hạch chính xảy ra khi *Y.pestis* xâm nhập vào những quần thể lớn của chuột trong các thành phố nghèo khổ, đông đúc. Nhiễm khuẩn lan tràn trước hết ở chuột, khi chuột chết, một số lượng lớn bọ chét bắt đầu truyền bệnh cho người, gây bệnh lan tràn. Lan tràn từ chuột sang người, “cái chết đen” vào giữa thế kỷ XIV đã giết chết trên một phần tư dân số châu Âu.

Hiện nay, dịch hạch còn xảy ra như những trường hợp đơn phát trong các vùng dịch.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Sau ủ bệnh trong da, *Y.pestis* được thực bào bởi các bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào. Các vi khuẩn bị thực bào bởi các bạch cầu đa nhân trung tính bị giết, nhưng các vi khuẩn được thực bào bởi các đại thực bào sống sót và sinh sản trong tế bào. Các vi khuẩn được vận chuyển tới các hạch bạch huyết vùng. Ở đây chúng tiếp tục sinh sản, gây nên hoại tử xuất huyết lan rộng. Từ các hạch bạch huyết vùng, vi khuẩn lan tràn khắp cơ thể qua dòng máu và các mạch bạch huyết. Ở phổi, *Y.pestis* gây phẩy khuẩn dịch hạch tử. Tổn thương này giải phóng vi khuẩn vào các phế nang và đường hô hấp. Các vi khuẩn này bị đẩy ra do ho, gây lan tràn phẩy khuẩn.

Các hạch bị tổn thương được biết là “hạch xoài” thường to và thay đổi do hoại tử chảy máu lan rộng. Xét nghiệm vi thể phát hiện các vùng phân hủy tế bào với một số lượng lớn các vi khuẩn trong các mảnh vụn tế bào. Trong phẩy khuẩn dịch hạch, sự đông đặc có thể thành mảng hay lan toả. Trên vi thể, các phần bị tổn thương của phổi có hoại tử chảy máu của các vách phế nang và một số lượng lớn các vi khuẩn có trong các phế nang. Các bệnh nhân bị nhiễm khuẩn thường có các tổn thương da hoại tử chảy máu, vì vậy bệnh được gọi là “cái chết đen”.

Biểu hiện lâm sàng

Có ba biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn *Y.pestis*, mặc dù chúng thường chồng chéo lên nhau:

- Dịch hạch xoài bắt đầu 2 đến 8 ngày sau khi bọ chét đốt với đau đầu, sốt và đau cơ, kèm theo là sưng to, đau của các hạch bạch huyết vùng, phổ biến nhất là hạch bẹn vì bọ chét đốt thường xảy ra ở các chi dưới. Bệnh tiến triển tới choáng nhiễm khuẩn trong vài giờ tới vài ngày sau khi xuất hiện hạch xoài.
- Dịch hạch nhiễm khuẩn huyết (10% các trường hợp) khi vi khuẩn được cấy truyền trực tiếp vào máu và không gây ra hạch xoài. Bệnh nhân chết do sự phát triển ồ ạt của vi khuẩn trong máu. Sốt, mệt mỏi và viêm màng não xảy ra đột ngột và tử vong xảy ra sau đó trong 48 giờ. Tất cả các mạch máu chứa vi khuẩn và các trụ tơ huyết vây quanh các vi khuẩn trong các cầu thận và các huyết quản trong trung bì.



Dịch hạch phế viêm là hậu quả của việc hít phải các tiểu phần không khí từ các xác súc vật hoặc từ việc ho của người đã nhiễm khuẩn. Trong 2 đến 5 ngày sau nhiễm khuẩn, có sự khởi phát đột ngột của sốt cao, ho và khó thở. Đờm chứa đầy vi khuẩn, suy hô hấp và sốc nội độc tố gây tử vong trong 1 đến 2 ngày.

Tất cả các typ của dịch hạch có tỷ lệ tử vong cao (50 đến 75%) nếu không điều trị. Tetracyclin kết hợp với streptomycin là biện pháp điều trị chọn lọc.

3.8.3. Bệnh tularemia

Bệnh tularemia là một bệnh u hạt, sốt cấp tính mắc phải từ thỏ, gây nên do *Francisella tularensis*, một loại cầu trực khuẩn Gram âm nhỏ.

Dịch tễ học

Bệnh tularemia là một bệnh truyền từ động vật sang người, nguồn mang bệnh quan trọng nhất là thỏ và các loài gặm nhấm mặc dù các động vật hoang dại và nuôi ở nhà khác có thể mang vi khuẩn. Người bị nhiễm khuẩn với *F.tularensis* là do tiếp xúc với các động vật bị nhiễm khuẩn hoặc do các côn trùng bị nhiễm khuẩn đốt như bọ chét và muỗi. Bọ chét và thỏ gây nên hầu hết những nhiễm khuẩn ở người. Các côn trùng hút máu truyền cấy vi khuẩn vào da. Vi khuẩn cũng có thể bị truyền cấy vào các vết rách của da do tiếp xúc trực tiếp với động vật bị nhiễm khuẩn. Đồng thời, bệnh tularemia cũng có thể là hậu quả của việc hít phải khí dung nhiễm khuẩn, ăn uống phải thức ăn và nước bị ô nhiễm hoặc vi khuẩn xâm nhập vào mắt. Bệnh tularemia được tìm thấy ở các vùng nhiệt độ ôn hoà ở Bắc bán cầu.

Bệnh sinh

F.tularensis sinh sôi ở vị trí xâm nhập, ở đây nó gây ra những vết loét thành ổ. Sau đó vi khuẩn lan tràn tới các hạch bạch huyết vùng. Sự phát tán theo dòng máu dẫn đến các nhiễm khuẩn di căn vào hệ thống bạch cầu đơn nhân/ đại thực bào và đôi khi tới phổi, tim và thận. *F.tularensis* sống sót trong các đại thực bào cho tới khi các tế bào này bị hoạt hoá bởi phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào với nhiễm khuẩn.

Giải phẫu bệnh

Các tổn thương do bệnh tularemia xảy ra ở vị trí xâm nhập và trong các hạch bạch huyết, lách, gan, tuỷ xương, phổi, tim và thận. Tổn thương da khởi đầu là một vết loét sinh mủ, xuất tiết. Muộn hơn, các tổn thương phát tán bị hoại tử ở trung tâm và bị vây quanh bởi một vòng ngoài phản ứng u hạt giống tổn thương lao. Xung huyết và sự có mặt của nhiều đại thực bào trong các xoang làm cho các hạch to, cứng, sau đó hạch mềm ra do hoại tử và mưng mủ. Lách có xu hướng to ra nhưng chỉ có những thay đổi không đặc hiệu. Những tổn thương ở phổi giống lao nguyên phát.

Biểu hiện lâm sàng

Thời kỳ ủ bệnh của bệnh tularemia kéo dài từ 1 đến 14 ngày, phụ thuộc vào liều và đường truyền bệnh, với thời gian trung bình từ 3 đến 4 ngày. Có bốn biểu hiện lâm sàng khác nhau:

- Bệnh tularemia loét tuyến là phổ biến nhất của bệnh (80- 90% các trường hợp) và bắt đầu như một mụn sẩn đỏ căng ở vị trí ủ bệnh, thường ở chân. Tổn thương này phát triển thành một mụn mủ, sau đó loét ra. Các hạch bạch huyết vùng trở nên to, căng và có thể mưng mủ và dẫn lưu qua đường xoang. Trong một số trường hợp, bệnh hạch toàn diện (bệnh tularemia tuyến) là biểu hiện đầu tiên của nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn huyết ban đầu kèm theo là sốt, đau đầu, đau cơ và đôi khi mệt mỏi. Trong vòng một tuần, bệnh hạch toàn diện và lách to trở nên rõ ràng. Những nhiễm khuẩn nặng nhất gây biến chứng là phế viêm thứ phát và choáng nội độc tố, trong trường hợp này tiên lượng nặng. Một số bệnh nhân biểu hiện viêm màng não, viêm nội tâm mạc, viêm ngoại tâm mạc hoặc viêm xương tuỷ xương.

- Bệnh tularemia mắt- tuyến hiếm gặp (<2% các trường hợp) và có đặc điểm là mụn sẩn tiên phát ở kết mạc. Nó tạo thành một mụn mủ và loét. Bệnh hạch vùng đầu và cổ trở nên rõ rệt. Loét nặng có thể gây mù do sự xâm nhập vào võng mạc và nhiễm khuẩn thần kinh thị.

- Bệnh tularemia dạng thương hàn được chẩn đoán khi sốt, gan lách to, nhiễm độc máu là những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh.

- Bệnh tularemia phế viêm, trong đó phế viêm là biểu hiện chính, có thể là biến chứng của bất kỳ một typ nào khác.

Diễn biến của bệnh kéo dài từ một tuần đến 3 tháng nhưng có thể ngắn hơn do điều trị kịp thời bằng streptomycin.

3.8.4. Bệnh than

Bệnh than là một bệnh hoại tử gây nên do *Bacillus anthracis* dẫn đến tử vong khi lan tràn, đó là một trực khuẩn Gram dương tạo thành bào tử lớn.

Dịch tễ học

Bệnh than đã được nhận biết từ nhiều thế kỷ và những mô tả về bệnh phù hợp với bệnh than đã được báo cáo trong những ghi nhận của người Do Thái, La Mã cổ và Hy Lạp. Những nguồn dự trữ bệnh chính là dê, cừu, gia súc có sừng, ngựa, lợn, chó. Các bào tử hình thành trong đất và động vật chết, đề kháng với nhiệt độ, sấy khô và diệt trùng bằng hoá chất trong nhiều năm. Người bị nhiễm khuẩn khi các bào tử xâm nhập cơ thể qua các vết rách da, do hít phải hay ăn phải. Bệnh ở người cũng có thể là hậu quả của việc phơi nhiễm với các sản phẩm phụ của động vật bị ô nhiễm như da thú, len, bàn chải, bột xương.

Bệnh than còn tồn tại dai dẳng ở Iran, Turkey, Pakistan. Một trong các cuộc bùng nổ của bệnh than xảy ra một cách tự nhiên được ghi nhận lớn nhất ở Zimbabwe, khi ước tính 10.000 người bị nhiễm khuẩn trong các năm 1978 tới 1980. Ở Bắc Mỹ, nhiễm khuẩn ở người cực kỳ hiếm (một trường hợp trong một năm trong những năm gần đây) và thường là hậu quả của việc phơi nhiễm với các sản phẩm của động vật nhập khẩu.



Bệnh sinh

Các bào tử của *B.anthraxis* nảy mầm trong cơ thể người để trở thành vi khuẩn thực vật. Chúng nhân lên và giải phóng độc tố gây hoại tử. Trong 80% các trường hợp bệnh than da, nhiễm khuẩn còn khu trú và phản ứng miễn dịch của túc chủ loại trừ vi khuẩn. Nếu nhiễm khuẩn phát tán, như xảy ra khi vi khuẩn được hít phải hoặc ăn phải, sự phá hủy mô lan rộng là hậu quả thường dẫn đến tử vong.

Giải phẫu bệnh

B.anthraxis gây hoại tử mô lan rộng ở các vị trí bị nhiễm khuẩn, chỉ kết hợp với một xâm nhập nhẹ của bạch cầu đa nhân trung tính. Các tổn thương da bị loét, chứa nhiều vi khuẩn và được phủ bởi một vảy đen. Nhiễm khuẩn phổi gây ra một phế viêm chảy máu, hoại tử, kết hợp với hoại tử chảy máu của các hạch trung thất và phát tán rộng của vi khuẩn.

Biểu hiện lâm sàng

Có bốn biểu hiện lâm sàng của bệnh than phụ thuộc vào vị trí ủ bệnh:

- Mụn mủ ác tính chiếm 95% tất cả các bệnh than và là thể da của bệnh. Người bị nhiễm khuẩn biểu hiện mụn sần da gỗ cao, to lên, bị trợt da và loét. Chất xuất tiết mủ máu tích lũy làm mụn sần thâm màu thành màu đỏ tía hoặc màu đen. Loét thường được vây quanh bởi một vùng phù nề màu nâu, vùng này thường rộng một cách không tương xứng với kích thước của loét. Viêm hạch bạch huyết vùng báo hiệu một tiên lượng xấu vì xâm nhập bạch mạch dẫn đến nhiễm khuẩn huyết. Nếu nhiễm khuẩn không phát tán, các tổn thương da khỏi không để lại sẹo.

- Bệnh than phổi hay hít phải là một rủi ro khi vận chuyển len chưa chế biến và phát sinh sau khi hít phải các bào tử của *B.anthraxis*. Bệnh than phổi biểu hiện như một bệnh giống cúm, tiến triển nhanh chóng tới suy hô hấp và sốc. Tử vong thường xảy ra sau đó trong 24 đến 48 giờ sau khởi phát. Chỉ có hy vọng khi điều trị kháng sinh sớm.

- Bệnh than nhiễm khuẩn huyết xảy ra phổ biến hơn sau bệnh than phổi so với mụn mủ ác tính. Đông máu nội mạch rải rác là một biến chứng phổ biến. Hơn nữa, độc tố vi khuẩn ức chế trung tâm hô hấp, điều đó cắt nghĩa vì sao tử vong xảy ra ngay cả khi việc điều trị kháng sinh đã chữa khỏi nhiễm khuẩn.

- Bệnh than dạ dày- ruột hiếm gặp và mắc phải khi ăn phải thịt ô nhiễm. Loét dạ dày hoặc ruột và xâm nhập hạch vùng là phổ biến.

Tử vong gây nên do ỉa chảy ồ ạt và dịch cổ trướng nặng

3.8.5. Bệnh Listeria

Bệnh Listeria gây nên do *Listeria monocytogenes*, một loại cầu trực khuẩn gram dương nhỏ, là nhiễm khuẩn nhiều cơ quan một cách hệ thống gây tử vong cao.

Dịch tễ học

Bệnh Listeria thường là đơn lẻ nhưng cũng có thể thành dịch. Vi khuẩn được phân lập trên toàn cầu từ nước bề mặt, đất, rau, phân của những người khỏe mạnh, nhiều loài động vật hoang dã và nuôi trong nhà, nhiều loài chim. Tuy nhiên, sự lan

trần từ động vật sang người hiếm gặp. Hầu hết những nhiễm khuẩn ở người xảy ra trong môi trường đô thị hơn là nông thôn, ở Bắc bán cầu, xảy ra trong tháng 7 và tháng 8. *L.monocytogenes* phát triển trong nhiệt độ của tủ lạnh và sự bùng phát của bệnh *Listeria* vừa được phát hiện do sữa không được khử trùng theo phương pháp Pasteur, pho mát và các sản phẩm từ sữa khác bị ô nhiễm.

Bệnh sinh

L.monocytogenes có chu kỳ sống không bình thường do khả năng của nó tránh khỏi phản ứng kháng khuẩn trong và ngoài tế bào. Sau khi bị thực bào bởi các tế bào của túc chủ, vi khuẩn đi vào thể thực bào lysosom, ở đây pH acid hoạt hoá listeriolysin O, một ngoại độc tố phá huỷ màng hốc thực bào và cho phép vi khuẩn thoát vào bào tương. Sau khi nhân lên, vi khuẩn chiếm các thành phần cơ thất của khung xương tế bào của túc chủ để tạo nên những chỗ lồi ra kéo dài của bào tương. Nó bị thực bào bởi các tế bào lân cận. Vì vậy, *Listeria* lan tràn từ tế bào này sang tế bào khác không bị tiếp xúc với môi trường ngoài tế bào.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các nhiễm khuẩn *Listeria* thuộc một trong hai nhóm. Bệnh *Listeria* của thai nghén bao gồm các nhiễm khuẩn trước sinh và sau sinh. Bệnh *Listeria* ở người lớn có đặc điểm phổ biến nhất là viêm não màng não và nhiễm khuẩn huyết, nhưng cũng có thể khu trú ở da, mắt, các hạch bạch huyết, nội tâm mạc hoặc xương.

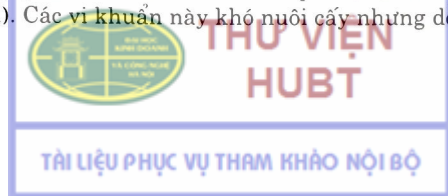
Nhiễm khuẩn của mẹ ở giai đoạn đầu của thai nghén dẫn đến sảy thai hoặc đẻ non. Trẻ bị nhiễm khuẩn nhanh chóng phát sinh suy hô hấp cấp, gan lách to, các mụn sần ở da và niêm mạc, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Nhiễm khuẩn trong tử cung xảy ra ở nhiều cơ quan và mô, bao gồm dịch ối, rau thai và dây rốn. Các áp xe lan rộng được tìm thấy ở nhiều cơ quan. Trên vi thể, các ổ hoại tử và mưng mủ chứa nhiều vi khuẩn. Các tổn thương cũ hơn có xu hướng trở thành u hạt. Di chứng thần kinh là phổ biến và tỷ lệ tử vong cao, ngay cả điều trị kháng sinh kịp thời. Bệnh *Listeria* cũng có thể bị mắc phải trong khi đẻ, trong trường hợp này sự khởi phát của bệnh lâm sàng là 3 ngày đến 2 tuần sau khi đẻ.

Những người nghiện rượu mạn tính, những bệnh nhân ung thư, những người được điều trị ức chế miễn dịch và những bệnh nhân AIDS nhạy cảm hơn nhiều với nhiễm khuẩn so với quần thể chung. Viêm màng não là thể phổ biến nhất của bệnh ở người lớn và giống các viêm màng não do vi khuẩn khác.

Bệnh *Listeria* nhiễm khuẩn huyết là một bệnh sốt nặng phổ biến nhất ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Bệnh này có thể dẫn đến choáng và đông máu nội mạch rải rác, một tình trạng có thể bị chẩn đoán nhầm như nhiễm khuẩn huyết Gram âm. Điều trị kéo dài chống vi khuẩn huyết là cần thiết bởi vì bệnh nhân có xu hướng tái phát nếu chỉ điều trị dưới ba tuần lễ. Tử vong do bệnh *listeria* nhiễm khuẩn huyết còn chiếm 25%.

3.8.6. Bệnh mèo cào

Bệnh mèo cào là một nhiễm khuẩn gây viêm hạch u hạt tự giới hạn thường do *Bartonella henselae* gây nên và hiếm hơn do *B. quintana*. Vi khuẩn là trực khuẩn Gram âm (0.2- 0.6µm). Các vi khuẩn này khó nuôi cấy nhưng dễ dàng tìm thấy trên



các lát cắt mô của da, hạch bạch huyết và kết mạc khi nhuộm với kỹ thuật tẩm bạc. Những nghiên cứu theo dõi khác nhau chứng minh rằng có tới 30% mèo có vi khuẩn huyết. Nhiễm khuẩn bắt đầu khi vi khuẩn được cấy truyền vào da qua các móng chân mèo. Đôi khi kết mạc bị ô nhiễm do tiếp xúc sát với mèo, có lẽ là do mèo liếm quanh mắt. Nhiễm khuẩn phổ biến hơn ở trẻ em (80%) so với người lớn, ở đây có thể do tập trung các trường hợp khi một con mèo lạc đến với một gia đình.

Giải phẫu bệnh và hình ảnh lâm sàng

Vi khuẩn nhân lên trong thành của các huyết quản nhỏ và quanh các sợi tạo keo ở vị trí cấy truyền. Vi khuẩn sau đó được vận chuyển đến các hạch bạch huyết vùng, ở đây chúng gây ra viêm hạch mừng mủ và u hạt. Trong những tổn thương sớm, các cụm vi khuẩn chứa đầy và làm giãn rộng lòng các huyết quản nhỏ, nhưng hiếm gặp trong các tổn thương muộn. Sau khi một mụn sần phát sinh ở vị trí cấy truyền, các hạch huyết vùng trở nên căng to. Các hạch còn to trong 3 đến 4 tháng và có thể bị dẫn lưu qua da. Khoảng một nửa số bệnh nhân có các triệu chứng khác, bao gồm sốt, mệt mỏi, ban đỏ, viêm não và ban đỏ cục. Hội chứng mắt tuyến Parinaud (bệnh hạch trước tái thứ phát sau nhiễm khuẩn kết mạc) là phổ biến. Không có loại kháng sinh nào được chấp nhận là có hiệu quả.

Bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces mallei* là một nhiễm khuẩn của các loài ngựa (ngựa, la, lừa) hiếm khi truyền sang người, gây bệnh u hạt cấp tính hoặc mạn tính. Nguyên nhân là *Pseudomonas mallei*, một trực khuẩn không chuyển động Gram âm nhỏ. Mặc dù không phổ biến, nhiễm khuẩn còn thành dịch ở Nam Mỹ, châu Á và châu Phi. Người mắc bệnh do tiếp xúc với ngựa nhiễm khuẩn qua các vết rách da hay do hít phải khí dung bị ô nhiễm.

Bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces mallei* có đặc điểm là vi khuẩn huyết, mệt lả nặng và sốt. Các áp xe u hạt có thể hình thành trong các mô dưới da và nhiều cơ quan khác, bao gồm phổi, gan, lách, cơ và các khớp. Bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces* cấp tính thường gây tử vong.

Bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces mallei* biểu hiện sốt nhẹ, áp xe dẫn lưu của da, bệnh hạch và gan lách to. Các u hạt trong nhiều cơ quan giống lao. Tử vong trong bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces mallei* mạn tính vượt quá 50%.

3.8.7. Bệnh nhiễm khuẩn *Bartonella*

Bệnh nhiễm *Bartonella* là một nhiễm khuẩn do *Bartonella bacilliformis*, một loại cầu trực khuẩn Gram âm, có nhiều lông roi, nhỏ, gây thiếu máu cấp và bệnh da mạn tính.

Dịch tễ học

Bệnh nhiễm *Bartonella* xảy ra ở Peru, Ecuador và Colombia trong những thung lũng sông của vùng Andes và được truyền bởi muỗi cát. Người là nguồn dự trữ duy nhất và mắc nhiễm khuẩn vào lúc mặt trời lên và mặt trời lặn là lúc muỗi cát hoạt động nhất. Trong những vùng dịch, 10 đến 15% dân cư có nhiễm khuẩn tiềm tàng. Những người mới đến nhạy cảm trong khi những người dân bản địa có xu hướng đề kháng với bệnh.



Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Bệnh do Bartonella biểu hiện hình thái hai pha, trước hết thiếu máu tan máu cấp (sốt Oroya), sau một số tháng là pha da mạn tính. Có thể mỗi pha xảy ra một cách độc lập.

Hậu quả nặng nhất của bệnh Bartonella là thiếu máu tan huyết. Sau khi B.bacillaformis được cấy vào da bởi muỗi cát, vi khuẩn tăng sinh trong nội mô mạch và sau đó xâm nhập các hồng cầu, vì vậy gây thiếu máu nặng.

Pha thiếu máu cấp tính đến sau thời kỳ ủ bệnh trong 3 tuần và có đặc điểm là khởi phát đột ngột của sốt, đau xương và thiếu máu tan huyết nặng. Trong trường hợp bệnh Bartonella không được điều trị, 40% các bệnh nhân chết trong pha thiếu máu. Nhiễm khuẩn huyết Salmonella thứ phát thường gặp và góp phần vào tỷ lệ tử vong cao.

Pha phát ban da của bệnh Bartonella có thể tồn tại đồng thời với pha thiếu máu nhưng thường được phân tách bởi khoảng thời gian từ 3 đến 6 tháng. Nhiều tổn thương giống u máu nhỏ xuất hiện trên da và vi khuẩn có thể được xác định trong các tế bào nội mô. Các tổn thương cục bộ có thể nổi rõ trên bề mặt da của tay và chân. Các tổn thương lớn nằm ở sâu có xu hướng loét phát triển ở gần các khớp và giới hạn vận động.

3.9. Nhiễm vi khuẩn dạng sợi chia nhánh

3.9.1. Bệnh Actinomyces

Bệnh Actinomyces là một nhiễm khuẩn xơ hoá mưng mủ, có đặc điểm là các áp xe và các đường xoang, tiến triển chậm, gây tổn thương ở má, lồng ngực và ổ bụng. Bệnh gây nên do một số vi khuẩn yếm khí và ưa ít oxy được gọi là Actinomyces. Các vi khuẩn này là những trực khuẩn Gram dương, sợi, chia nhánh, bình thường cư trú ở niêm mạc của người, đường tiêu hoá và âm đạo. Mặc dù các vi khuẩn Actinomyces ngày nay được nhận biết như là các vi khuẩn, trong một giai đoạn dài được coi là nấm vì hình thái sợi của chúng. Nhiều loài Actinomyces gây bệnh ở người, loại phổ biến nhất là Actinomyces israelii.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Actinomyces bình thường không độc, và vi khuẩn cư trú như những thực vật hoại sinh trong cơ thể không gây bệnh. Hai điều kiện bất thường phải xảy ra để Actinomyces gây bệnh. Thứ nhất, vi khuẩn phải được cấy vào các mô sâu hơn, vì nó không thể xâm nhập. Thứ hai, môi trường yếm khí là cần thiết để vi khuẩn tăng sinh. Chấn thương có thể gây hoại tử mô tạo môi trường yếm khí thuận lợi cho sự phát triển của Actinomyces và có thể cấy truyền vi khuẩn vào một mô bình thường vô trùng. Bệnh Actinomyces xảy ra ở bốn vị trí khác nhau:

- Bệnh Actinomyces cổ mặt là hậu quả của tổn thương má, nhổ răng hoặc sửa răng.
- Bệnh Actinomyces ngực gây nên do hít phải các mảnh vụn của răng ô nhiễm vi khuẩn.



- Bệnh Actinomyces bụng đến sau sự phá vỡ do chấn thương hay phẫu thuật của ruột, đặc biệt là ruột thừa.
- Bệnh Actinomyces khung chậu do sử dụng kéo dài dụng cụ tránh thai trong buồng tử cung.

Bệnh Actinomyces bắt đầu như một ổ vi khuẩn tăng sinh thu hút một xâm nhập viêm cấp. Các ổ áp xe nhỏ phát triển chậm, trở thành một loạt các áp xe nối thông với nhau bởi những đường xoang. Các đường đào qua các đường biên giới của các mô bình thường và vào các cơ quan phụ cận. Thông thường, các đường có thể xuyên qua mặt ngoài hoặc màng niêm mạc gây nên một xoang dẫn lưu. Vách của các áp xe và các đường thông bao gồm một mô hạt, thường dày, xơ hoá mạnh và viêm mạn tính. Trong các áp xe và các xoang là các mũ và có tụ tập nhiều vi khuẩn.

Các cụm vi khuẩn Actinomyces trong các tổn thương này có thể phát triển đạt tới kích thước nhiều milimet đường kính và có thể nhìn thấy bằng mắt thường. Chúng xuất hiện như những hạt màu vàng, cũng được biết là các hạt màu vàng xanh nhạt (hạt lưu huỳnh) vì chúng giống lưu huỳnh. Các màu vàng xanh nhạt này bao gồm các khối của các sợi chia nhánh hẹp, rối, vùi trong một chất cơ bản polysaccharid-protein (vật liệu Splendore-Hoeppli). Trên mô học, các hạt xuất hiện như các hạt kiểm tính tròn với vùng rìa ưa toan. Các sợi riêng lẻ của Actinomyces không thể được phát hiện với nhuộm hematoxylin và eosin nhưng dễ dàng nhìn thấy trên nhuộm Gram hoặc tẩm bạc.

Biểu hiện lâm sàng

Các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh Actinomyces thay đổi theo vị trí của nhiễm khuẩn. Bệnh Actinomyces có nguồn gốc từ ổ răng hoặc amidan có đặc điểm là sưng của má, mặt và cổ, lúc đầu không đau nhưng sau đó đau nhiều. Trong các nhiễm khuẩn phổi, các đường xoang có thể xuyên từ thùy này sang thùy khác, qua màng phổi và vào xương sườn và cột sống. Bệnh ổ bụng hoặc khung chậu có thể biểu hiện là một khối bành trướng, gợi ý một u lan tràn tại chỗ. Bệnh Actinomyces đáp ứng với việc điều trị kháng sinh kéo dài và penicillin có hiệu quả cao.

3.9.2. Bệnh nhiễm Nocardia

Bệnh nhiễm Nocardia là một nhiễm khuẩn sinh mủ của phổi thường lan tràn tới não và da, ở những người suy giảm miễn dịch. Nocardia là một vi khuẩn chia nhánh, dạng sợi, Gram dương, ái khí. Chúng là những vi khuẩn kháng acid yếu, một đặc điểm được sử dụng để phân biệt chúng với các Actinomyces tương tự về hình thái học.

Dịch tễ học

Các loài Nocardia được phân bố rộng rãi trong đất và bệnh ở người sinh ra do hít phải hoặc được cấy truyền các vi khuẩn có nguồn gốc từ đất. Nhiễm khuẩn không lây truyền từ người sang người. Nocardia asteroides là loài gây bệnh phổ biến nhất ở người. Bệnh do Nocardia gặp phổ biến nhất ở những người miễn dịch bị cản trở, đặc biệt miễn dịch do trung gian tế bào. Ghép cơ quan, điều trị kéo dài bằng corticosteroid, các u lympho, bệnh bạch cầu và các bệnh làm suy nhược khác tạo khuynh hướng mắc nhiễm khuẩn Nocardia.



Hai loại gây bệnh khác của *Nocardia*, được gọi là *N.brasiliensis* và *N.caviae* có thể gây nên bệnh vi sinh vật *Nocardia* của phổi giống bệnh gây nên do *N.asteroides*. Vì vậy, chúng thường gặp ở các nước kém phát triển như một nguyên nhân của các u nấm.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Đường hô hấp là cửa vào phổ biến nhất của *Nocardia*. Vi khuẩn kích thích một xâm nhập nhanh của bạch cầu đa nhân trung tính và bệnh bắt đầu như một phế viêm sinh mủ tiến triển chậm. Nếu người bị nhiễm khuẩn có phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào mạnh, nhiễm khuẩn có thể được loại trừ. Tuy nhiên, ở những người suy giảm miễn dịch, *Nocardia* gây ra các áp xe phổi, thường nhiều và hội tụ. Sự lan tràn trực tiếp tới màng phổi, khí quản và tim và di căn tới não và da qua tuần hoàn có tiên lượng nặng. Các áp xe do *Nocardia* chứa đầy các bạch cầu đa nhân trung tính, các mảnh vụn hoại tử và các vi khuẩn. Các vi khuẩn có thể được phát hiện bằng nhuộm tẩm bạc. Với nhuộm Gram, chúng xuất hiện như những trực khuẩn Gram dương, dạng sợi, đứng thành chuỗi. Bệnh do *Nocardia* không được điều trị thường gây tử vong. Sulfonamid và các kháng sinh liên quan trong nhiều tháng là liệu pháp thường có hiệu quả.

3.10. Nhiễm khuẩn xoắn khuẩn

Các xoắn khuẩn (spirochetes) là những vi khuẩn hình xoắn, mảnh, dài với vỏ bọc tế bào chuyên biệt cho phép chúng vận động bằng uốn cong và xoay. Các vi khuẩn mỏng này dưới khả năng phân giải của kính hiển vi quang học thông thường và những kỹ thuật đặc biệt như kính hiển vi nền đen hoặc nhuộm tẩm bạc là cần thiết để phát hiện chúng. Mặc dù các xoắn khuẩn có cấu trúc vách tế bào cơ bản của vi khuẩn Gram âm, chúng nhuộm kém với nhuộm Giemsa.

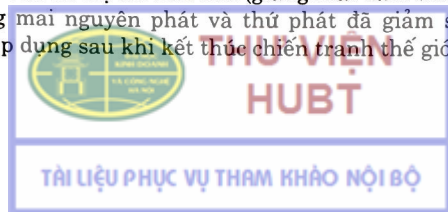
Ba chủng xoắn khuẩn gây bệnh ở người là *Treponema*, *Borrelia* và *Leptospira*. Các vi khuẩn có khả năng tốt tránh khỏi phản ứng viêm và miễn dịch của túc chủ và tất cả các bệnh gây nên do loại xoắn khuẩn này là mạn tính hoặc tái phát.

3.10.1. Giang mai

Giang mai là một nhiễm khuẩn hệ thống được truyền theo đường tình dục mạn tính, gây nên do *Treponema pallidum*. *T.pallidum* là một xoắn khuẩn dài, mỏng, không thể mọc trong môi trường nhân tạo. Bệnh lần đầu tiên được nhận biết ở châu Âu vào những năm 1490 và có liên quan đến việc trở về của Christopher Columbus và những thủy thủ của ông từ Tân thế giới. Việc đô thị hoá và việc di chuyển của số lượng dân lớn gây nên do chiến tranh góp phần vào việc lan tràn nhanh của bệnh. Đầu tiên, giang mai là một bệnh cấp tính gây nên các tổn thương da phá huỷ và tử vong sớm, nhưng nó đã trở thành nhẹ hơn với một diễn biến lâm sàng kéo dài hơn và không thấy rõ được.

Địch tế học

Giang mai là một bệnh toàn cầu và chỉ được truyền do tiếp xúc tình dục. Nhiễm khuẩn cũng được lan truyền từ mẹ tới thai nhi (giang mai bẩm sinh). Ở một số nước, tỷ lệ mới mắc của giang mai nguyên phát và thứ phát đã giảm sau khi việc điều trị bằng penicillin được áp dụng sau khi kết thúc chiến tranh thế giới lần thứ hai.



Bệnh sinh

T. pallidum rất yếu ớt và bị giết bởi xà phòng, thuốc, các thuốc sát trùng, làm khô và lạnh. Việc truyền từ người sang người đòi hỏi tiếp xúc trực tiếp giữa một nguồn giàu xoắn khuẩn (ví dụ một tổn thương hở và niêm mạc hoặc da đã bị trầy xước của các cơ quan sinh dục, trực tràng, miệng, ngón tay hoặc núm vú). Vi khuẩn nhân lên ở vị trí truyền cấy, đi qua các hạch bạch huyết vùng, đi vào tuần hoàn hệ thống rồi phát tán khắp cơ thể. Mặc dù *T. pallidum* gây nên một phản ứng viêm và bị bắt giữ bởi các thực bào, nó tồn tại và tăng sinh. Nhiễm khuẩn và viêm mạn tính gây phá hủy mô, đôi khi hàng thập kỷ. Diễn biến của giang mai được chia theo kinh điển thành ba giai đoạn.

Giang mai tiên phát

Tổn thương kinh điển của giang mai tiên phát là một mụn nhiễm (*săng*), một loét đặc trưng khu trú ở vị trí cấy truyền của *T. pallidum*, thường là dương vật, âm hộ, hậu môn hoặc miệng. Nó xuất hiện một tuần đến 3 tháng sau khi phơi nhiễm với thời gian ủ bệnh trung bình là 3 tuần. Mụn nhiễm có xu hướng đơn độc và có bờ gồ cao, cứng. Xoắn khuẩn có xu hướng tập trung trong thành các huyết quản và trong thượng bì xung quanh ổ loét. Các mụn nhiễm, cũng như các tổn thương của các giai đoạn khác của giang mai biểu hiện những “viêm mạch giang mai” đặc trưng, trong đó các tế bào nội mô tăng sinh và phồng to, và các thành huyết quản trở nên dày do các lympho bào và mô xơ.

Mụn nhiễm bị bào mòn nhanh chóng thành một loét đặc trưng. Các mụn nhiễm không đau và có thể diễn biến không gây chú ý ở một số vị trí, chẳng hạn như cổ tử cung, ống hậu môn và miệng. Mụn nhiễm kéo dài 3 đến 12 tuần và thường kèm theo bệnh hạch bẹn. Mụn nhiễm khỏi không để lại sẹo.

Giang mai thứ phát

Giang mai thứ phát phản ánh sự phát tán hệ thống và sự tăng sinh của *T. pallidum* và có đặc điểm là các tổn thương ở da, niêm mạc, hạch bạch huyết, màng não, dạ dày và gan. Tổn thương biểu hiện là một xâm nhập lympho bào quanh mạch máu và viêm nội mạc động mạch tắc.

Da: biểu hiện phổ biến nhất của giang mai thứ phát là ban đỏ và dát sần ở thân mình và các chi và thường bao gồm cả gan bàn tay và gan bàn chân. Ban xuất hiện 2 tuần đến 3 tháng sau khi... Một loạt các tổn thương da khác trong giang mai thứ phát bao gồm *condilom phẳng* (các mảng xuất tiết ở hậu môn, âm hộ, bìu có nhiều xoắn trùng), *ban giang mai nang lông* (các tổn thương sần nhỏ xung quanh các nang lông gây rụng lông) và *ban giang mai hình đồng xu* (các tổn thương giống đồng xu ở mặt và quanh hậu môn).

Các niêm mạc: các tổn thương trên các mặt niêm mạc của miệng và các cơ quan sinh dục, được gọi là các mảng nhầy, chứa đầy xoắn khuẩn và nhiễm khuẩn nặng.

Các hạch bạch huyết: những thay đổi đặc trưng trong các hạch bạch huyết bao gồm vỡ dày, quá sản nặng, tăng số lượng các tương bào và đại thực bào và viêm mạch. Nhiều xoắn trùng có trong các hạch bạch huyết của giang mai thứ phát.

Màng não: mặc dù màng não là vị trí tăng sinh phổ biến của xoắn trùng, tổn thương ở đây thường không có triệu chứng.

Giang mai ba

Sau các tổn thương của giang mai thứ phát giảm, một thời kỳ không triệu chứng kéo dài hàng năm hoặc hàng thập kỷ. Tuy nhiên, các xoắn trùng tiếp tục nhân lên và các tổn thương ở các vị trí sâu của giang mai ba phát triển dần dần ở một phần ba số bệnh nhân không được điều trị. Hoại tử thiếu máu ổ thứ phát sau viêm nội động mạch tắc là một cơ chế làm nền tảng cho nhiều quá trình kết hợp với giang mai ba. T.pallidum gây một xâm nhập viêm của tế bào đơn nhân bao gồm chủ yếu là các lympho bào. Các tế bào này xâm nhập các động mạch nhỏ và các tiểu động mạch, gây nên một tổn thương mạch tắc đặc (viêm nội động mạch tắc). Các động mạch nhỏ bị viêm, các tế bào nội mô phồng to. Chúng được vây quanh bởi các lớp đồng tâm của các nguyên bào xơ tăng sinh, nó tạo nên hình ảnh “vỏ hành” của các tổn thương mạch máu.

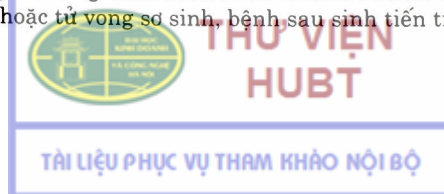
Viêm động mạch chủ do giang mai: tổn thương là hậu quả của một viêm nội động mạch tắc tiến triển chậm của mạch nuôi mạch thường dẫn đến hoại tử của áo giữa của động mạch chủ và hình thành một phình mạch của động mạch chủ. Phình mạch giang mai có hình túi và gây tổn thương động mạch chủ lên, một vị trí bất thường so với các phình mạch xơ vữa động mạch phổ biến hơn nhiều. Khi xem xét đại thể, nội mạc động mạch thô và lỗ rỗ (hình vỏ cây). Áo giữa của động mạch chủ bị thay thế dần bởi mô sẹo và sau đó động mạch chủ mất sức bền và sức đàn hồi. Động mạch chủ giãn dần, trở nên ngày càng mỏng hơn và dẫn đến vỡ, chảy máu nặng và chết đột ngột. Tổn thương và sẹo hoá của động mạch chủ lên cũng thường dẫn đến giãn của vòng động mạch, tách các lá van và chảy ngược của máu qua van động mạch chủ (hở động mạch chủ). Viêm mạch giang mai của động mạch vành có thể làm hẹp và các tắc động mạch này và gây nhồi máu cơ tim.

Giang mai thần kinh: nhiễm khuẩn tiến triển chậm gây tổn thương các màng não, vỏ não, tuỷ sống, các thần kinh sọ hoặc mắt. Giang mai ba gây tổn thương hệ thống thần kinh trung ương được xếp loại theo mô bị tổn thương chiếm ưu thế. Vì vậy có những chú giải với giang mai màng não mạch (màng não), ta bet (tuỷ sống) và liệt toàn thân (vỏ não).

Giang mai ba lạnh tính: sự xuất hiện của một gôm giang mai trong một cơ quan hay một mô là dấu hiệu của một giang mai giai đoạn ba lạnh tính. Gôm được tìm thấy một cách phổ biến ở da, xương và khớp, mặc dù các tổn thương có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào của cơ thể. Các tổn thương u hạt này bao gồm vùng trung tâm hoại tử đông, các đại thực bào dạng bán liên, đôi khi có các tế bào khổng lồ và mô xơ ngoại vi. Các gôm thường làm khu trú các tổn thương và không gây tác hại có ý nghĩa đối với bệnh nhân.

Giang mai bẩm sinh

Khi T.pallidum được truyền từ người mẹ bị nhiễm khuẩn tới thai nhi, vi khuẩn phát tán trong các mô của thai nhi, các mô này bị tổn thương do các vi khuẩn tăng sinh và phản ứng viêm kèm theo. Nhiễm khuẩn thai nhi gây thai lưu, bệnh của trẻ sơ sinh hoặc tử vong sơ sinh, bệnh sau sinh tiến triển.



Giải phẫu bệnh

Về mô bệnh học, tổn thương của giang mai bẩm sinh giống tổn thương của bệnh người lớn. Các mô bị tổn thương có xâm nhập viêm mạn tính, bao gồm các lympho bào và tương bào và viêm nội động mạch tắc. Thực ra, bất kỳ mô nào cũng có thể bị tổn thương, nhưng da, xương, răng, các khớp, gan và hệ thống thần kinh trung ương bị tổn thương một cách đặc trưng.

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của giang mai bẩm sinh luôn thay đổi và các trẻ em nhiễm khuẩn thường không có triệu chứng. Các dấu hiệu sớm của nhiễm khuẩn bao gồm viêm mũi (sổ mũi trẻ em do giang mai) và ban tróc vảy da. Nhiễm khuẩn của màng xương, xương, sụn và tuỷ răng gây nên biến dạng của xương và răng, bao gồm mũi yên ngựa, uốn cong trước của chân (xương chày hình lưỡi kiếm cong), răng của trên hình cái móc (răng Hutchinson). Tiến triển của giang mai bẩm sinh có thể dừng lại với việc điều trị bằng penicillin.

3.10.2. Bệnh xoắn khuẩn không hoa liễu

Ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới, có một nhóm các bệnh mạn tính không hoa liễu gây nên do xoắn khuẩn không thể phân biệt được với *T. pallium*. Giống như giang mai, nó là hậu quả của cấy ghép vi khuẩn vào các bề mặt da- niêm mạc. Bệnh cũng trải qua các giai đoạn lâm sàng và giải phẫu bệnh được xác định rõ rệt, bao gồm tổn thương tiên phát ở vị trí cấy truyền, phát ban thứ phát, một giai đoạn tiềm tàng và một giai đoạn muộn, thứ ba.

3.10.3. Ghẻ cóc

Ghẻ cóc gây nên do *T. pertenue* và xảy ra trong những quần thể dân cư nghèo ở các vùng nóng, ẩm của châu Phi nhiệt đới, Nam Mỹ, Đông Nam Á, ảnh hưởng tới nhiều cơ quan. Các trẻ em và thanh niên sống ở những vùng nhiệt đới nghèo có nguy cơ mắc bệnh. Truyền bệnh do tiếp xúc da với da và được tạo thuận lợi bởi những vết rách hoặc xước. Hai đến 5 tuần sau phơi nhiễm, “bệnh ghẻ cóc mẹ” đơn thuần xuất hiện ở vị trí cấy truyền, thường ở trên phần phơi nhiễm. Tổn thương bắt đầu như một mụn sần và trở thành một u nhú, giống quả “phúc bồn tử” từ 2 đến 5cm. Giai đoạn thứ phát hoặc phát tán bắt đầu với sự phát ban của mụn ghẻ cóc tương tự nhưng nhỏ hơn trên những phần khác của da. Về vi thể, ghẻ cóc mẹ và các tổn thương phát tán có quá sừng, dày lớp gai nhú và xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính của thượng bì. Thượng bì ở đỉnh các u nhú bị tiêu đi để tạo thành một loét nông và các tương bào xâm nhập trung bì cao. Các xoắn trùng có nhiều trong các nhú da.

U nhú đau ở gan bàn chân làm cho bệnh nhân đi bộ ở mặt bên của chân giống như một con cua, một bệnh được gọi là “ghẻ cóc cua”. Xoắn trùng được sinh ra từ máu tới xương, hạch bạch huyết và da. Chúng phát triển trong một giai đoạn tiềm tàng khoảng 5 năm hoặc lâu hơn. Tổn thương trong giai đoạn muộn hơn. Các tổn thương ở giai đoạn muộn bao gồm các gôm của da, nó phá huỷ mật và đường hô hấp trên. Viêm màng xương của xương chày gây tổn thương xương chày “hình lưỡi kiếm”. Một liều duy nhất của penicillin tác động kéo dài chữa khỏi bệnh ghẻ cóc.

3.10.4 Bệnh do *Treponema pallidum* (bejel)

Bệnh Bejel (cũng được biết như “giang mai thành dịch”), có đặc điểm là các gôm của da, đường hô hấp và xương. Có sự phân bố thành ổ ở châu Phi, Đông Á và Australia. Bệnh do *Treponema pallidum* Bejel được truyền theo các đường không hoa liễu, chẳng hạn như từ trẻ em bị nhiễm khuẩn qua vú của mẹ, từ miệng tới miệng hoặc các đồ dùng trong bếp tới miệng và gây nên do thú loài endemicum của *T.pallidum*. Ngoài vú đang cho con bú, các tổn thương nguyên phát hiếm gặp. Các tổn thương thứ phát trong miệng giống các tổn thương niêm mạc của giang mai và có thể lan tràn từ đường hô hấp trên tới thanh quản. Các tổn thương quanh hậu môn và xương đã gặp và gôm của vú cũng đã được báo cáo.

3.10.5. Pinta

Pinta (tiếng Tây Ban Nha nghĩa là vẽ) là một bệnh do *Treponema*, là một bệnh da nhiệt đới, có các điểm màu thay đổi trên da. Bệnh gây nên do *T.Carateum* và phổ biến ở các vùng nội địa, khô cằn, hẻo lánh và các thung lũng sông của các vùng nhiệt đới châu Mỹ. Tổn thương của ba giai đoạn của Pinta giới hạn ở da và có xu hướng hoà vào nhau. Truyền bệnh là sự cấy truyền từ da tới da, thường sau khi tiếp xúc chặt chẽ với một người bị nhiễm khuẩn.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

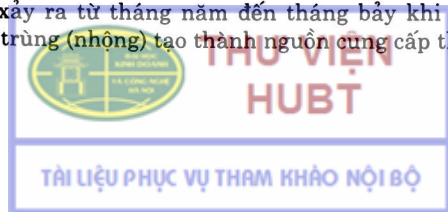
Mười ngày sau khi cấy truyền, một mụn sần nhỏ xuất hiện, thường ở chân. Tổn thương mở rộng và trong một đến ba tháng có thể gây tổn thương ở một mảng da tới 10cm. Mụn sần phẳng đi và biểu hiện các đường viền không đều và một bề mặt tróc vảy và nhiễm sắc tố. Tổn thương ban đầu biểu hiện một màu xanh xám ở những người da sẫm màu, nhưng sau nhiều năm, nó để lại một vùng mất sắc tố. Trong bệnh pinta thứ phát (5 đến 18 tháng sau), những vết màu hồng nhạt lan toàn thân, xuất hiện trên các bề mặt tiếp xúc. Muộn hơn, những tổn thương này trở nên mất sắc tố và dày sừng. Các *Treponema* có nhiều trong các tổn thương tiên phát và thứ phát nhưng không có trong các tổn thương muộn. Các tổn thương muộn có đặc điểm là dày lớp gai và dày sừng, nút nang lông, kéo dài các mào lưới, các vi áp xe trong thượng bì và không có sắc tố trong lớp đáy. Xâm nhập viêm giảm đi trong giai đoạn ba. Một liều duy nhất của penicillin tác động kéo dài chữa khỏi bệnh.

3.10.6. Bệnh Lyme

Bệnh Lyme là một nhiễm khuẩn hệ thống mạn tính, bắt đầu với một tổn thương da đặc trưng và muộn hơn biểu hiện như những rối loạn tim, thần kinh hoặc khớp. Tác nhân gây bệnh là *Borrelia burgdorferi*, một loại xoắn khuẩn ưa ít oxy, lớn.

Dịch tễ học

Bệnh Lyme lần đầu tiên được mô tả ở những bệnh nhân từ Lyme, bang Connecticut, nhưng sau đó gặp ở nhiều vùng khác. *B.burgdorferi* được truyền từ nguồn dự trữ động vật sang người do ve *Ixodes* nhỏ. Côn trùng này được tìm thấy ở các vùng rừng nhiều cây, ở đây, nó sống ký sinh ở chuột và hươu nai. Sự truyền sang người thường xảy ra từ tháng năm đến tháng bảy khi các thể không thuận thực của một số côn trùng (nhộng) tạo thành nguồn cung cấp thức ăn của ve.



Bệnh Lyme đã trở thành một bệnh do ve truyền phổ biến nhất ở Mỹ, gây nên khoảng 15.000 đến 20.000 trường hợp hàng năm. Bệnh tập trung chủ yếu trong ba vùng, dọc theo bờ biển đông từ Maryland đến Massachusetts, ở vùng Trung đông ở Minnesota và Wisconsin và ở vùng đông ở California và Oregon. Bệnh cũng gặp ở châu Âu, Úc, các nước của Liên bang Xô Viết cũ, Nhật Bản và Trung Quốc.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

B. burgdorferi nhân lên tại chỗ ở vị trí cắn truyền, lan tràn tới các hạch bạch huyết vùng và phát tán khắp cơ thể theo dòng máu. Giống như các bệnh xoắn trùng khác, bệnh Lyme là bệnh mạn tính xảy ra theo các giai đoạn, với các đợt thuyên giảm bệnh và bệnh trầm trọng thêm. Những nghiên cứu về da và màng khớp vừa chứng minh rằng *B. burgdorferi* kích thích một xâm nhập viêm mạn tính, bao gồm các lympho bào và tương bào. Ở những bệnh nhân chết vì bệnh, vi khuẩn được tìm thấy khi khám nghiệm tử thi ở hầu như tất cả các cơ quan bị bệnh, bao gồm da, cơ tim, gan, hệ thống thần kinh trung ương và hệ thống cơ xương.

Bệnh Lyme là một bệnh kéo dài trong đó ba giai đoạn lâm sàng:

Giai đoạn I: một hình ảnh đặc trưng của bệnh Lyme giai đoạn đầu tiên là tổn thương da đặc trưng, ban đỏ mạn tính di chuyển, nó xuất hiện ở vị trí ve đốt. Bệnh bắt đầu sau 3 đến 35 ngày sau ve đốt như một vết dát hoặc sần đỏ. Nó phát triển thành một mảng đỏ 3 đến 7cm đường kính. Tổn thương thường đỏ thẫm ở ngoại vi và nhạt màu ở trung tâm tạo nên hình vành khăn của tổn thương. Ban đỏ mạn tính di chuyển được kèm theo bởi sốt, mệt mỏi, đau đầu, đau khớp và bệnh hạch vùng. Tổn thương da hình vành khăn thứ phát, phát sinh ở khoảng một nửa số trường hợp và trong một số trường hợp tồn tại trong những giai đoạn dài. Trong giai đoạn này, các bệnh nhân biểu hiện tình trạng khó chịu thường xuyên, mệt mỏi, đau đầu và sốt. Những biểu hiện gián đoạn có thể bao gồm kích thích màng não, đau cơ di chuyển, ho, bệnh hạch toàn thân và sưng tinh hoàn.

Giai đoạn II: giai đoạn hai bắt đầu sau nhiều tuần đến nhiều tháng sau khi xuất hiện tổn thương da, có đặc điểm là sự trầm trọng lên của đau cơ xương di chuyển và sự phát triển những bất thường của tim và thần kinh. Ở 10% những người nhiễm khuẩn, những bất thường về dẫn truyền, đặc biệt là bloc nhĩ thất, là hậu quả của viêm cơ tim. Những bất thường thần kinh, phổ biến nhất là viêm màng não và liệt thần kinh mặt, xảy ra ở 15% các bệnh nhân.

Giai đoạn III: giai đoạn ba của bệnh Lyme bắt đầu hàng tháng đến hàng năm sau khi ve đốt và được biểu hiện bởi những bất thường của khớp, da và thần kinh. Những bất thường về khớp phát sinh trên một nửa những người nhiễm khuẩn và bao gồm viêm khớp nặng của các khớp lớn, đặc biệt là khớp gối. Những thay đổi mô bệnh học trong các khớp bị tổn thương thực sự không thể phân biệt được với những thay đổi trong viêm khớp dạng thấp với phì đại của lỏng nhùng và xâm nhập của tế bào đơn nhân rõ rệt ở vùng dưới màng hoạt dịch.

Ngày nay, người ta đã biết rằng những biểu hiện thần kinh có thể bắt đầu nhiều tháng đến nhiều năm sau khởi phát của bệnh. Những biểu hiện này thay đổi từ dị cảm đau nhói dây thần kinh không có những tổn thương thần kinh chứng minh được tới viêm não tủy tiến triển chậm, viêm tủy ngang, hội chứng não thực

tổn và sự sa sút trí tuệ. Có biểu hiện da chậm rõ rệt của bệnh Lyme, viêm da đầu chi mạn tính, teo xảy ra nhiều năm sau ban đỏ mạn tính di chuyển và biểu hiện như teo và xơ cứng màng của da.

Chẩn đoán bệnh Lyme dựa trên việc nuôi cấy *B.burgdorferi* từ những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn, nhưng tỷ lệ đạt được thấp. Vì vậy, việc xác định các chuẩn độ (ban đầu là IgM và muộn hơn là IgG) còn là phương pháp thực tiễn nhất để xác định chẩn đoán. Điều trị bằng tetracyclin hoặc erythromycin có hiệu quả trong việc loại trừ bệnh Lyme sớm. Ở những giai đoạn muộn hơn và khi có các biểu hiện ngoài da lan rộng, những liều cao của penicillin G đường tĩnh mạch và những kết hợp của các chế độ kháng sinh khác là cần thiết.

3.10.7. Bệnh do *Leptospira*

Bệnh do *Leptospira* là một nhiễm khuẩn xoắn khuẩn giống *Leptospira*, phần lớn (90% số bệnh nhân) là bệnh sốt, tự giới hạn, nhẹ. Ở những người có nhiễm khuẩn nặng hơn, suy gan thận có thể gây tử vong.

Dịch tễ học

Bệnh *Leptospira* là bệnh do động vật truyền sang người phân bố toàn cầu. Xoắn khuẩn *Leptospira* xâm nhập qua da hoặc niêm mạc bị trầy xước sau tiếp xúc với chuột bị nhiễm khuẩn hoặc nước bị ô nhiễm. Vì những môi trường nóng ẩm tạo thuận lợi cho sự sống sót của xoắn khuẩn, tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở những vùng nhiệt đới.

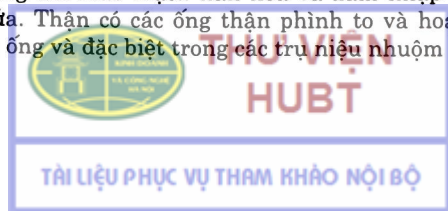
Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng của bệnh *Leptospira* bắt đầu 4 ngày đến 3 tuần sau khi phơi nhiễm với *L.interrogans*. Trong nhiều trường hợp, bệnh khởi trong một tuần không để lại di chứng. Trong những trường hợp nặng hơn, bệnh do *Leptospira* là bệnh hai giai đoạn:

- Giai đoạn *Leptospira* huyết có đặc điểm là sự có mặt của *Leptospira* trong máu và dịch não tủy. Có sự khởi phát đột ngột của sốt, rét run, đau đầu và đau cơ. Sau một đến hai tuần, các triệu chứng dịu đi vì *Leptospira* biến mất khỏi máu và các dịch của cơ thể.

- Giai đoạn miễn dịch: bắt đầu sau 3 ngày kết thúc giai đoạn *Leptospira* huyết, được kèm theo bằng việc sản xuất ra các kháng thể IgM. Các triệu chứng sớm hơn tái phát và các dấu hiệu kích thích màng não trở nên rõ ràng. Ở thời điểm này, dịch não tủy có tăng nhiều loại tế bào. Trong những trường hợp nặng, vàng da xuất hiện và có thể theo sau bởi suy gan thận và xuất hiện xuất huyết lan rộng và sốc. Thể nặng này của bệnh *Leptospira* theo lịch sử được gọi là bệnh Weil.

Bệnh Weil không được điều trị có tỷ lệ tử vong từ 5 đến 30%. Khi khám nghiệm tử thi, các mô trong bệnh Weil nhuộm màu mật và xuất huyết được quan sát thấy trong nhiều cơ quan. Trên vi thể, tổn thương chính là một viêm mạch lan tỏa với tổn thương mao mạch. Gan có sự phân tách của các bè tế bào gan, thực bào hồng cầu của các tế bào Kupffer, hoại tử tối thiểu của các tế bào gan và bạch cầu đa nhân trung tính trong các mao mạch nan hoa và xâm nhập tế bào viêm hỗn hợp trong các khoảng cửa. Thận có các ống thận phình to và hoại tử. Xoắn khuẩn có nhiều trong các lòng ống và đặc biệt trong các trụ niệu nhuộm màu mật.



3.10.8. Sốt tái phát

Sốt tái phát là một bệnh nhiễm khuẩn huyết, sốt cấp tính gây nên do xoắn trùng chủng *Borrelia*. Có hai typ chính của sốt tái phát

- Sốt tái phát dịch gây nên do *B.recurrentis* và được truyền do rận bị nhiễm khuẩn đốt. Người là nguồn dự trữ duy nhất.

- Sốt tái phát dịch địa phương gây nên do một số loài *Borrelia* và được truyền từ các loài gặm nhấm sang các động vật khác do ve bị nhiễm khuẩn đốt.

Dịch tễ học và bệnh sinh

Rận của cơ thể người, *Pediculus humanus* trở nên bị nhiễm khuẩn *B.recurrentis* khi nó sống ký sinh trên một người bị nhiễm khuẩn. Xoắn khuẩn đi qua thành ruột của rận vào hệ huyết- bạch huyết, ở đây chúng nhân lên. Chúng tồn tại ở đây trừ khi rận bị đè nát khi chúng đang đốt. Nếu điều đó xảy ra, *borrelia* thoát ra và xâm nhập vào vị trí đốt hoặc thậm chí qua da nguyên vẹn. Chiến tranh, các trại tập trung thợ di cư đông đúc và quần áo nặng trong thời tiết mùa đông tạo thuận lợi cho sự vận động của rận và lan tràn của sốt tái phát. Hơn nữa, rận không ưa nhiệt độ cao hơn của những người bệnh bị sốt nhẹ và tìm các túc chủ mới, một yếu tố khác của sự lan tràn nhanh của sốt tái phát trong vụ dịch. Sốt tái phát sinh ra do rận hiện nay gặp ở một số nước châu Phi, đặc biệt ở Ethiopia và Sudan và cũng gặp ở vùng Andes Nam Mỹ.

Trong sốt tái phát do ve truyền, dịch địa phương, ve bị nhiễm khuẩn khi đốt chuột và các túc chủ khác. *Borrelia* phát triển trong phần tim của khoang cơ thể của ve và xâm nhập các mô khác, bao gồm các tuyến nước bọt. Người bị nhiễm khuẩn qua nước bọt của ve. Ve có đời sống dài hơn nhiều so với rận và có mang xoắn khuẩn 12 đến 15 năm không có thức ăn là máu. Sốt tái phát do ve đốt xảy ra một cách đơn phát trên toàn cầu.

Giải phẫu bệnh

Trong những nhiễm khuẩn gây tử vong, lách to ra và chứa các áp xe nhỏ hình hạt kê. Các xoắn khuẩn tạo thành các đám xung quanh các trung tâm hoại tử. Các lympho bào và các bạch cầu đa nhân trung tính xâm nhập các vùng trung tâm và gian tiểu thụ của gan, ở đây xoắn khuẩn nằm tự do trong các mao mạch nan hoa. Chảy máu ổ gặp ở nhiều cơ quan.

Biểu hiện lâm sàng

Sau khi bị đốt bởi loài động vật có chân đốt, sốt, đau đầu, đau cơ, đau khớp và ngủ lịm xuất hiện sau 1 đến 2 tuần. Gan và lách to ra và các chấm xuất huyết trên da, chảy máu kết mạc và nhạy cảm đau bụng. Sau 3 đến 9 ngày sau khởi phát của các triệu chứng, sốt kết thúc một cách đột ngột và chỉ bắt đầu 7 đến 10 ngày sau. Trong thời kỳ không sốt, các xoắn khuẩn biến mất khỏi máu và thay đổi vỏ kháng nguyên của chúng. Với mỗi đợt tái phát, các triệu chứng nhẹ hơn và thời gian bị bệnh ngắn hơn. Trong những trường hợp nặng, thời kỳ ban đầu có thể có đặc điểm là ban da, viêm màng não, viêm cơ tim, suy gan và hôn mê. Tetracyclin là biện pháp điều trị có hiệu quả với cả hai typ của sốt tái phát.



3.10.9. Nhiễm khuẩn thoi xoắn khuẩn

Loét sâu rộng nhiệt đới (lan tràn nhanh và loét da) cũng được biết là chân nhiệt đới là một tổn thương hoại tử, đau da và các mô dưới da nhiều của chân gặp ở những người sống trong khí hậu nhiệt đới. Mặc dù hệ vi khuẩn trong các vết loét thường hỗn hợp, những nghiên cứu vi khuẩn học chỉ rõ *Bacillus fusiformis* và *Treponema vincentii* là nguyên nhân. Suy dinh dưỡng có thể tạo khuynh hướng để bệnh nhân bị nhiễm khuẩn.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Tổn thương thường bắt đầu trên da ở điểm chấn thương và phát triển nhanh chóng. Bề mặt bong ra để tạo thành một vết loét với các bờ gồ gề cao và một hố sâu hình chén chứa chất xuất tiết màu xám bốc mùi hôi. Loét có thể sâu đến xương và các dây chằng nằm dưới bộc lộ ra. Rìa loét trở nên xơ hoá, nhưng khỏi hoàn toàn có thể chậm sau nhiều năm. Cùng với nhiễm khuẩn thứ phát, viêm xương tuỷ xương của xương chày và ung thư biểu mô vảy có thể có hiệu quả, nhưng phẫu thuật tạo hình cấu trúc lại thường cần thiết để lấp kín vùng mất mô.

3.10.10. Bệnh cam tẩu mã

Bệnh cam tẩu mã (viêm miệng hoại thư) là một hoại tử tiến triển nhanh của các mô mềm, xương của miệng và mặt và ít phổ biến hơn ở các vị trí khác như lồng ngực, chân và cơ quan sinh dục. Nó ảnh hưởng tới các trẻ em suy dinh dưỡng ở các vùng nhiệt đới, nhiều trẻ em trong số các trẻ em bị bệnh này lại bị suy yếu bởi các nhiễm khuẩn mới (ví dụ sởi, sốt rét, leishmania). Nhiều vi khuẩn có thể được phát hiện từ những tổn thương này, nhưng *Treponema vincentii*, *Bacillus fusiformis*, *Bacteroides* spp và *Corynebacterium* spp có xu hướng chiếm ưu thế.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Loét phá huỷ và biến dạng và thường một bên ở má đối diện với răng hàm hoặc răng hàm nhỏ (răng cối nhỏ). Từ tổn thương sớm này, một vùng khuyết mùi hôi lớn phát triển nhanh. Các tổn thương đau nhiều và những tổn thương muộn gây hoại tử của da, cơ và mô mỡ, với sự bộc lộ xương nằm dưới. Khi không điều trị, các bệnh nhân thường chết. Kháng sinh có lợi nhưng phẫu thuật tạo hình cần thiết để sửa chữa biến dạng.

3.11. Nhiễm khuẩn chlamydia

Chlamydia là những ký sinh trong tế bào bắt buộc, nhỏ hơn hầu hết các vi khuẩn khác. Chúng không có enzym để sinh ATP và phải ký sinh vào bộ máy chuyển hoá của tế bào túc chủ để sinh sản. Chu kỳ sống của Chlamydia gồm hai thể hình thái khác nhau. Thể cơ bản là thể không hoạt động chuyển hoá, nhỏ hơn, sống sót ngoài tế bào. Nó gắn vào tế bào túc chủ thích hợp và được vùi vào trong tế bào, tạo thành một hốc nhỏ. Sau đó, nó chuyển dạng thành một thể hoạt động chuyển hoá lớn hơn, thể lưới, nó sử dụng chuyển hoá của túc chủ để cung cấp năng lượng cho sự nhân lên của Chlamydia. Thể lưới phân chia lặp lại nhiều lần, tạo thành các thể cơ bản thể hệ con và phá huỷ tế bào túc chủ. Các mảnh hoại tử kích thích các phản ứng viêm và miễn dịch làm hư hại tiếp mô nhiễm khuẩn. Các nhiễm Chlamydia phân bố rộng rãi trong các loài chim và động vật có vú, có nhiều tới 20% người bị nhiễm khuẩn. Các loài Chlamydia (*C.trachomatis*, *C.psittaci* và *C.pneumoniae*) gây nhiễm khuẩn ở người.



3.11.1. *Nhiễm Chlamydia trachomatis*

Các loài *C.trachomatis* gồm nhiều chủng, gây ba typ bệnh khác nhau:

3.11.1.1. *Bệnh u hạt lympho hoa liễu*

Bệnh u hạt lympho hoa liễu là bệnh truyền theo đường tình dục bắt đầu như một loét sinh dục, tiến triển thành một viêm hạch hoạt tử tại chỗ và có thể gây ra sẹo tại chỗ. Bệnh gây nên do *C.trachomatis* serovars L1 tới L3.

Dịch tễ học

U lympho hạt hoa liễu không phổ biến ở các nước đã phát triển, nhưng thành bệnh dịch địa phương ở các nước nhiệt đới và bán nhiệt đới. Nó chiếm khoảng 5% các bệnh được truyền theo đường tình dục ở Châu Phi, Ấn Độ, những vùng của Đông Nam Á, Nam Mỹ và vùng biển Caribbe. Ở Bắc Mỹ và châu Âu, bệnh u hạt lympho hoa liễu hiện nay trước hết là một bệnh của những người nam giới loạn dâm đồng tính.

Giải phẫu bệnh

Vì khuẩn được đưa vào qua một vết rách trên da. Sau một giai đoạn ủ bệnh từ 4 đến 21 ngày, một vết loét xuất hiện, thường ở dương vật, âm đạo hoặc cổ tử cung, mặc dù môi, lưỡi, ngón tay cũng có thể là những vị trí tiên phát. Vi khuẩn được vận chuyển tới các hạch bạch huyết vùng, ở đây, một viêm hạch hoạt tử bộc phát 1 đến 3 tuần sau tổn thương đầu tiên. Các áp xe phát triển trong các hạch bị xâm nhập, thường lan tràn tới các hạch kế cận. Sau vài tuần tiếp theo, các hạch trở nên căng, thay đổi không đều và thường loét và chảy mủ. Quá trình viêm nặng có thể gây hậu quả sẹo hoá nặng, nó có thể gây tắc bạch mạch mạn tính, hoại tử thiếu máu các cấu trúc nằm trên, co kéo và dính. Quá trình hoại tử làm các hạch to và kết dính lại với nhau, chứa nhiều áp xe kết hợp làm một, chúng thường phát triển thành một hình sao. Các áp xe có hình ảnh u hạt, có chứa các bạch cầu đa nhân trung tính và các mảnh hoại tử ở trung tâm, vây quanh bởi các tế bào bán liên xếp hình đậu, các đại thực bào và đôi khi các tế bào khổng lồ. Các áp xe được vây quanh bởi một niêm lympho bào, tương bào và mô xơ. Cấu trúc thường bị xoá do xơ hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Các bệnh nhân với bệnh u hạt lympho hoa liễu biểu hiện hạch to. Hầu hết các nhiễm khuẩn khỏi hoàn toàn, ngay cả không điều trị kháng sinh. Tuy nhiên, loét tiến triển của dương vật, niệu đạo và bìu, với lỗ rò và chít hẹp niệu đạo phát sinh ở 5% nam giới. Những phụ nữ và đàn ông loạn dâm đồng tính thường biểu hiện viêm trực tràng chảy máu và những biến chứng muộn hơn, chẳng hạn như chít hẹp trực tràng, rò trực tràng âm đạo và phù voi sinh dục xảy ra ở phụ nữ.

3.11.1.2. *Bệnh mắt hột*

Bệnh mắt hột là một nhiễm khuẩn mạn tính của kết mạc gây sẹo hoá nặng dần của kết mạc và giác mạc và là nguyên nhân chính của mù ở nhiều nước đang phát triển. *Chlamydia trachomatis* serovars A, B, Ba và C gây bệnh.

Dịch tễ học

Bệnh mắt hột là bệnh toàn cầu, kết hợp với nghèo, gặp nhiều nhất ở những vùng khô và đầy cát. Chỉ có người bị nhiễm khuẩn tự nhiên và vệ sinh cá nhân kém và việc cải thiện điều kiện vệ sinh công cộng không đầy đủ là những yếu tố nguy cơ phổ biến. Bệnh mắt hột còn là vấn đề nghiêm trọng ở các vùng của châu Phi, Ấn Độ và Trung đông. Nhiễm khuẩn lan tràn chủ yếu do tiếp xúc trực tiếp, nhưng cũng có thể được truyền do đồ vật truyền bệnh, nước bị ô nhiễm và có thể do ruồi. Nhiễm khuẩn không có biểu hiện lâm sàng là nguồn dự trữ quan trọng. Trong những vùng bệnh dịch địa phương, nhiễm khuẩn bắt đầu sớm ở trẻ em, trở thành mạn tính và thường tiến triển đến mù.

Giải phẫu bệnh

Khi *C.trachomatis* được cấy truyền vào mắt, nó sinh sản trong biểu mô kết mạc, vì vậy kích thích một xâm nhập viêm cấp tính và mạn tính hỗn hợp. Xét nghiệm mô học các tổn thương sớm cho thấy một viêm mạn tính, tụ tập của lympho bào, thoái hoá ổ của kết mạc và các thể vùi chlamydia trong biểu mô kết mạc. Khi bệnh mắt hột tiến triển, các đám tụ tập lympho lớn hơn và kết mạc bị sẹo và phì đại từng ổ. Giác mạc bị xâm nhập bởi các huyết quản và các nguyên bào xơ giống một màng máu và thường bị đục.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh mắt hột giai đoạn sớm có đặc điểm là một khởi phát đột ngột của viêm mi mắt và kết mạc, nó dẫn đến viêm kết mạc mủ, chảy nước mắt, sợ ánh sáng. Các đám tụ tập lympho bào có thể được nhìn thấy như những hạt màu vàng nhỏ ở kết mạc mí mắt sau 3 đến 4 tuần nhiễm khuẩn. Sau nhiều tháng hoặc nhiều năm, những biến dạng của mi mắt cản trở chức năng của mắt bình thường và nhiễm khuẩn vi khuẩn thứ phát và loét giác mạc là phổ biến. Mù là điểm kết thúc phổ biến.

3.11.1.3. Bệnh virus vẹt (bệnh virus do chim)

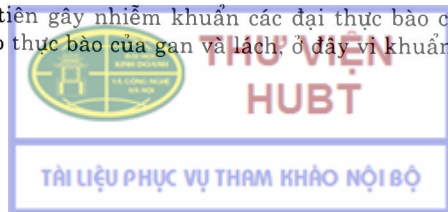
Bệnh virus vẹt là một phế viêm tự giới hạn được truyền từ chim sang người. Tác nhân gây bệnh chlamydia psittaci được lan tràn từ chim bị nhiễm khuẩn và được biết với cả hai tên bệnh virus vẹt (kết hợp với vẹt) hoặc bệnh virus do chim (kết hợp với chim nói chung).

Dịch tễ học

C.psittaci có trong máu, các mô, các chất bài tiết và lông của chim bị nhiễm khuẩn. Người bị mắc bệnh do hít phải các chất bài tiết bị nhiễm khuẩn hoặc bụi từ các lông chim. Mặc dù nhiễm khuẩn là bệnh dịch địa phương trong các loài chim nhiệt đới, *C.psittaci* có thể gây nhiễm khuẩn hầu như bất kỳ loài nào. Bệnh ở người là hậu quả của việc phơi nhiễm với các loài chim khác nhau, bao gồm vẹt, vẹt đuôi dài, chim bạch yến, chim bồ câu, mòng biển, vịt, gà và gà tây. Sử dụng thức ăn cho chim có chứa tetracyclin và cách ly chim nhiệt đới được nhập khẩu giới hạn sự lan tràn của bệnh.

Giải phẫu bệnh

C.psittaci đầu tiên gây nhiễm khuẩn các đại thực bào của phổi, nó mang vi khuẩn đến các tế bào thực bào của gan và lách, ở đây vi khuẩn nhân lên. Sau đó vi



khuẩn được phân bố trong dòng máu, gây nên nhiễm khuẩn hệ thống, đặc biệt tổn thương lan toả của phổi. *C.pittaci* nhân lên trong các tế bào phủ phế nang, sự phá huỷ các tế bào này kích thích một phản ứng viêm.

Phế viêm chủ yếu là viêm kẽ và xâm nhập viêm trong các vách phế nang bao gồm chủ yếu là các lympho bào. Các phế bào typ II quá sản và có thể có các thể vùi của chlamydia đặc trưng trong bào tương. Trong bệnh phổi nặng, xuất huyết và tơ huyết lấp đầy các phế nang và bội nhiễm vi khuẩn có thể gây nhiều áp xe. Sự phát tán của nhiễm khuẩn có đặc trưng là các ổ hoại tử trong gan và lách và xâm nhập tế bào đơn nhân lan toả trong tim, thận và não.

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của bệnh thay đổi lớn, thường có ho khan dai dẳng, kèm theo là các triệu chứng thể tạng của sốt cao, đau đầu, tình trạng khó chịu, đau cơ và đau khớp. Nếu không được điều trị, sốt kéo dài 2 đến 3 tuần và sau đó giảm đi vì bệnh phổi thuyên giảm. Tỷ lệ tử vong trong thời kỳ trước kháng sinh vượt quá 20%, nhưng với việc điều trị bằng tetracyclin, bệnh hiếm khi gây tử vong.

3.11.2. Nhiễm *chlamydia pneumoniae*

Chlamydia pneumoniae là một tác nhân gây bệnh chlamydia gây các nhiễm khuẩn đường hô hấp, thường nhẹ, tự giới hạn, cấp tính. *C.pneumoniae* được truyền từ người sang người và nhiễm khuẩn xuất hiện khá phổ biến. Ở thế giới đã phát triển, một nửa tổng số người lớn có bằng chứng phơi nhiễm với vi khuẩn này trong quá khứ nhưng chỉ 10% các nhiễm khuẩn gây hậu quả viêm phổi rõ rệt trên lâm sàng. Những người có triệu chứng biểu hiện sốt, đau họng và ho. Phế viêm nặng chỉ xảy ra ở những người có sẵn bệnh phổi là nền móng. Trong hầu hết các trường hợp, bệnh không được điều trị tự khỏi trong 2 đến 4 tuần.

3.12. Nhiễm cầu trực khuẩn Gram âm

3.12.1. Nhiễm khuẩn *Rickettsia*

Rickettsia là vi khuẩn cầu trực khuẩn Gram âm nhỏ là tác nhân gây bệnh nội tế bào bắt buộc và không thể nhân lên ngoài túc chủ. *Rickettsia* có thể tổng hợp ATP của riêng chúng và ATP từ túc chủ qua ATP/ADP translo-case. Các vi khuẩn gây nhập nội tế bào bởi các tế bào đích và nhân lên trong bào tương của tế bào túc chủ. Chúng có cấu trúc vách tế bào của các vi khuẩn Gram âm, nhưng không giống như *Chlamydia* nhân lên bằng sự phân đôi nhị phân. Mặc dù là Gram âm về mặt cấu trúc, *Rickettsia* không nhuộm tốt với nhuộm Gram và được phát hiện một cách tốt nhất bằng phương pháp Gimenez hoặc với acridine orange.

Người là túc chủ ngẫu nhiên của nhiều loài *Rickettsia*. Vi khuẩn này sống trong các động vật và côn trùng và không cần người để tồn tại. Nhiễm khuẩn *Rickettsia* ở người là do côn trùng đốt. Nhiều loài *Rickettsia* gây các bệnh ở người khác nhau, nhưng các nhiễm khuẩn *Rickettsia* có nhiều đặc điểm chung. Tế bào đích của người với tất cả các *Rickettsia* là tế bào nội mô của các mao mạch và các huyết quản nhỏ khác. Các vi khuẩn sinh sản trong các tế bào này và gây ra viêm mạch hoại tử. Theo truyền thống, nhiễm khuẩn *Rickettsia* được chia thành “nhóm sốt điểm” và “nhóm thương hàn”

3.12.1.1. Nhóm sốt điểm núi Rocky

Sốt điểm núi Rocky là một viêm mạch hệ thống, cấp tính, có khuynh hướng gây tử vong, thường biểu hiện là đau đầu, sốt và ban. Vi khuẩn gây bệnh, *Rickettsia rickettsi* được truyền tới người do ve đốt.

Dịch tễ học

Sốt điểm núi Rocky mắc phải do ve nhiễm khuẩn đốt. Chúng là vật chủ trung gian của *R.rickettsi*. Vi khuẩn đi qua từ ve mẹ đến các thế hệ con cháu mà không giết chết chúng, vì vậy duy trì được nguồn dự trữ tự nhiên với nhiễm khuẩn ở người. Sốt điểm núi Rocky xảy ra ở các vùng khác nhau khắp Bắc, Trung và Nam Mỹ. Ở Mỹ, hầu hết các trường hợp xảy ra ở các cụm lớn của các bang trải dài từ bờ biển đông (Georgia tới New York) tiến sang phía tây tới Texas, Oklahoma và Kansas. Các trường hợp ở vùng núi Rocky không phổ biến. Tên của bệnh là sự nhầm lẫn, có nguồn gốc từ sự phát hiện ra bệnh ở Idaho hơn là vùng có tỷ lệ bệnh lớn nhất.

Bệnh sinh

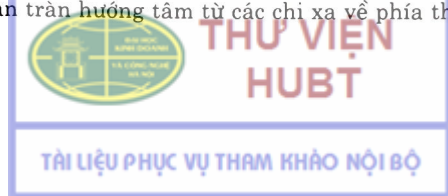
R.rickettsi trong tuyến nước bọt của ve được vào da khi ve đốt. Vi khuẩn lan tràn qua bạch mạch và các huyết quản nhỏ tới tuần hoàn hệ thống và tuần hoàn phổi. Ở đây, chúng bám vào các tế bào nội mô huyết quản, được vùi vào trong bào tương và sinh sản ở trong bào tương. Sau đó, chúng rơi vào hệ thống huyết quản và bạch mạch. Nhiễm khuẩn sau đó và sự phá hủy các tế bào nội mô huyết quản gây viêm mạch hệ thống. Ban được gây nên do tổn thương viêm với các huyết quản của da là biểu hiện có thể nhìn thấy rõ nhất của hiện tượng tổn thương huyết quản toàn diện. Trong khi các *Rickettsia* khác chỉ gây nhiễm khuẩn các tế bào nội mô của các mao mạch, *R.rickettsi* lan tràn tới cơ trơn và nội mô của các huyết quản lớn hơn. Tổn thương lan rộng của thành các huyết quản gây mất tính nguyên vẹn của mạch, xuất tiết dịch và đông máu nội mạch rải rác. Mất dịch cũng có thể nặng dẫn đến sốc. Tổn thương các mao mạch phổi cũng có thể gây phù phổi và tổn thương phế nang cấp tính.

Giải phẫu bệnh

Các tổn thương mạch máu của sốt điểm núi Rocky được tìm thấy khắp cơ thể, ở các mao mạch, tiểu tĩnh mạch, tiểu động mạch và đôi khi các huyết quản lớn hơn. Hoại tử và quá sản phản ứng của nội mô huyết quản thường kết hợp với huyết khối của các mạch máu đường kính nhỏ hơn. Các thành huyết quản bị xâm nhập viêm, lúc đầu với các bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào, muộn hơn với lympho bào và tương bào. Nhồi máu vi thể và xuất huyết vào các mô xung quanh là phổ biến. Hướng của các vi khuẩn trong tế bào thành những dãy song song và dưới hình thái nối đuôi nhau tạo cho chúng hình ảnh của “những con tàu nhỏ buông neo chống gió”.

Biểu hiện lâm sàng

Sốt điểm núi Rocky biểu hiện là sốt, đau đầu và đau cơ, sau đó là ban. Tổn thương da bắt đầu là như những ban dát sần nhưng nhanh chóng trở thành những chấm xuất huyết, lan tràn hướng tâm từ các chi xa về phía thân mình. Tổn thương



da thường xuất hiện ở gan bàn tay và gan bàn chân, một hình ảnh đặc biệt của bệnh. Nếu không điều trị, trên 20 đến 50% những người nhiễm khuẩn chết trong 8 đến 15 ngày. Chẩn đoán chính xác và điều trị kháng sinh (chloramphenicol và tetracyclin) cứu được bệnh nhân và ở Mỹ tỷ lệ tử vong giảm xuống còn 5%.

3.12.1.2. Bệnh sốt do Rickettsia thành dịch (do chấy rận truyền)

Bệnh sốt do Rickettsia thành dịch là một viêm mạch hệ thống được truyền do chấy rận cắn. Bệnh gây nên do Rickettsia prowazekii, một vi khuẩn có chu kỳ sống người- chấy rận- người.

Dịch tế học

R.prowazekii được truyền từ một người nhiễm khuẩn sang một người khác do rận của cơ thể bị nhiễm khuẩn cắn. Bệnh phân bố rộng rãi ở một số vùng của châu Phi, châu Á, châu Âu và Tây bán cầu. Các vụ dịch của sốt do Rickettsia lan tràn kết hợp với khí hậu lạnh, điều kiện vệ sinh kém, tụ tập đông đúc trong các thảm họa tự nhiên, nạn đói kém hoặc chiến tranh. Việc tắm và thay quần áo không thường xuyên dẫn đến nhiễm chấy rận ở các quần thể người và các vụ dịch của sốt do Rickettsia. Trong cuộc di cư lớn của các quần thể dân ở Tây Âu trong chiến tranh thế giới lần thứ nhất, sốt do Rickettsia thành dịch đã ảnh hưởng tới 30 triệu người, giết chết trên 3 triệu người. Sốt do Rickettsia do chấy rận truyền thành dịch xảy ra lần cuối cùng ở Mỹ năm 1921.

Bệnh sinh

Sau khi chấy rận hút máu từ một người bị nhiễm khuẩn với R.prowazekii, các vi khuẩn đi vào các tế bào biểu mô của ruột giữa sinh sản và làm vỡ các tế bào trong 3 đến 5 ngày. Một số lượng lớn Rickettsia được giải phóng vào trong lòng của ruột non. Chấy rận thải phân bị nhiễm khuẩn của chúng trên da hoặc quần áo của túc chủ thứ hai, ở đây, chúng còn có thể nhiễm khuẩn trên ba tháng. Một người bị nhiễm khuẩn khi phân chấy rận bị ô nhiễm thấm qua các vết trầy xước hay các vết cào hoặc khi người ta hít phải Rickettsia trong không khí từ quần áo bị ô nhiễm phân chấy rận. Sốt do Rickettsia thành dịch bắt đầu với nhiễm khuẩn khu trú của nội mô mao mạch và tiến triển thành viêm mạch hệ thống. Sốt do Rickettsia do chấy rận truyền khác với bệnh do Rickettsia khác là R.prowazekii có thể gây ra một nhiễm khuẩn tiềm tàng và gây nên bệnh tái phát (bệnh Brill- Zinsser) nhiều năm sau nhiễm khuẩn tiên phát.

Giải phẫu bệnh

Những thay đổi giải phẫu bệnh gây nên do R.prowazekii giống với những thay đổi của sốt đốm núi Rocky và các bệnh do Rickettsia khác. Khi khám nghiệm tử thi, có ít các biến đổi đại thể trừ lách to và những vùng hoại tử rải rác. Về vi thể, tụ tập các tế bào đơn nhân được tìm thấy trong các cơ quan khác nhau (ví dụ da, não và tim). Xâm nhập bao gồm các dưỡng bào, lympho bào, các tương bào và các đại thực bào. Chúng thường sắp xếp như những nốt sốt do Rickettsia (nốt typhus) xung quanh các tiểu động mạch và các mao mạch. Khắp cơ thể, nội mô của các huyết quản bị hoại tử ổ và tăng sinh và các thành huyết quản chứa các tế bào viêm. Rickettsia có thể được phát hiện trong các tế bào nội mô.



Biểu hiện lâm sàng

Sốt do Rickettsia chấy rận truyền có đặc điểm là sốt, đau đầu và đau cơ, theo sau là ban. Các tổn thương dát trở thành các chấm xuất huyết, xuất hiện ở phần trên thân mình và các nếp gấp của nách và lan tràn ra ngoại vi tới các chi. Trong những trường hợp gây tử vong, ban thường trở nên hội tụ và thành ban xuất huyết phẩy vi mô do Rickettsia nhẹ theo sau phẩy viêm nhiễm khuẩn bội nhiễm. Những bệnh nhân đang chết có thể biểu hiện các triệu chứng của viêm não, viêm cơ tim, phẩy viêm kê, viêm thận kê và sốc. Tử vong thường xảy ra trong tuần lễ thứ hai hoặc thứ ba của bệnh. Ở những bệnh nhân khỏi bệnh, các triệu chứng giảm dần sau khoảng ba tuần lễ.

Sốt do Rickettsia thành dịch có thể được kiểm soát bằng cách diệt chấy rận trên phạm vi lớn của quần thể dân, diệt trùng mạnh quần áo và sử dụng các thuốc diệt côn trùng.

3.12.1.3. Sốt Rickettsia dịch địa phương (do chuột truyền)

Sốt Rickettsia dịch địa phương giống sốt do Rickettsia thành dịch nhưng có xu hướng là một bệnh nhẹ hơn. Người bị nhiễm khuẩn với R.typhi do việc làm gián đoạn chu kỳ truyền bệnh chuột- bọ chét- chuột. Khi bọ chét thải phân trên bề mặt da, phân làm ô nhiễm các vết thương nhỏ do bọ chét đốt. Rickettsia cũng có thể làm ô nhiễm quần áo và trở thành ô nhiễm không khí. Khi chúng được hít vào, chúng gây ra nhiễm khuẩn phổi. Sự bùng nổ của sốt do Rickettsia do chuột truyền kết hợp với sự gia tăng nhanh và đột ngột của quần thể chuột mặc dù nhiễm khuẩn đơn phát xảy ra ở vùng Tây Nam Mỹ. Có sự kết hợp với nơi cư trú của chuột bị nhiễm khuẩn và những nghề nghiệp đưa con người đến tiếp xúc với chuột, chẳng hạn như vận chuyển và tàng trữ ngũ cốc.

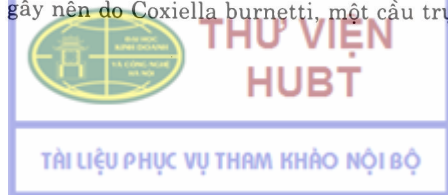
3.12.1.4. Bệnh sốt Rickettsia Tsutsugamushi

Bệnh sốt Rickettsia Tsutsugamushi là một bệnh sốt nhẹ, cấp tính ở người gây nên do Rickettsia tsutsugamushi. Các loài gặm nhấm là nguồn dự trữ động vật có vú tự nhiên. Từ chuột vi khuẩn được truyền qua loài ve Trombicula. Các côn trùng này truyền nhiễm khuẩn tới các ấu trùng của chúng, chúng bò lên đầu ngọn cỏ và dính vào những người qua đường. Khi đốt, ve cấy truyền vi khuẩn vào da. Rickettsia máu và bệnh hạch đến ngay đó. Sốt Rickettsia tsutsugamushi phân bố rộng rãi ở Đông Nam Á và các đảo của Tây Nam Thái Bình Dương, bao gồm cả Nhật Bản. Nhiễm khuẩn dịch địa phương đã biết ở thế giới phương Tây.

Một bọng nước nhiều ổ tạo thành ở vị trí cấy truyền và bị loét, sau đó tạo thành một loét hoại tử. Khi tổn thương khỏi, có sự khởi phát đột ngột của đau đầu và sốt, theo sau là phẩy viêm, ban dát, bệnh hạch và gan lách to. Những nhiễm khuẩn nặng bị biến chứng bởi viêm não màng não, viêm cơ tim và sốc. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân không điều trị lên tới 30%.

3.12.2. Sốt Q

Sốt Q là một nhiễm khuẩn hệ thống tự giới hạn thường biểu hiện là đau đầu, sốt và đau cơ. Bệnh gây nên do Coxiella burnetti, một cầu trực khuẩn đa hình thái



nhỏ với vách tế bào gram âm. Không giống như *Rickettsia* thực sự, *C. burnetti* đi vào các tế bào theo một cơ chế thụ động, được thực bào bởi các đại thực bào. Nhiễm khuẩn *C. burnetti* không gây viêm mạch và vì vậy không kết hợp với ban da.

Dịch tế học

Người mắc sốt Q do phơi nhiễm với các động vật đã bị nhiễm khuẩn hoặc các sản phẩm của động vật nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn là bệnh dịch địa phương ở nhiều động vật hoang dại và động vật nuôi trong nhà. Những gia súc có sừng, cừu và dê là nguồn dự trữ thông thường của nhiễm khuẩn ở người. Những động vật này thải ra những số lượng lớn các vi khuẩn trong nước tiểu, phân, sữa, các dịch cơ thể và các sản phẩm khi đẻ. Sốt Q thường gặp nhất ở những người chăn giữ gia súc, những công nhân lò mổ, các thầy thuốc thú y, những công nhân chế biến các sản phẩm của sữa và những người khác có phơi nhiễm nghề nghiệp với các động vật nuôi trong nhà bị nhiễm khuẩn. Các giọt khí dung có thể làm lan tràn nhiễm khuẩn từ người sang người.

Giải phẫu bệnh

Sốt Q bắt đầu với việc hít phải các vi khuẩn, sau đó chúng được thực bào bởi các đại thực bào của phế nang và sinh sản trong các thể thực bào lysosom. Sự chiêu mộ các bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào gây nên phế quản phế viêm ổ. Các đại thực bào không được hoạt hoá không giết được *C. burnetti* và các vi khuẩn phát tán khắp cơ thể, trước hết gây nhiễm khuẩn các tế bào của hệ thống bạch cầu đơn nhân đại thực bào. Hầu hết các nhiễm khuẩn tự khỏi với sự khởi phát của miễn dịch trung gian tế bào đặc hiệu, nhưng đôi khi tồn tại như những nhiễm khuẩn mạn tính.

Phổi và gan là những cơ quan hay bị nhiễm khuẩn nhất trong sốt Q. Phổi biểu hiện các vùng đông đặc không đều một hay nhiều ổ, trong đó nhu mô phổi bị xâm nhập bởi các bạch cầu đa nhân trung tính và các đại thực bào. Các vi khuẩn có thể được phát hiện trong các đại thực bào bằng nhuộm Gremsa. Tổn thương gan trong sốt Q có đặc điểm là nhiều u hạt vi thể, thường có hình ảnh “vòng tơ huyết” rõ rệt. Trong các u hạt này, các đại thực bào dạng biểu mô (bán liên) vây quanh một riềm tơ huyết, đôi khi có chứa các hốc tơ huyết.

Biểu hiện lâm sàng

Trong hầu hết các trường hợp trong các vùng bệnh dịch địa phương, sốt Q là một bệnh sốt nhẹ có triệu chứng nhẹ tự giới hạn. Những trường hợp nặng biểu hiện điển hình là đau đầu, sốt, mệt mỏi, đau cơ, không có phát ban. Nhiễm khuẩn phổi cũng thường biểu hiện, nhưng nó có thể xuất hiện như một phế viêm không điển hình với ho khan, phế viêm tiến triển nặng nhanh hoặc những bất thường X quang lồng ngực không có triệu chứng hô hấp có ý nghĩa. Nhiều bệnh nhân có gan lách to. Bệnh khởi phát trong 2 đến 14 ngày.

3.13. Nhiễm khuẩn *Mycoplasma*

Các *Mycoplasma*, trước đây được biết như những vi khuẩn giống viêm phổi màng phổi, là những tế bào có nhân rải rác, sống tự do, nhỏ nhất, có đường kính lớn nhất dưới 0,3µm. Chúng không có các vách tế bào cứng của các vi khuẩn phức tạp

hơn. *Mycoplasma* phân bố rộng rãi, cả về địa lý học và sinh thái học, như những thực vật hoại sinh và như những ký sinh trùng của một giới hạn rộng các động vật và thực vật. Nhiều loại *mycoplasma* được biết là cư trú trên cơ thể người, nhưng chỉ có 3 loài gây bệnh: *M.pneumoniae*, *M.hominis* và *Ureaplasma urealyticum*. Các bệnh kết hợp với vi khuẩn này được trình bày ở bảng dưới đây:

Vi khuẩn	Bệnh
<i>Mycoplasma</i>	Viêm khí phế quản Phế viêm Viêm họng Viêm tai giữa
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Viêm niệu đạo Viêm màng rau Sốt sau đẻ
<i>Mycoplasma hominis</i>	Sốt sau đẻ

Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae gây ra các nhiễm khuẩn đường hô hấp thấp tự giới hạn, cấp tính, ảnh hưởng chủ yếu trẻ em và người lớn trẻ. *M.pneumoniae* cũng có thể gây viêm họng và viêm tai giữa.

Dịch tễ học

Hầu hết các nhiễm khuẩn xảy ra ở những nhóm người nhỏ có tiếp xúc chặt chẽ thường xuyên (ví dụ, các gia đình, trường nội trú, đơn vị quân đội). Vi khuẩn lan tràn do truyền bằng khí dung từ người sang người trong nhiều tháng với tỷ lệ tấn công vượt 50% trong nhóm. Nhiễm khuẩn *M.pneumoniae* xảy ra trên toàn cầu và ở các nước phát triển, vi khuẩn gây nên 15 đến 20% tất cả các phế viêm.

Bệnh sinh

M.pneumoniae khởi đầu nhiễm khuẩn bằng dính với glycolipid trên bề mặt của biểu mô hô hấp. Vi khuẩn còn ở ngoài tế bào, ở đây nó sinh sản và gây nên rối loạn chức năng nặng dần và thường gây chết các tế bào của túc chủ. Vi nhiễm khuẩn *M.pneumoniae* hiếm khi gây bệnh triệu chứng ở trẻ em dưới 5 tuổi, người ta cho rằng phản ứng miễn dịch của túc chủ có vai trò quan trọng trong tổn thương mô.

Giải phẫu bệnh

Phế viêm gây nên do *M.pneumoniae* thường biểu hiện là đông đặc mảng của một phần thùy duy nhất ở thùy dưới của phổi, mặc dù quá trình có thể lan rộng hơn. Niêm mạc của đường hô hấp bị tổn thương phù và bị xâm nhập bởi một xâm nhập viêm của tế bào đơn nhân chiếm ưu thế. Các phế nang biểu hiện một tổn thương kê nặng với các tế bào lớp phế nang phản ứng và xâm nhập của các tế bào đơn nhân. Những thay đổi của phổi thường bị biến chứng bởi bội nhiễm vi khuẩn. Vi khuẩn quá nhỏ nên không thể phát hiện được trong mô nhiễm khuẩn bằng hiển vi quang học thông thường.



Biểu hiện lâm sàng

Phế viêm do mycoplasma có xu hướng nhẹ hơn các phế viêm nhiễm khuẩn khác và vì vậy, bệnh xứng đáng được gọi là “phế viêm đi bộ”. Sốt thường không kéo dài quá hai tuần, mặc dù ho có thể kéo dài 6 tuần hoặc lâu hơn. Tử vong do nhiễm khuẩn *M.pneumoniae* hiếm gặp.

3.14. Nhiễm mycobacteria

Các Mycobacteria là những vi khuẩn khác nhau, từ 2 đến 10µm chiều dài, có cấu trúc vách tế bào của vi khuẩn Gram dương, nhưng cũng chứa những lượng lớn lipid. Hàm lượng lipid cao ngăn cản việc nhuộm màu bằng các phẩm anilin, bao gồm crystal violet được sử dụng trong nhuộm Gram. Vì vậy, mặc dù mycobacteria là Gram dương trên cơ sở cấu trúc, đặc tính này khó chứng minh bằng nhuộm thông thường. Lipid phủ sáp trên thành tế bào làm cho mycobacteria “kháng acid” (nghĩa là nó giữ lại carbolfuchsin sau khi rửa với cồn acid).

Mycobacteria phát triển chậm hơn so với các vi khuẩn gây bệnh khác và các bệnh do mycobacteria đều là những bệnh mạn tính, tiến triển chậm. Các vi khuẩn không sản xuất ra các độc tố đã biết và chúng phá huỷ các mô của người bằng việc gây nên những phản ứng viêm và miễn dịch. Hầu hết các tác nhân gây bệnh mycobacteria có thể sinh sản trong các tế bào dòng bạch cầu đơn nhân/dại thực bào và kích thích viêm u hạt. Hậu quả của nhiễm khuẩn mycobacteria được quyết định chủ yếu bởi khả năng của túc chủ chứa vi khuẩn qua các cơ chế quá mẫn typ chậm và phản ứng miễn dịch trung gian tế bào.

Hai tác nhân gây bệnh mycobacteria đầu tiên, *mycobacterium tuberculosis* và *M.leprae* chỉ gây nhiễm khuẩn ở người và không có nguồn dự trữ trong môi trường. Các mycobacteria gây bệnh còn lại là những vi khuẩn của môi trường và chúng chỉ gây bệnh một cách ngẫu nhiên ở người.

3.14.1. Bệnh lao

Bệnh lao là một bệnh mạn tính có thể lây truyền được trong đó phổi là đích chủ yếu, mặc dù bất kỳ cơ quan nào cũng có thể bị nhiễm khuẩn. Bệnh gây nên chủ yếu do *M.tuberculosis hominis* (trực khuẩn Koch) nhưng đôi khi cũng có thể gây nên do *M.tuberculosis bovis*. Tổn thương đặc trưng là một u hạt hình cầu với hoại tử bã đậu ở trung tâm.

M.tuberculosis là trực khuẩn acid, không chuyển động, tạo thành chuỗi, mảnh, bắt buộc ái khí. Vi khuẩn mọc chậm trên môi trường nuôi cấy, với thời gian nhân đôi 24 giờ và 3 đến 6 tuần là thời gian đòi hỏi phổ biến để có thể nhìn thấy vi khuẩn phát triển trên môi trường nuôi cấy.

Dịch tễ học

Phân bố khắp thế giới, bệnh lao rõ ràng là một trong các bệnh do vi khuẩn quan trọng nhất ở người. Mặc dù nguy cơ nhiễm khuẩn vừa giảm đi một cách có ý nghĩa ở các nước phát triển, nó còn cao với những người nhiễm HIV, những người không có nhà ở và suy dinh dưỡng ở những vùng nghèo và những người di cư từ những vùng có bệnh là bệnh dịch địa phương. Ví dụ ở Mỹ, tỷ lệ mới mắc hàng năm

của bệnh lao là 12 cho 100.000 dân và tỷ lệ tử vong là từ 1 đến 2 cho 100.000 dân. Trái lại, ở một số nước đang phát triển, tỷ lệ mới mắc đạt tới 450 cho 100.000 dân và nhiều trong số những người này chết vì bệnh. Cũng có sự khác nhau về chủng tộc và dân tộc, những người châu Phi, người Mỹ bản địa, những người Eskimo là nhạy cảm nhất. Ở Mỹ, bệnh lao cao nhất ở những người già, có lẽ phản ánh sự tái hoạt hoá của những nhiễm khuẩn mắc phải sớm hơn trong đời sống trước khi có giảm tỷ lệ mắc bệnh.

M.tuberculosis được truyền từ người sang người do các giọt li ti khí dung hoá. Ho, hắt hơi và nói chuyện tạo nên các giọt li ti của đường hô hấp được khí dung hoá, thường các hạt li ti bốc hơi để lại vi khuẩn (nhân của giọt li ti) dễ dàng được mang đi trong không khí. Bệnh lao cũng có thể gây nên do M.tuberculosis bovis, một tác nhân gây bệnh ở động vật liên quan chặt chẽ với M.tuberculosis hominis, bệnh mắc phải do uống phải sữa nhiễm khuẩn. Nó không còn là vấn đề sức khoẻ có ý nghĩa ở các nước sữa được khử trùng theo phương pháp Pasteur hoặc các động vật sản xuất sữa được kiểm tra.

Bệnh sinh

Phụ thuộc vào tuổi và tình trạng miễn dịch của người bị nhiễm khuẩn cũng như gánh nặng tổng thể của vi khuẩn, bệnh lao có thể có các diễn biến khác nhau như cách cư xử. Một số bệnh nhân chỉ biểu hiện một nhiễm khuẩn lành tính, hoàn toàn không có triệu chứng; ở những người khác, bệnh lao tiến triển thành một bệnh phá huỷ phát tán. Nhiều người bị nhiễm khuẩn với M.tuberculosis hơn là những người có phát triển triệu chứng lâm sàng và có sự khác biệt rõ giữa nhiễm khuẩn lao và bệnh lao hoạt động. Nhiễm khuẩn lao là sự phát triển của vi khuẩn ở một người, nhiễm khuẩn có thể gây nên một bệnh có triệu chứng hoặc không. Bệnh lao hoạt động là một thuật ngữ cho một nhóm các nhiễm khuẩn lao biểu hiện là một bệnh có triệu chứng phá huỷ.

Bệnh lao nguyên thủy xảy ra sau lần phơi nhiễm đầu tiên với vi khuẩn và có thể hướng đến một diễn biến lành tính hoặc xâm phạm. Bệnh lao thứ phát là bệnh phát triển một thời gian dài sau nhiễm khuẩn nguyên thủy. Bệnh lao thứ phát cũng có thể là tiếp xúc với các vi khuẩn ngoại sinh và thường là một bệnh hoạt động.

Bệnh lao nguyên thủy

Bệnh lao nguyên thủy là một nhiễm khuẩn của những người chưa tiếp xúc với trực khuẩn lao trước đó. M.tuberculosis được hít vào thường lắng đọng trong các phế nang, thường ở các phân thùy thấp hơn của các thùy dưới và giữa và các phân thùy trước của thùy trên. Vi khuẩn bị thực bào bởi các đại thực bào của phế nang nhưng đề kháng với việc giết vi khuẩn của đại thực bào. Các lipid của vách tế bào của M.tuberculosis phong toả một cách rõ rệt việc hợp nhất của thể thực bào và các lysosom và cho phép vi khuẩn tăng sinh trong các đại thực bào. Khi trực khuẩn lao tăng sinh, các đại thực bào phân giải một số Mycobacteria và trình diện kháng nguyên với các lympho bào T. Một số đại thực bào mang vi khuẩn từ phổi tới các hạch bạch huyết vùng (rốn phổi và trung thất), từ đó chúng có thể được phát tán theo dòng máu tới các vùng khác của cơ thể. Vi khuẩn tiếp tục tăng sinh ở vị trí lắng đọng nguyên thủy ở phổi, cũng như ở các vị trí khác chúng có thể phát triển



được, bao gồm hạch bạch huyết, thận, màng não, các đĩa đầu xương của các xương dài và xương sống, và các vùng đỉnh của phổi.

Mặc dù các đại thực bào lần đầu tiên thực bào các vi khuẩn không thể giết các vi khuẩn này. Chúng gây các phản ứng quá mẫn và miễn dịch trung gian tế bào thường chứa một nhiễm khuẩn. Các đại thực bào bị nhiễm khuẩn trình diện các kháng nguyên với các lympho bào T. Một dòng tế bào được nhạy cảm tăng sinh, sản xuất ra interferon γ và hoạt hoá các đại thực bào, vì vậy làm tăng nồng độ của các enzym gây phân huỷ và làm tăng khả năng giết vi khuẩn của chúng. Khi giải phóng, các enzym gây phân huỷ trong các đại thực bào đã được hoạt hoá này bao gồm các đại thực bào dạng bán liên và các tế bào khổng lồ Langerhans cũng làm gây tổn thương các mô của túc chủ.

Việc phát triển một quần thể lympho bào đã được hoạt hoá, phản ứng với các kháng nguyên của *M.tuberculosis* tạo nên một phản ứng quá mẫn với vi khuẩn. Sự phát triển có liên quan với nhau của các đại thực bào đã được hoạt hoá có khả năng thực bào và phá huỷ vi khuẩn bao gồm phản ứng miễn dịch trung gian tế bào. Các phản ứng này diễn ra hoà hợp với cuộc chiến chống các vi khuẩn tăng sinh, một quá trình đòi hỏi 3 đến 6 tuần để đi vào hoạt động.

Nếu một người bị nhiễm khuẩn có tiềm năng miễn dịch mạnh và số lượng vi khuẩn nhỏ, một phản ứng u hạt mạnh được tạo thành. Các trực khuẩn lao bị thực bào và bị giết bởi các đại thực bào đã được hoạt hoá, bị bao vây bởi mô xơ và được ngăn chặn có hiệu quả. Khi số lượng vi khuẩn cao, phản ứng quá mẫn gây ra một hoại tử mô có ý nghĩa, nó có độ đặc giống pho mát (bã đậu) đặc trưng. Mặc dù không phải bao giờ cũng gây nên do *M.tuberculosis*, hoại tử bã đậu kết hợp mạnh với bệnh lao và sự xuất hiện của nó trong mô đặt ra việc nghi ngờ về bệnh này. Ở những người chưa thuần thực về miễn dịch học (trẻ em nhỏ tuổi hoặc bệnh nhân suy giảm miễn dịch), các u hạt được hình thành kém hoặc hoàn toàn không được hình thành và nhiễm khuẩn tiến triển tại vị trí nguyên thủy ở phổi, trong các hạch bạch huyết vùng và trong nhiều vị trí lan tràn. Quá trình này gây ra bệnh lao nguyên thủy tiến triển nặng dần.

Giải phẫu bệnh

Tổn thương phổi của nhiễm khuẩn lao nguyên thủy được biết như ổ Ghon. Nó khu trú ở vùng dưới màng phổi ở phần thùy trên của các thùy dưới hoặc trong các phân thùy dưới của các thùy trên. Ổ Ghon là một vùng đông đặc viêm giới hạn không rõ, nhỏ. Nhiễm khuẩn sau đó được dẫn lên tới các hạch rốn phổi. Sự kết hợp giữa ổ Ghon (mụn nhiễm) ngoại vi và các hạch rốn phổi hoặc trung thất được gọi là phức hợp Ghon (hay phức hợp nguyên thủy).

Về vi thể, tổn thương kinh điển của bệnh lao là một u hạt bã đậu, nó có một lõi nửa đặc, mềm được vây quanh bởi các đại thực bào dạng bán liên, các tế bào khổng lồ Langerhans, các lympho bào và mô xơ ngoại vi. Nếu người nhiễm khuẩn không có phản ứng miễn dịch phù hợp, u hạt được hình thành để phản ứng với *M.tuberculosis* được tổ chức kém và có thể chỉ gồm các đại thực bào, không có cấu trúc và các tế bào khổng lồ Langerhans của u hạt kinh điển.



Ở trên 90% những người bình thường, nhiễm khuẩn lao có diễn biến tự giới hạn. Ở cả phổi và các hạch bạch huyết, các tổn thương của phức hợp Ghon khỏi bệnh, bị co lại, sẹo xơ và vôi hoá. Vôi hoá này có thể được nhìn thấy trên X quang. Một tỷ lệ các vi khuẩn còn sống sót trong nhiều năm. Muộn hơn sau đó, nếu các cơ chế miễn dịch suy yếu hay thất bại, các trực khuẩn đang nghỉ ngơi có thể tăng sinh và khởi phát bất ngờ, gây bệnh lao thứ phát nặng.

Bệnh lao nguyên thủy tiến triển nặng là một diễn biến theo đường tắt trong đó phản ứng miễn dịch không kiểm soát được sự nhân lên của vi khuẩn. Nhiễm khuẩn có diễn biến này ở dưới 10% những người bình thường, nhưng nó phổ biến ở những trẻ em dưới 5 tuổi và ở những bệnh nhân bị ức chế hoặc khuyết tật miễn dịch. Ở Ghon trong phổi mở rộng và thậm chí có thể ăn mòn vào cây phế quản. Các hạch rốn phổi và trung thất cũng to ra, đôi khi có thể chèn ép phế quản gây xẹp phổi xa, xẹp thùy giữa (hội chứng thùy giữa) là hậu quả phổ biến của sự chèn ép. Trong một số trường hợp các hạch bị nhiễm khuẩn ăn mòn vào đường hô hấp dễ reo rắc vi khuẩn khắp phổi.

Lao kê là nhiễm khuẩn ở các vị trí tán phát gây nên nhiều tổn thương nốt, màu vàng, nhỏ ở nhiều cơ quan. Thuật ngữ kê được sử dụng để nhấn mạnh sự giống của các tổn thương rải rác với các hạt kê. Phổi, các hạch bạch huyết, thận, tuyến thượng thận, tuỷ xương, lách và gan là những vị trí phổ biến của tổn thương hạt kê. Bệnh tiến triển nặng dần có thể gây tổn thương màng não và gây nên viêm màng não do lao.

Biểu hiện lâm sàng

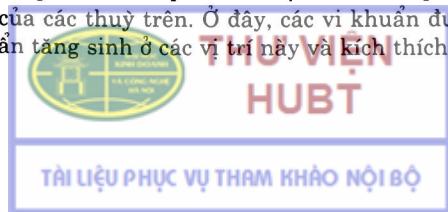
Hầu hết những người ngăn chặn một cách hiệu quả nhiễm khuẩn nguyên thủy, bệnh lao nguyên thủy thường không có triệu chứng. Ở những người có bệnh nguyên thủy tiến triển nặng dần, các triệu chứng thường âm ỉ và không đặc hiệu với sốt, sút cân, mệt mỏi và ra mồ hôi vào ban đêm. Đôi khi khởi phát của các triệu chứng đột ngột, bệnh biểu hiện với sốt cao, viêm màng phổi, tràn dịch màng phổi và viêm hạch. Ho và ho ra máu chỉ phát sinh khi bệnh phổi hoạt động được xác lập. Với bệnh lao (kê) tán phát, các triệu chứng thay đổi theo cơ quan bị tổn thương và có xu hướng xảy ra muộn trong quá trình diễn biến bệnh.

Bệnh lao (hang) thứ phát

Bệnh lao thứ phát là hậu quả của sự tăng sinh của *M.tuberculosis* ở một người đã bị nhiễm khuẩn trước đó và đã có một phản ứng miễn dịch. Nguồn vi khuẩn trong bệnh lao thứ phát có thể là các vi khuẩn ngủ từ một u hạt cũ hoặc các vi khuẩn mới mắc. Các điều kiện khác nhau tạo khuynh hướng cho sự trở dậy lại của các *M.tuberculosis* nội sinh (ngủ), bao gồm ung thư, hoá trị chống ung thư, điều trị ức chế chống miễn dịch và tuổi già. Bệnh lao thứ phát có thể phát triển nhiều thập kỷ sau nhiễm khuẩn nguyên thủy.

Giải phẫu bệnh

Phổi là vị trí phổ biến cho bệnh lao thứ phát, mặc dù bất kỳ vị trí nào có thể biểu hiện bệnh lao thứ phát. Ở các phổi của bệnh lao thứ phát thường bắt đầu ở phân thùy đỉnh sau của các thùy trên. Ở đây, các vi khuẩn được cấy vào trong lao nguyên thủy. Vi khuẩn tăng sinh ở các vị trí này và kích thích một phản ứng viêm.



Nó gây hậu quả là một vùng đông đặc. Việc xảy ra đó của các phản ứng miễn dịch do trung gian của tế bào T với một kháng nguyên đã biết dẫn đến hoại tử mô và sinh ra các hang lao. Các hang đỉnh là những vị trí tối ưu cho sự nhân lên của *M.tuberculosis* và những số lượng lớn vi khuẩn được sinh ra trong môi trường này. Các hang thường điển hình từ 2 đến 4cm đường kính vào lần đầu được phát hiện trên lâm sàng, nhưng có thể có kích thước tới trên 10cm. Các hang lao chứa chất hoại tử bã đậu với nhiều *M.tuberculosis* và được vây quanh bởi một phản ứng u hạt.

Các tổn thương phổi trong bệnh lao thứ phát có thể là biến chứng của nhiều tác động thứ phát. Các tác động này bao gồm:

- Sẹo và xơ hoá
- Lan tràn tới các vùng khác
- Xơ hoá màng phổi và dính
- Vỡ của tổn thương bã đậu làm lan tràn các vi khuẩn vào khoang màng phổi.
- Ăn mòn vào phế quản reo rắc vi khuẩn vào các tiểu phế quản, phế quản và khí quản.
- Cấy ghép vi khuẩn trong thanh quản gây giọng khàn và đau khi nuốt.

Trực khuẩn lao cũng có thể lan tràn khắp cơ thể theo các bạch mạch và dòng máu để gây lao kê.

Biểu hiện lâm sàng

Ho (có thể quy kết nhầm là do thuốc lá hoặc lạnh), sốt nhẹ, tình trạng khó chịu toàn thân, mệt mỏi, chán ăn, sút cân và thường ra mồ hôi ban đêm là những biểu hiện thông thường. Bệnh hang có thể kèm theo bởi khái huyết, đôi khi đủ nặng để gây rút kiệt máu. Chụp X quang lồng ngực cho thấy các hang đỉnh một bên hay hai bên gợi ý chẩn đoán bệnh lao thứ phát. Nếu bệnh phát tán, các dấu hiệu và triệu chứng phản ánh các cơ quan đặc biệt bị tổn thương.

Bệnh lao không được điều trị là một bệnh tàn phá thường gây tử vong. Trước kỷ nguyên kháng sinh, bệnh lao hang mạn tính là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh nhiễm chất dạng bột. Bệnh lao được điều trị bằng kháng sinh chống lao kéo dài, bao gồm isoniazid, pyrazina-mide, rifampin và ethambutol. Các chủng của *M.tuberculosis* đề kháng với các kháng sinh này mới đây nổi lên, thường là hậu quả của việc thất bại trong dùng thuốc thích hợp và không đủ thời gian.

3.14.2. Bệnh phong

Bệnh phong (bệnh Hansen) là một quá trình phá huỷ, diễn biến chậm, mạn tính xảy ra ở các dây thần kinh, da, các niêm mạc, gây nên do *Mycobacterium leprae*. Tác nhân gây bệnh này là một trực khuẩn kháng acid yếu, mảnh, không thể nuôi cấy được trên môi trường nhân tạo hoặc nuôi cấy tế bào.

Dịch tễ học

Bệnh phong là một trong những bệnh được nhận biết ở người cổ nhất. Những người bị bệnh phong đã được cô lập khỏi cộng đồng trong Kinh thánh cổ, mặc dù



một số người được cách ly này bị bệnh vẩy nến và các bệnh khác. Trong nhiều thế kỷ, bệnh phong lan tràn rộng ở châu Âu, bao gồm cả nước Anh. Năm 1873, Hansen đã phát hiện tác nhân gây bệnh vi khuẩn ở người lần đầu tiên khi ông mô tả trực khuẩn phong trên những tiêu bản được lấy từ một tổn thương da của một người Na Uy.

Trực khuẩn Phong nhân lên ở các động vật thực nghiệm ở những vị trí có nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ của các nội tạng, chẳng hạn như các khối đệm chân của chuột và dải tai của chuột túi má Cricetus, chuột và các loài gặm nhấm khác. Bệnh phong mắc phải tự nhiên đã được nhận biết ở armadillos ở Louisrana và Texas (Mỹ). Trực khuẩn phong đã được truyền thực nghiệm tới armadillos, tính nhạy cảm của nó có liên quan ít nhất một phần với nhiệt độ cơ thể thấp của chúng (32-35°C).

Bệnh phong được truyền từ người sang người, thường là hậu quả của những năm tiếp xúc mật thiết. M.leprae được thải ra trong các chất xuất tiết của mũi hoặc từ các vết loét từ một người đã bị nhiễm khuẩn. Phương thức nhiễm khuẩn không rõ, nhưng có lẽ liên quan với việc cấy trực khuẩn vào đường hô hấp hoặc vào các vết thương hở. Mặc dù bệnh phong hiện nay hiếm gặp ở các nước phát triển, 15 triệu người bị nhiễm khuẩn trên toàn thế giới, chủ yếu ở các vùng nhiệt đới bao gồm Ấn Độ, Papua- New Guinea, Đông Nam Á và châu Phi nhiệt đới. Dưới 400 trường hợp được chẩn đoán hàng năm ở Mỹ, chủ yếu ở những người nhập cư từ các vùng có bệnh dịch địa phương.

Bệnh sinh

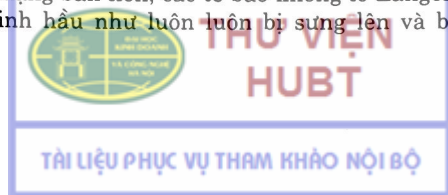
M.leprae sinh sản tốt nhất ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ của phần thân người và tổn thương có xu hướng xảy ra ở những phần lạnh hơn của cơ thể (ví dụ tay và mặt). Bệnh phong biểu hiện sự thay đổi lớn của hình ảnh lâm sàng và giải phẫu bệnh. Các tổn thương thay đổi từ những dát nhỏ, không có ý nghĩa, tự khỏi tới những tổn thương lan toả, gây biến dạng, đôi khi gây tử vong của bệnh phong u. Sự thay đổi cực lớn này trong biểu hiện bệnh có thể liên quan với những khác nhau trong phản ứng miễn dịch.

Hầu hết (95%) mọi người có miễn dịch bảo vệ tự nhiên đối với M.leprae và không bị nhiễm khuẩn ngay cả khi tiếp xúc chặt chẽ và kéo dài. Ở nhóm quần thể nhạy cảm (5%) có thể phát sinh nhiễm khuẩn không triệu chứng, một giới hạn miễn dịch rộng có thể từ mất phản ứng tới tăng cường độ phản ứng. Những bệnh nhân mất phản ứng (nghĩa là những người ít hoặc không có đề kháng) mắc bệnh phong u, trong khi những bệnh nhân tăng cường độ phản ứng (có nghĩa là những bệnh nhân có sức đề kháng cao) phát sinh bệnh phong củ. Phong giáp biên là một giới hạn trung gian rộng, với nhiều bệnh nhân không có triệu chứng rơi vào giới hạn này.

Bệnh phong củ

Giải phẫu bệnh

Bệnh phong củ có đặc điểm là một tổn thương duy nhất hoặc rất ít các tổn thương của da. Chúng thường xuất hiện ở mặt, các chi hoặc thân mình. Về vi thể, các tổn thương biểu hiện là các u hạt ở da có giới hạn và được hình thành rõ, bao gồm các đại thực bào dạng bán liên, các tế bào khổng lồ Langerhans và các lympho bào. Các dây thần kinh hầu như luôn luôn bị sưng lên và bị xâm nhập bởi các



lympho bào. Sự phá huỷ của những nhánh con của thần kinh da nhỏ là nguyên nhân của mất cảm giác kết hợp với phong củ. Trục khuẩn hiếm và không được tìm thấy với nhuộm kháng acid. Bệnh được gọi là phong củ vì u hạt hơi giống những tổn thương của bệnh lao (phong dạng lao). Tuy nhiên, các u hạt của bệnh phong không có hoại tử bã đậu.

Biểu hiện lâm sàng

Các tổn thương da của bệnh phong củ xuất hiện như những mảng có giới hạn rõ, mất sắc tố hay có màu đỏ, khô, không có lông với bờ gồ cao. Tổn thương thần kinh gây giảm cảm giác và tê ở vùng tổn thương. Khi tổn thương lan rộng ở ngoại vi, vùng trung tâm thường khỏi. Trái với phong u, các tổn thương của phong củ gây biến dạng tối thiểu và không nhiễm khuẩn.

Phong u

Phong u phản ánh một phản ứng miễn dịch không đầy đủ với trục khuẩn phong.

Giải phẫu bệnh

Phong u biểu hiện nhiều tổn thương giống u của da, mất, tình hoàn, thần kinh, hạch và lách. Các xâm nhập nốt hoặc lan toả của các đại thực bào bọt có chứa rất nhiều trục khuẩn. Thương bì bị teo mỏng trên u hủi và dưới nó là “một vùng sáng” hẹp, không bị tổn thương của trung bì. Lẽ ra là phá huỷ vi khuẩn, các đại thực bào hình như hoạt động như một tủ nuôi cấy vi thể. Khi nhuộm kháng acid, nhiều vi khuẩn trong các đại thực bào bọt xuất hiện như những khối vật liệu kháng acid, được gọi là khối cầu. Các xâm nhập trung bì bành trướng chậm bóp méo và làm biến dạng mặt, tai, đường hô hấp trên và phá huỷ mắt, lông mày, lông mi, các dây thần kinh và tinh hoàn.

Biểu hiện lâm sàng

Các tổn thương cục của da trong bệnh phong u đôi khi loét. Tay hình móng vuốt, ngón chân khoằm, mũi hình yên ngựa và dái tai lủng lẳng là những biến dạng phổ biến. Các tổn thương cục ở mặt có thể hội tụ lại để tạo thành hình ảnh mặt sư tử. Các tổn thương đường hô hấp trên dẫn đến chảy dịch mũi mạn tính và thay đổi giọng và nhiễm khuẩn mắt có thể gây mù.

Các thuốc được sử dụng phổ biến nhất, dapone, loại trừ có hiệu quả trục khuẩn phong trong vòng 4 đến 5 năm, nhưng phải tiếp tục uống thuốc vĩnh viễn. Các chủng *M.leprae* kháng dapsone đã xuất hiện và chế độ nhiều thuốc thường được sử dụng.

3.14.3. Phức hợp *Mycobacterium avium*- trong tế bào

Mycobacterium avium và *Mycobacterium* trong tế bào là những loài *Mycobacteria* giống nhau, chúng gây nên những bệnh giống nhau và được xếp loại cùng với nhau như phức hợp *M.avium*- intracellulare (MAI), hoặc một cách đơn giản là MAI. MAI gây nên hai loại bệnh:

- Bệnh phổi u hạt tiến triển chậm hiếm gặp ở những người có miễn dịch mạnh.
- Bệnh hệ thống tiến triển nặng dần ở những bệnh nhân AIDS.

Trước dịch AIDS, nhiễm khuẩn MAI hiếm gặp nhưng hiện nay là nhiễm khuẩn cơ hội phổ biến thứ ba ở bệnh nhân AIDS.

MAI được tìm thấy trong đất, nước và thực phẩm trên toàn cầu. Người có lẽ nhiễm phải MAI từ môi trường do hít phải khí dung từ nguồn nước bị nhiễm khuẩn và sự cư trú của vi khuẩn là phổ biến. Có tới 70% những người khỏe mạnh có phản ứng miễn dịch với MAI, chứng tỏ có tiếp xúc trước đó.

Bệnh phổi u hạt MAI

Hầu hết những người có suy giảm miễn dịch, mắc phải bệnh phổi u hạt gây nên do MAI là những người già hơn (tuổi từ 50 đến 70 tuổi) và nhiều người bị bệnh phổi trước đó. Bệnh tương tự về lâm sàng và giải phẫu bệnh với bệnh lao nhưng tiến triển chậm hơn nhiều. Cả hai loại nhiễm khuẩn gây nên các cục và hang ở phổi và về vi thể, cả hai đều có các u hạt bã đậu hoá tương tự.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh tiến sử phổ biến nhất tạo khuynh hướng cho nhiễm khuẩn phổi với MAI là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh lao đã điều trị, bệnh bụi phổi và giãn phế quản. Ho là triệu chứng thường gặp, nhưng bệnh không có sốt, ra mồ hôi ban đêm, mệt mỏi hoặc mất cân là đặc trưng của bệnh lao. Bệnh phổi MAI là lành tính và chỉ tiến triển chậm gây giảm dần chức năng phổi qua nhiều năm hay nhiều thập kỷ. Vi khuẩn luôn đề kháng in vi tro với tất cả các thuốc kháng lao hàng đầu. Việc kết hợp các thuốc này trong điều trị được sử dụng nhưng các kết quả thường thất bại.

MAI gây nhiễm khuẩn phát tán trong bệnh AIDS

Tại Mỹ, một phần ba số bệnh nhân AIDS phát sinh nhiễm khuẩn MAI rõ rệt và một nửa có bằng chứng của nhiễm khuẩn trên khám nghiệm tử thi.

Bệnh sinh

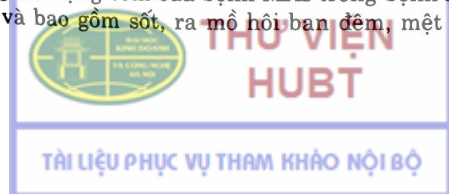
Ở những bệnh nhân AIDS, sự thiếu hụt nặng dần của các tế bào T hỗ trợ làm tê liệt các phản ứng miễn dịch bình thường dự phòng bệnh do MAI. Mặc dù các đại thực bào thực bào vi khuẩn, chúng không có khả năng giết vi khuẩn. Các vi khuẩn sinh sôi, lấp đầy tế bào, lan tràn tới các đại thực bào khác và phát tán khắp cơ thể qua các bạch mạch và dòng máu.

Giải phẫu bệnh

Các đại thực bào nhiễm khuẩn được tìm thấy trong các tạng khác nhau, đặc biệt ở ruột các hạch, lách, gan, tủy xương và phổi. Sự tăng sinh của các vi khuẩn và sự chiếm mộ các thực bào bổ sung thêm gây mở rộng các tổn thương cục từ các u hạt tế bào bán liên có cấu trúc chứa ít vi khuẩn đến các đám tụ tập lỏng lẻo của các đại thực bào bọt chứa nhiều trực khuẩn kháng acid. Thông thường, các hạch bạch huyết, lách và tủy xương có thể bị thay thế hoàn toàn bởi các đám đại thực bào và tổn thương ở ruột ăn mòn vào trong lòng ruột.

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng thể tạng sớm của bệnh MAI trong bệnh AIDS giống các triệu chứng của bệnh lao và bao gồm sốt, ra mồ hôi ban đêm, mệt mỏi và sút cân. Tổn



thương tiến triển nặng dần của ruột non gây kém hấp thu và ỉa chảy, thường kèm theo đau bụng. Mặc dù phổi bị tổn thương phổ biến, bệnh phổi thường không có ý nghĩa trên lâm sàng. Việc kết hợp nhiều tới 5 loại thuốc hoặc nhiều hơn, thường bao gồm Clarithromycin có thể kiểm soát nhưng hiếm khi chữa khỏi nhiễm khuẩn MAI ở những bệnh nhân AIDS.

3.14.4. *Mycobacteria không điển hình*

Nhiều loại *Mycobacteria* khác của môi trường đôi khi gây bệnh ở người. Các vi khuẩn này có trong nước bề mặt, bụi và đất, và người mắc nhiễm khuẩn do hít phải, cấy ghép hoặc nuốt phải các vật liệu của môi trường.

Các vi khuẩn này bao gồm MAI, thường xếp với nhau thành đồng như những “mycobacteria không điển hình” (trái với *M.tuberculosis* được coi như mycobacteria điển hình). Các *Mycobacteria* không điển hình khác nhau về sinh học và các bệnh không phổ biến gây nên ở người khác nhau về hoàn cảnh mắc bệnh, giải phẫu bệnh, biểu hiện lâm sàng và điều trị.

M.kansaii gây bệnh phổi u hạt tiến triển chậm, mạn tính, ở những người già (trên 50 tuổi), giống bệnh gây nên do *M.avium intracellulare* ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

M.scrofulaceum cư trú phổ biến trong đất, gây viêm hạch cổ u hạt, rò ở trẻ em (từ 1 đến 5 tuổi). Nhiễm khuẩn ảnh hưởng đến các hạch bạch huyết dưới hàm và có lẽ là hậu quả của việc cấy truyền hoặc nuốt phải vi khuẩn bởi những đứa trẻ mới tập đi chơi trong đất. Bệnh khu trú và cắt bỏ bằng phẫu thuật của các hạch bị bệnh điều trị khỏi.

M.marium gây bệnh khu trú ở da, gặp ở mọi lứa tuổi và phân bố toàn cầu. Tổn thương là một viêm u hạt (“u hạt bể bơi”) do cấy truyền trực tiếp từ cá (đút ngón tay do gai cá) hoặc từ các bể mặt nước (các bể bơi, bể cá).

M.ulcerans gây loét nặng, đơn độc, lớn của da và mô dưới da, thường gặp ở lứa tuổi từ 5 đến 25 tuổi. Tổn thương da là một hoại tử đông, có lẽ do cấy truyền của các vi khuẩn của môi trường. Bệnh gặp ở Australia và châu Phi và New Guinea.

M.fortuitum và *M.chelonae* có ở mọi môi trường, gây các nhiễm khuẩn kết hợp với cấy truyền do chấn thương hoặc do thầy thuốc gây nên bởi các vật liệu ô nhiễm vi khuẩn. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi. Tổn thương là một viêm sinh mủ do cấy truyền các vi khuẩn của môi trường. Các áp xe ít đau, dần hồi xuất hiện ở vị trí cấy truyền, loét và khỏi dần một cách tự phát. Phản ứng mô cũng có thể là các u hạt.

4. NHIỄM NẤM

Trong hơn 100.000 loại nấm đã biết, chỉ có một ít loài xâm nhập và phá hủy các mô của người. Trong số này, hầu hết là những nấm cơ hội, chúng chỉ gây bệnh ở những người có các cơ chế miễn dịch bị cản trở. Vì vậy, điều trị bằng corticosteroid, liệu pháp chống u, thiếu hụt tế bào T bẩm sinh hay mắc phải đều tạo khuynh hướng cho các nhiễm khuẩn nấm.

Nấm là các vi sinh vật lớn hơn và phức tạp hơn so với vi khuẩn, có kích thước từ 2 đến 100µm. Chúng là những tế bào nhân chuẩn, có màng nhân điển hình và các bào quan của bào tương, chẳng hạn như ty thể và lưới nội nguyên sinh.

Có hai typ hình thái cơ bản của nấm: men và mốc

- Nấm men là thể một tế bào của nấm. Chúng là những tế bào tròn hay bầu dục, sinh ra bằng cách nảy chồi, một quá trình trong đó vi sinh vật con được tách ra từ bố mẹ. Một số men tạo nên các chồi nhưng chúng không tách ra mà tạo thành một chuỗi các tế bào men kéo dài giống sợi nấm và được gọi là giả sợi nấm.

- Mốc là những cụm nấm sợi nhiều tế bào bao gồm các ống nhỏ chia nhánh, đường kính từ 2 đến 10µm, được gọi là sợi nấm. Các khối sợi nấm đan xen với nhau được gọi là thể sợi nấm (mycelium). Một số sợi nấm được phân tách bởi những vách khu trú ở những khoảng cách không đều, các sợi nấm khác không có vách.

- Các nấm lưỡng hình có thể phát triển như men hoặc mốc, phụ thuộc vào hoàn cảnh môi trường.

Hầu hết các nấm nhìn thấy được trên các lát cắt mô được nhuộm với hematoxylin và eosin. Phản ứng periodic acid- Schiff (PAS) và nhuộm bạc methenamin Gomori cho thấy rõ các vách tế bào nấm và được sử dụng phổ biến để nhuộm khuẩn nấm trong các mô.

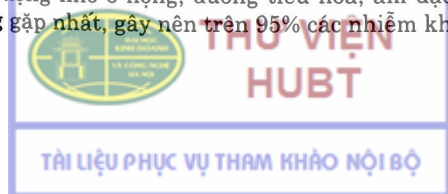
4.1. Candida

Chủng Candida bao gồm trên 20 loài men, gồm những tác nhân gây bệnh cơ hội phổ biến nhất. Nhiều loài Candida là hệ nấm nội sinh ở người, đáp ứng tốt với sự sống trên hoặc trong cơ thể người. Tuy nhiên, chúng có thể gây bệnh khi phản ứng của túc chủ bị ức chế. Mặc dù các thể khác nhau của Candida thay đổi về sự trầm trọng trên lâm sàng, hầu hết là các bệnh nông, khu trú, giới hạn ở các vị trí đặc biệt da- niêm mạc, bao gồm:

- Hăm: nhiễm khuẩn các bề mặt da đối diện.
- Viêm quanh móng.
- Ban tã lót.
- Viêm âm hộ- âm đạo.
- Tưa: nhiễm khuẩn miệng.
- Viêm thực quản.

Nhiễm nấm Candida các mô sâu ít phổ biến hơn nhiều so với các nhiễm khuẩn nông nhưng có thể đe dọa đến đời sống. Các vị trí sâu bị tổn thương phổ biến nhất là não, mắt, thận và tim. Những nhiễm nấm sâu, cùng với nhiễm khuẩn huyết Candida và bệnh Candida phát tán chỉ xảy ra ở những người suy giảm miễn dịch và thường gây tử vong.

Hầu hết các nhiễm nấm Candida có nguồn gốc từ các nấm nội sinh. *C.albicans* cư trú với những số lượng nhỏ ở họng, đường tiêu hoá, âm đạo và là tác nhân gây bệnh Candida thường gặp nhất, gây nên trên 95% các nhiễm khuẩn này.



Bệnh sinh

Các hàng rào cơ giới, các tế bào viêm, miễn dịch thể dịch và miễn dịch trung gian tế bào loại bỏ Candida ở các vị trí nông, không tiết trùng. Đến lượt mình, các hệ vi khuẩn thường trú bình thường giới hạn số lượng nấm. Các vi khuẩn (1) ngăn cản sự dính của Candida vào các tế bào biểu mô, (2) cạnh tranh với nấm về chất dinh dưỡng và (3) ngăn cản sự chuyển đổi của nấm thành các thể xâm nhập mô của chúng. Khi bất kỳ một phản ứng trên nào bị cản trở, nhiễm khuẩn Candida xảy ra. Việc sử dụng kháng sinh gây hậu quả ức chế việc cạnh tranh của hệ vi khuẩn và là yếu tố thúc đẩy phổ biến nhất cho nhiễm nấm Candida. Trong những điều kiện phát triển không có đối lập, các nấm men chuyển đổi thành xâm nhập của chúng (sợi hoặc giả sợi), xâm nhập nông và kích thích một phản ứng viêm hay miễn dịch.

Mặc dù Candida cư trú trên bề mặt da, nó không gây nhiễm khuẩn khi không có một tổn thương da tạo thuận lợi. Yếu tố thúc đẩy phổ biến nhất là gầy mòn, mềm và phá huỷ da. Các vùng ẩm và ẩm mạn tính, chẳng hạn như giữa các ngón tay và ngón chân, giữa các nếp da và dưới các tả lót tạo thuận lợi cho bệnh Candida nông của da.

Tỷ lệ mới mắc của nhiễm khuẩn nấm Candida nặng mới tăng trong những năm gần đây ở một số nước, một phần do tăng số lượng của những bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính và suy giảm miễn dịch. Việc sử dụng thường xuyên các kháng sinh phổ rộng mạnh dẫn tới sự cư trú lan rộng của Candida ở những bệnh nhân yếu ớt. Việc sử dụng rộng rãi các thiết bị y tế, chẳng hạn như những ống thông nội mạch, các thiết bị kiểm tra, các ống nội khí quản, các ống thông nước tiểu tạo điều kiện cho nấm xâm nhập những vị trí vô khuẩn. Những người sử dụng ma tuý đường tĩnh mạch cũng phát sinh nhiễm nấm Candida sâu do việc cấy truyền nấm vào trong dòng máu.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Nhiễm khuẩn nông của da, họng và thực quản có nấm xâm nhập trong các lớp nông nhất của biểu mô và kết hợp với xâm nhập viêm cấp. Có các dạng nấm men, giả sợi nấm và sợi nấm. Các tế bào nấm men tròn, có đường kính từ 3- 4µm và các sợi nấm có vách. Viêm âm đạo do Candida có đặc điểm là xâm nhập nông của biểu mô vậy, nhưng xâm nhập viêm thường thưa thớt. Nhiễm khuẩn Candida sâu bao gồm nhiều áp xe vì thể bao gồm các nấm men và các sợi nấm, các mảnh mô hoại tử và các bạch cầu đa nhân trung tính.

Các nhiễm khuẩn da nông khác nhau biểu hiện như những vết sần, đỏ, căng, lan rộng để tạo thành các vùng đỏ hội tụ.

- Tưa: tổn thương này gặp ở lưỡi và niêm mạc miệng. Vào giai đoạn đầu của đời sống, tưa miệng là thể phổ biến nhất của bệnh nấm Candida và niêm mạc và viêm âm đạo do Candida trong khi có thai tạo khuynh hướng cho nhiễm khuẩn của trẻ sơ sinh. Tưa bao gồm những mảng giống sữa đông, màu trắng, dễ mủn dính vào các bề mặt bị tổn thương. Những mảng này bao gồm nấm, các mảnh vụn hoại tử, các bạch cầu đa nhân trung tính và các vi khuẩn và có thể bị bong ra khi chà xát. Lấy bỏ mảng này để lại một bề mặt chảy máu, đau.

- Viêm âm hộ- âm đạo do Candida: bệnh này biểu hiện là ngứa âm đạo và âm hộ kết hợp với chảy dịch âm đạo trắng, đặc. Các vùng tổn thương của âm hộ đỏ và căng. Viêm âm đạo do Candida mạnh nhất khi pH âm đạo thấp. Các kháng sinh chống vi khuẩn, có thai, đái tháo đường và corticosteroid tạo khuynh hướng cho sự phát triển của thể phổ biến này của viêm âm đạo.

- Nhiễm khuẩn huyết Candida và bệnh Candida tái phát: bệnh Candida hệ thống hiếm gặp và thường là sự kiện kết thúc của một bệnh làm nền tảng kết hợp với hệ thống miễn dịch bị tổn thương. Cùng với Candida albicans, các loài Candida khác cũng có thể gây nên bệnh nấm Candida xâm nhập. Nấm đi vào qua một tổn thương loét của da hoặc niêm mạc hoặc có thể được đưa vào do các phương tiện thay thuốc sử dụng (thẩm phân phúc mạc), các dụng cụ đo đường tĩnh mạch hoặc ống thông nước tiểu. Đường niệu bị tổn thương phổ biến nhất và tỷ lệ mới mắc ở phụ nữ gấp 4 lần so với nam giới. Tổn thương thận có thể do đường máu hoặc có thể phát sinh từ viêm thận bể thận lên.

Viêm nội tâm mạc do Candida: nhiễm khuẩn này có đặc điểm là những sùi lớn trên các van và tỷ lệ cao của các nghẽn mạch với các động mạch lớn. Ở hầu hết những bệnh nhân với viêm nội tâm mạc do Candida, nguyên nhân không phải là suy giảm miễn dịch do tính dễ bị tổn thương bất thường. Những người nghiện thuốc phiện sử dụng các kim tiêm không tiệt trùng và những người có bệnh van tim từ trước mới được điều trị kháng sinh kéo dài và đặt ống thông mạch máu có nguy cơ viêm nội tâm mạc. Một trong những biến chứng trầm trọng nhất của bệnh nấm Candida xâm nhập là nghẽn mạch nhiễm khuẩn huyết tới não.

4.2. Aspergillus

Các loài Aspergillus là những nấm của môi trường phổ biến gây nhiễm khuẩn nấm cơ hội, thường gặp ở phổi. Có ba typ khác nhau của bệnh nấm Aspergillus của phổi: (1) bệnh nấm Aspergillus phế quản- phổi dị ứng, (2) sự chiếm lĩnh một hang phổi có từ trước (u Aspergillus hay quả cầu nấm) và (3) bệnh nấm Aspergillus xâm nhập. Trong số trên 200 loài Aspergillus đã được xác định, khoảng 20 loài gây bệnh ở người. Một loài, A. fumigatus là tác nhân gây bệnh ở người thường gặp nhất.

Dịch tễ học

Aspergillus có mặt khắp thế giới, phát triển như những thực vật hoại sinh trong đất, vật liệu cây đang mục nát và phân bón. Bệnh nấm Aspergillus mắc phải do hít phải nấm trong môi trường. Nấm sinh sản bằng cách sản xuất ra nhiều bào tử nhỏ (2- 3µm), được biết là conidia. Nó được vận chuyển trong không khí vào hầu như tất cả các môi trường con người. Các bào tử này đủ nhỏ để đạt tới phế nang khi được hít vào. Tiếp xúc với Aspergillus là lớn nhất khi các chỗ cư trú tự nhiên của chúng bị đảo lộn, chẳng hạn như khi đào bới đất và vận chuyển những vật liệu hữu cơ đang mục nát.

Aspergillus có hình ảnh đặc trưng trong mô. Các sợi nấm có vách ngăn, có đường kính từ 2 đến 7µm và chia nhánh tăng dần ở những góc nhọn hiện rõ. Nhiều chỗ chia nhánh rẽ đôi, là lý do được đặt tên Aspergillus (từ tiếng Latin aspergene nghĩa là "tước").



4.2.1. Bệnh nấm *Aspergillus* phế quản phổi

Việc hít phải các bào tử *Aspergillus* làm phổi nhiễm các đường khí và phế nang với các kháng nguyên *Aspergillus*; sự tiếp xúc sau đó kích thích một phản ứng dị ứng ở những người nhạy cảm. Tình trạng nặng hơn nếu các bào tử nảy mầm và phát triển trong các đường khí, vì vậy gây nên phổi nhiễm kéo dài với kháng nguyên. Bệnh nấm *Aspergillus* phế quản phổi dị ứng thực chất chỉ gặp ở những người hen, 20% những người hen thường mắc bệnh này.

Các phế quản và các tiểu phế quản trong bệnh nấm *Aspergillus* phế quản phổi dị ứng bị viêm với xâm nhập của các lympho bào, tương bào và một số lượng thay đổi các bạch cầu ái toan. Đôi khi các đường khí chứa đầy chất nhầy và các sợi nấm. Bệnh nhân thường có biểu hiện trầm trọng thêm của hen, thường kèm theo xâm nhập viêm ở phổi và tăng bạch cầu ái toan.

U nấm *Aspergillus* xảy ra ở những người có các hang ở phổi hoặc giãn phế quản.

Các bào tử được hít vào nảy mầm trong không khí ẩm và ẩm của những hốc rỗng này và lấp đầy chúng bằng những khối sợi nấm. Nấm không xâm nhập mà chỉ khu trú trong các khoang chứa khí bởi các bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào.

Giải phẫu bệnh

Một u nấm *Aspergillus* (aspergilloma), cũng được gọi là “quả bóng nấm” gồm một khối hình trong hoặc nhiều thùy, đặc của những sợi nấm đan xen với nhau, có đường kính từ 1 đến 7cm, trong một hang xơ. Vách hang là một mô liên kết tạo keo, bị xâm nhập bởi các lympho bào và tương bào. Các sợi nấm không xâm nhập mô phổi nằm dưới.

Biểu hiện lâm sàng

U nấm *Aspergillus* xảy ra ở những người có bệnh phổi làm nền tảng phổ biến nhất là bệnh lao hang cũ và các triệu chứng tương ứng với bệnh nền tảng. Hình ảnh X quang của một hình quả bóng tròn đặc trong một hang là đặc trưng. Trong phần lớn trường hợp, u nấm *Aspergillus* được để lại không điều trị, nhưng phẫu thuật cắt bỏ cũng được chỉ định trong một số trường hợp.

4.2.2. Bệnh nấm *Aspergillus* ở các bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính

Bất kỳ trạng thái nào có giảm số lượng hoặc hoạt động của bạch cầu đa nhân trung tính đều tạo khuynh hướng cho nhiễm nấm *Aspergillus* xâm nhập. Những trạng thái phổ biến nhất là bệnh bạch cầu cấp tính và liệu pháp độc tế bào liều cao, cả hai đều kèm theo giảm các thành phần của tủy xương. Ở những bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính nặng, các bào tử được hít vào nảy mầm để sinh ra những sợi nấm. Chúng xâm nhập qua các phế quản để đi vào nhu mô phổi, từ đây nấm có thể lan tràn rộng.

Giải phẫu bệnh

Aspergillus dễ dàng xâm nhập các mạch máu và gây nên các huyết khối. Do đó, nhiều nhồi máu dạng cục được tìm thấy khắp hai phổi. Xâm nhập vào các động mạch phổi lớn hơn gây các ổ nhồi máu lớn, hình cái nêm, đáy dựa trên màng phổi.

Xâm nhập huyết quản bởi nấm cũng dẫn đến việc phát tán rộng của nhiễm khuẩn vào não, tim, thận và các tạng khác. Về vi thể, các sợi *Aspergillus* sắp xếp theo hình nan hoa xung quanh các huyết quản và lan tràn qua các vách huyết quản từ nhu mô phổi xung quanh. Bệnh *Aspergillus* cấp tính cũng có thể bắt đầu trong xoang mũi và lan tràn tới mắt, hốc mắt và não.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm *Aspergillus* biểu hiện như sốt và xâm nhập phổi nhiều ổ ở một bệnh nhân có giảm bạch cầu đa nhân trung tính nặng. Vì huyết khối phổ biến và việc phát tán theo dòng máu, bệnh *Aspergillus* xâm nhập thường gây tử vong. Điều trị chống nấm với amphotericin B có thể có hiệu quả nhưng phải bắt đầu sớm và dùng với liều cao.

4.3. Bệnh nấm *Mucor* (bệnh nấm tiếp hợp *zygomycetes*)

Nhiều loại nấm của môi trường có liên quan, chủ yếu là các loài *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor* và *Absidia* gây nên các nhiễm khuẩn cơ hội, xâm nhập, hoại tử, nặng bắt đầu ở trong các xoang mũi và phổi. Các nấm này là các thành phần của lớp *Zygomycetes*, loại *Mycorales* và các nhiễm khuẩn do chúng gây ra thường được gọi là bệnh nấm *Mucor* hoặc bệnh nấm tiếp hợp *Zygomycetes*.

Các *Zygomycetes* có hình ảnh đặc trưng trong các lát cắt mô và thường có thể được phân biệt với các nấm gây bệnh khác. Chúng có kích thước lớn (chiều ngang 8-15µm), chia nhánh ở các góc vuông, có thành mỏng, không có vách ngăn. Trên các lát cắt, chúng xuất hiện như những ống rỗng. Do không có các vách ngang, chất chứa dịch chảy đi để lại những đoạn rỗng dài. *Zygomycetes* cũng có thể giống các “dải ruban vận vận”, chúng là những sợi nấm bị xẹp.

Dịch tể học

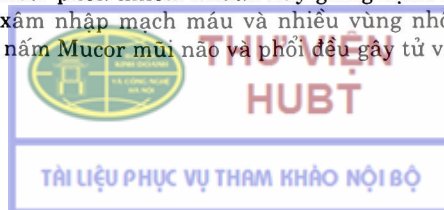
Rhizopus, *Rhizomucor*, *Mucor* và *Absidia* có ở khắp nơi trong môi trường, sống trong đất, thức ăn và các vật liệu thực vật đang mục nát. Các bào tử được hít vào và ở những người nhạy cảm, bệnh bắt đầu ở phổi. Bệnh nấm *Mucor* đặc biệt hay xảy ra trong khung cảnh của một bệnh lâm cơ sở, đặc biệt các bệnh đái tháo đường nặng, bệnh phổi, ung thư và giảm bạch cầu nặng.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Ba thể chiếm ưu thế của bệnh nấm *Mucor* là mũi não, phổi và dưới da.

- Bệnh nấm *Mucor* mũi não: trong bệnh này, nấm tăng sinh trong các xoang mũi, xâm nhập vào các mô xung quanh, lan tràn vào các mô mềm của mặt, các dây thần kinh, các mạch máu và não. Vòm miệng và các cuốn mũi được phủ bởi các vảy đen và mô nằm dưới mủn và chảy máu. Các sợi nấm phát triển vào các động mạch và gây một huyết khối nhiễm khuẩn, tiến triển nhanh, phá hủy của các mô bị tổn thương. Sự lan rộng vào não dẫn đến một viêm não chảy máu, hoại tử, gây tử vong. Điều trị đòi hỏi cắt bỏ các mô bị tổn thương, dùng thuốc amphotericin B và sửa chữa bất thường tạo khuynh hướng nhiễm khuẩn.

- Bệnh nấm *Mucor* phổi: nhiễm khuẩn này giống bệnh nấm *Aspergillus* phổi xâm nhập, bao gồm xâm nhập mạch máu và nhiều vùng hoại tử nhiễm khuẩn khắp phổi. Cả nhiễm nấm *Mucor* mũi não và phổi đều gây tử vong.



- Bệnh nấm tiếp hợp Zygomycetes: nhiễm khuẩn này giới hạn ở các vùng nhiệt đới và được gây nên do *Basidiobolus haptosporus*. Nấm này phát triển chậm trong mô mỡ dưới da, gây nên một khối viêm cứng to dần, thường ở vai, thân mình, mông hoặc đùi.

4.4. Bệnh nấm *Cryptococcus*

Bệnh nấm cryptococcus là một bệnh nấm hệ thống gây nên do *Cryptococcus neoformans*, chủ yếu gây tổn thương màng não và phổi. *C.neoformans* phân bố toàn cầu. Nguồn dự trữ chính của nấm là phân chim bồ câu, kiểm tính và tăng thẩm thấu. Điều kiện này giữ cho cryptococcus nhỏ, vì vậy cho phép vi khuẩn được hít vào và xâm nhập vào các tiểu phế quản tận. *C.neoformans* là loài duy nhất trong các nấm gây bệnh có vỏ proteoglycan, nó là cần thiết cho đặc tính gây bệnh của chúng. Loại nấm này xuất hiện như những nấm men kiểm tính, nhuộm nhạt màu với một vỏ nhầy rõ dày 3- 5µm.

Dịch tễ học

Cryptococcus là loại duy nhất chỉ gây bệnh ở người có miễn dịch trung gian tế bào bị cản trở. Mặc dù vi khuẩn có ở khắp nơi và việc phơi nhiễm là phổ biến. *Cryptococcus* còn là một bệnh hiếm khi không có một bệnh làm nền tảng. Bệnh ít phổ biến ngay cả ở những người chăn nuôi chim bồ câu, họ thường phơi nhiễm với một lượng cây truyền lớn của vi khuẩn. *Cryptococcus* xảy ra ở những bệnh nhân mắc AIDS, các u lympho (đặc biệt là bệnh Hodgkin), bệnh bạch cầu và sarcoid ở những người được điều trị với liều cao corticosteroid.

Bệnh sinh

Ở những người chưa bị tổn hại về miễn dịch, các bạch cầu đa nhân trung tính và các đại thực bào phagocytosis giết *C.neoformans* và không phát sinh bệnh trên lâm sàng. Trái lại, ở bệnh nhân với miễn dịch trung gian tế bào bị tổn hại, cryptococcus sống sót, sinh sản tại chỗ và rồi phát tán đi. Thậm chí, tuy phổi là vị trí vào của vi khuẩn, hệ thống thần kinh trung ương là vị trí phổ biến nhất do môi trường đặc biệt thuận lợi của dịch não tủy.

Giải phẫu bệnh

Trên 95% các nhiễm khuẩn cryptococcus gây tổn thương màng não và não. Các tổn thương ở phổi có thể được chứng minh ở một nửa số bệnh nhân và một số nhỏ có tổn thương của da, gan, lách, thượng thận và xương. Trong viêm màng não não do *Cryptococcus* toàn bộ não sưng và mềm, và các màng não dày và dạng nhầy, do xâm nhập của các huyết quản có vỏ dày. Phản ứng viêm thay đổi lớn nhưng thường tối thiểu, với những số lượng lớn *Cryptococcus* xâm nhập mô không có các tế bào viêm. Khi có mặt, phản ứng viêm là bạch cầu đa nhân trung tính, lympho bào hoặc u hạt.

Bệnh nấm *Cryptococcus* ở phổi có thể xuất hiện như một bệnh lan toả hoặc những vùng cô lập đông đặc. Các phế nang bị tổn thương giãn rộng do những cụm nấm thường kết hợp với một phản ứng viêm tối thiểu.

Do vỏ nấm dày, *C.neoformans* nhuộm kém với nhuộm hematoxylin và eosin thông thường và xuất hiện như những bong bóng hoặc như những lỗ thủng trên các lát cắt mô. Nhuộm nấm thông thường (PAS và GMS) phát hiện nấm men rõ nhưng không nhuộm được vỏ polysaccharid. Vì vậy, nấm xuất hiện như được vây quanh bởi một quang sáng. Vỏ nấm có thể được chứng minh bằng nhuộm mucicarmine.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh *Cryptococcus* của hệ thống thần kinh trung ương thường bắt đầu một cách kín đáo với những triệu chứng chung bao gồm đau đầu, choáng váng, ngủ kém và mất ngủ phối hợp. Viêm màng não do *cryptococcus* không được điều trị chắc chắn gây tử vong, việc điều trị đòi hỏi dùng thuốc chống nấm hệ thống kéo dài. Viêm phổi do *cryptococcus* biểu hiện như một bệnh phổi tiến triển nặng dần lan toả.

4.5. Bệnh nấm histoplasma

Bệnh nấm *Histoplasma* là bệnh nấm gây nên do *Histoplasma capsulatum*, bệnh thường tự giới hạn nhưng cũng có thể dẫn đến bệnh u hạt hệ thống. Mặc dù hầu hết các trường hợp bệnh *Histoplasma* là không có triệu chứng, nhiễm khuẩn phát tán nặng dần xảy ra ở những người có miễn dịch trung gian tế bào bị cản trở. *H.capsulatum* là một nấm lưỡng hình phân bố toàn cầu, phát triển như mốc trong môi trường xung quanh và thường như nấm men trong cơ thể (37°C). Tế bào nấm men tròn và có phần thân kiềm ở trung tâm được vây quanh bởi một vùng sáng hoặc quang sáng. Nó lại được bao bọc bởi một vách tế bào cứng đường kính từ 2 đến 4µm. Trong những tổn thương bã đậu, ở đây, nấm men bị thoái hoá, nhuộm tẩm bạc xác định sự còn lại của nấm men.

Dịch tễ học

Bệnh *Histoplasma* mắc phải do hít phải các bào tử nhiễm khuẩn của *H.capsulatum*. Nguồn dự trữ của nấm là phân chim và ở trong đất. Ở Mỹ, các vùng bệnh dịch địa phương cao là các vùng Đông và Trung Hoa kỳ, Tây Mexico, Trung Mỹ, các nước phía bắc của Nam Mỹ và Argentina. Ở các vùng nhiệt đới, các ổ dơi, các hang và đất gần các cây là các ổ phơi nhiễm.

Bệnh sinh

Bệnh nấm *Histoplasma* giống bệnh lao về nhiều cách. Nhiễm khuẩn nguyên thủy bắt đầu với thực tượng các bào tử dính bởi các đại thực bào của phế nang. Giống như *M.tuberculosis*, *H.capsulatum* sinh sản trong các đại thực bào nguyên thủy về miễn dịch. Do nấm phát triển, có các đại thực bào bổ sung được chiêu mộ đến vị trí nhiễm khuẩn, tạo nên một vùng đông đặc của phổi. Một số ít đại thực bào đầu tiên mang nấm đến các hạch rốn phổi và trung thất rồi đi khắp cơ thể. Ở đây, nấm gây nhiễm khuẩn tiếp các tế bào của hệ thống bạch cầu đơn nhân/ đại thực bào. Nấm tăng sinh trong các đại thực bào được ký sinh cho đến khi tức chủ tạo được các phản ứng quá mẫn và miễn dịch do trung gian tế bào, thường trong 1 đến 3 tuần lễ. Phản ứng miễn dịch bình thường kiểm chế nấm ở hầu hết những người nhiễm khuẩn. Các đại thực bào đã bị hoạt hoá phá huỷ các nấm men đã bị thực bào, tạo thành các u hạt hoại tử ở vị trí nhiễm khuẩn.



Diễn biến của nhiễm khuẩn thay đổi theo kích thước của chất cấy truyền nhiễm khuẩn và tiềm năng miễn dịch của túc chủ. Hầu hết các nhiễm khuẩn (95%) là những chất cấy truyền của nấm ở những người có tiềm năng miễn dịch. Chúng gây nhiễm khuẩn những vùng nhỏ của phổi và hạch bạch huyết vùng và còn không gây chú ý. Mặt khác, việc hít phải một lượng lớn nấm khi một chỗ trú của chim bị phá vỡ, có thể dẫn đến bệnh Histoplasma phổi tiến triển nhanh với một vùng đông đặc lớn, tổn thương hạch trung thất và rốn phổi nổi bật và sự lan tràn của nhiễm khuẩn tới gan, lách và tuỷ xương.

Bệnh Histoplasma phát tán phát sinh ở những người không tạo được một phản ứng miễn dịch hiệu quả với *H. encapsulatum*. Các trẻ em, những người mắc AIDS, những người được điều trị bằng corticosteroid có nguy cơ đặc biệt. Đồng thời, một số người với bệnh là nền móng đã biết cũng phát sinh bệnh nấm Histoplasma phát tán.

Giải phẫu bệnh

Bệnh nấm Histoplasma tự giới hạn cấp tính có đặc điểm là sự phát sinh các u hạt hoại tử bã đậu trong phổi, các hạch trung thất và rốn phổi, lách và gan. Thời kỳ đầu trong diễn biến của nhiễm khuẩn, chất bã đậu được vây quanh bởi các đại thực bào, các tế bào khổng lồ Langerhans, các lympho bào và các tương bào. Các thể nấm men của *H. capsulatum* có thể được phát hiện cả trong các đại thực bào và trong chất bã đậu. Thông thường, các thành phần tế bào của u hạt biến mất một phần lớn và chất bã đậu vôi hoá tạo thành một “nhân xơ bã đậu”.

Bệnh Histoplasma phát tán có đặc điểm là một xâm nhập cơ quan nặng dần với các đại thực bào chứa *H. capsulatum*. Trong những trường hợp nhẹ, phản ứng miễn dịch đủ để ức chế nhưng không loại trừ được nhiễm khuẩn. Trong những thời kỳ dài, bệnh còn khu trú chủ yếu trong các đại thực bào và trong các cơ quan bị nhiễm khuẩn. Trong những trường hợp suy giảm miễn dịch nặng, các cụm lớn của các đại thực bào chứa đầy *H. capsulatum* xâm nhập gan, lách, phổi, ruột non, các thượng thận và màng não.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các nhiễm khuẩn là không có triệu chứng, nhưng với bệnh lan rộng, các bệnh nhân biểu hiện sốt, đau đầu và ho. Các triệu chứng này tồn tại trong ít ngày đến ít tuần nên bệnh không cần điều trị.

Bệnh Histoplasma phát tán biểu hiện sút cân, sốt gián đoạn, suy yếu. Trong những trường hợp suy giảm miễn dịch nhẹ, bệnh có thể tồn tại và tiến triển trong nhiều năm, thậm chí hàng thập kỷ. Với suy giảm miễn dịch nặng hơn, bệnh nấm Histoplasma phát tán tiến triển nhanh, thường gây sốt cao, ho, giảm cả ba dòng tế bào máu và những thay đổi trong tình trạng tinh thần. Bệnh nấm Histoplasma phát tán được điều trị bằng các tác nhân chống nấm hệ thống.

4.6. Bệnh nấm *Coccidioides immitis*

Bệnh nấm *Coccidioides immitis* là một nhiễm khuẩn nấm hoại tử mạn tính về lâm sàng và giải phẫu bệnh giống bệnh lao. Bệnh gây nên do *Coccidioides immitis* bao gồm một giới hạn rộng của các nhiễm khuẩn bắt đầu như phế viêm ổ. Hầu hết



các trường hợp là nhẹ và không có triệu chứng và giới hạn ở phổi và hạch bạch huyết vùng. Đôi khi nhiễm khuẩn *C.immitis* lan tràn ra ngoài phổi gây bệnh đe dọa đến cuộc sống.

Dịch tễ học

C.immitis là một nấm lưỡng hình phát triển như nấm mốc trong đất. Ở đây, nó tạo thành các bào tử. Các bào tử được hít vào các phế nang và các tiểu phế quản tận, nở to ra thành các cầu nhỏ để tạo thành các bào tử nang, là những cấu trúc có chiều ngang 30 đến 60µm. Các bào tử nang được lấp đầy dần bởi các nội bào tử, chiều ngang từ 1 đến 5µm. Nó được tích lũy bởi quá trình tạo nội bào tử, một quá trình duy nhất trong các nấm gây bệnh. Các bào tử nang thường vỡ ra và giải phóng các nội bào tử và rồi lại lặp lại chu kỳ.

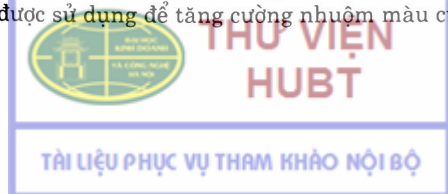
C.immitis có trong đất, trong các vùng khí hậu giới hạn, đặc biệt các vùng sống của Sonoran thấp của Tây bán cầu. Đây là những vùng có mùa hè nóng, ít mưa và mùa đông nhẹ. Ở Mỹ, các vi khuẩn ở những người có khả năng miễn dịch và là bệnh cấp và tự giới hạn. Tổn thương phổi lan rộng và bệnh phát nhanh chóng có thể xảy ra ở những người từ một vùng không có bệnh dịch địa phương phơi nhiễm với những số lượng lớn nấm.

Bệnh nấm *Coccidioides immitis* phát tán xảy ra ở những người bị suy giảm miễn dịch, hoặc từ nhiễm tiên phát hoặc do tái hoạt hoá của một bệnh cũ. Các bệnh nhân với u lympho, bệnh bạch cầu hoặc AIDS và những người được điều trị ức chế miễn dịch có nguy cơ phát tán bệnh. Một số nhóm chủng tộc, bao gồm những người Philippin, các người châu Á khác, những người da đen đặc biệt nhạy cảm với sự phát tán của bệnh nấm *Coccidioides immitis*, có lẽ vì những khiếm khuyết miễn dịch đặc hiệu. Nguy cơ phát tán của bệnh nấm này ở những người Philippin hiện nay cao gấp 175 lần so với người da trắng. Những người phụ nữ đang có thai cũng thường nhạy cảm với sự lan tràn của bệnh nếu họ mắc nhiễm khuẩn tiên phát trong nửa sau thời kỳ có thai.

Giải phẫu bệnh

Bệnh nấm *Coccidioides immitis* tự giới hạn cấp tính gây nên một tổn thương đơn độc hoặc một vùng đông đặc thành mảng của phổi, trong đó các phế nang bị tổn thương bị xâm nhập bởi các bạch cầu đa nhân trung tính và các đại thực bào. Các thể cầu nhỏ của *C.immitis* kích thích một xâm nhập của các đại thực bào, trong khi các nội bào tử thu hút chủ yếu các bạch cầu đa nhân trung tính. Với sự khởi đầu của một phản ứng miễn dịch, một u hạt hoại tử bã đậu phát sinh. Một phản ứng miễn dịch có hiệu quả làm cho u hạt khỏi, đôi khi để lại một nhân xơ bã đậu bao gồm chất bã đậu và một riềm các đại thực bào còn lại và một vỏ xơ mỏng. Trái với bệnh nấm *Histoplasma* các u hạt cũ của bệnh nấm *Coccidioides immitis* hiếm khi vôi hoá.

Các cầu nhỏ và các nội bào tử của *C.immitis* nhuộm với hematoxylin và eosin. Các cầu nhỏ trong những giai đoạn khác nhau xuất hiện như những vùng kiểm tính. Những cầu nhỏ thuần thực (bào tử nang) chứa những nội bào tử xuất hiện như những vòng kiểm tính nhỏ hơn. Như trong các nhiễm khuẩn nấm khác, nhuộm PAS và GMS có thể được sử dụng để tăng cường nhuộm màu của *C.immitis*.



Bệnh nấm *Coccidioides immitis* phát tán có gây tổn thương hầu như ở bất kỳ vị trí nào của cơ thể và có thể biểu hiện một vị trí ngoài lồng ngực đơn thuần hoặc như một bệnh lan rộng, bao gồm các tổn thương của da, xương, màng não, gan, lách và đường tiết niệu sinh dục. Phản ứng viêm ở các vị trí bệnh phát tán thay đổi lớn, từ một xâm nhập của các bạch cầu đa nhân trung tính đến một phản ứng u hạt.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm *Coccidioides immitis* là một bệnh của những biểu hiện hay thay đổi, từ một nhiễm khuẩn hô hấp không rõ trên lâm sàng với một bệnh phát tán và gây tử vong nhanh. Những thầy thuốc ở những vùng có bệnh dịch địa phương có kinh nghiệm nhất trong chẩn đoán bệnh nấm *Coccidioides immitis*, nhận thấy rằng không có một dấu hiệu hoặc triệu chứng nào có thể là biểu hiện của nhiễm khuẩn này. Vì vậy, nó kết hợp bệnh giang mai và sốt thương hàn như một “mô phỏng lớn”.

Hầu hết những người mắc bệnh nấm *Coccidioides immitis* (>60%) là không có triệu chứng. Những người khác biểu hiện như một hội chứng giống cúm, có đặc điểm là sốt, ho, đau ngực và tình trạng khó chịu. Nhiễm khuẩn thường khởi một cách tự phát. Sự tạo thành hay là một biến chứng phổ biến nhất của bệnh nấm *C.immitis* phổi, mặc dù nó chỉ xảy ra ở một số ít bệnh nhân (<5%). Hang, có thể nhầm với bệnh lao, thường chỉ có một hang và có thể tồn tại trong nhiều năm. Sự tiến triển hoặc tái hoạt hoá của bệnh có thể dẫn đến những tổn thương phá hủy của phổi hoặc trầm trọng hơn bệnh phát tán.

Các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nấm *C.immitis* thay đổi theo vị trí bị tổn thương. Viêm màng não do *C.immitis* biểu hiện là đau đầu, sốt, biến đổi của tình trạng tinh thần, co giật và thường tử vong nếu không điều trị. Các tổn thương da của bệnh nấm *C.immitis* phát tán thường có hình ảnh mụn cóc. Ngay cả được điều trị bằng amphotericin B, tiên lượng thường xấu trong bệnh nấm *C.immitis* phát tán.

4.7. Bệnh nấm Blastomyces

Bệnh nấm *Blastomyces* là một bệnh u hạt và mưng mủ mạn tính của phổi, thường dẫn đến phát tán của bệnh tới các vị trí khác của cơ thể, chủ yếu là da và xương. Nấm gây bệnh là *Blastomyces dermatitidis*, một nấm lưỡng hình phát triển như mốc trong đất ẩm, ẩm ướt, có nhiều trong các vật liệu thực vật đang mục nát.

Dịch tễ học

Bệnh nấm *Blastomyces* mắc phải do hít phải các bào tử nhiễm khuẩn từ đất. Nhiễm khuẩn xảy ra trong các vùng địa lý giới hạn của Bắc Mỹ, Trung và Nam Mỹ, châu Phi và có thể Trung đông. Ở Mỹ, nấm thành dịch địa phương dọc theo các vùng của các sông Mississippi và sông Ohio, các sông St.Lawrence. Sự xáo trộn đất, hoặc do xây dựng, hoặc do các hoạt động giải trí như săn bắn hoặc cắm trại dẫn đến việc hình thành các khí dung có chứa các bào tử nấm.

Bệnh sinh

Các bào tử của *B.dermatitis* được hít vào nảy mầm để tạo thành các nấm men, chúng sinh sản bằng cách nảy chồi. Túc chủ phản ứng với nấm tăng sinh với

các bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào, gây phế quản phế viêm ổ. Mặc dù có phản ứng viêm, nấm vẫn tồn tại cho đến khi khởi đầu của một phản ứng quá mẫn đặc hiệu và miễn dịch do trung gian tế bào, khi các bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào đã hoạt hoá giết chúng.

Giải phẫu bệnh

Bệnh nấm *Blastomyces* thường gây bệnh ở phổi. Ở đây, nhiễm khuẩn thường gây các vùng đặc nhỏ của phổi. *B. dermatitidis* gây nên một phản ứng viêm hỗn hợp mưng mủ và u hạt và ngay cả ở trên cùng một bệnh nhân, các tổn thương có thể thay đổi từ các áp xe bạch cầu đa nhân trung tính đến các u hạt tế bào bán liên. Mặc dù bệnh phổi thường khởi do sẹo hoá, một số bệnh nhân phát triển các tổn thương kê hoặc hang tiến triển nặng dần. Khi nhiễm khuẩn lan tràn ra ngoài phổi, da (>50%) và xương (>10%) là những vị trí tổn thương phổ biến. Nhiễm khuẩn da thường kích thích một quá sản giả ung thư biểu mô rõ rệt, gây hình ảnh mụn cóc của tổn thương.

Các vùng nhiễm khuẩn chứa nhiều *B. dermatitidis*, chúng có hình cầu và chiều ngang từ 8 đến 14µm với các chồi đáy rộng và nhiều nhân ở thể trung tâm. Với nhuộm hematoxylin eosin, nấm men xuất hiện như những vòng với các vách tế bào rõ, dày. Các nấm men có thể được tìm thấy trong các tế bào bán liên, các đại thực bào, các tế bào khổng lồ hoặc chúng có thể nằm tự do trong các áp xe.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm *Blastomyces* phổi là tự giới hạn ở một phần ba các trường hợp. Nhiễm khuẩn cấp có triệu chứng biểu hiện là một bệnh giống cúm với sốt, đau khớp và đau cơ. Bệnh phổi tiến triển nặng dần có đặc điểm là sốt nhẹ, sút cân, ho và xâm nhập thùy trên của phổi nổi bật trên hình chụp X quang lồng ngực. Các tổn thương da, thường giống ung thư biểu mô vảy của da, là biểu hiện phổ biến nhất của bệnh phát tán ngoài phổi. Mặc dù nhiễm khuẩn ở phổi đã khỏi hoàn toàn, ở một số bệnh nhân, bệnh nấm *Blastomyces* có thể xuất hiện ở các vị trí xa nhiều tháng hay nhiều năm sau đó.

4.8. Bệnh nấm paracoccidioides (bệnh nấm *Blastomyces* Nam Mỹ)

Bệnh nấm paracoccidioides là một nhiễm khuẩn u hạt mạn tính bắt đầu với tổn thương phổi mạn tính và phát tán để gây tổn thương da, họng, tuyến thượng thận và các đại thực bào của gan, lách và hạch. Nấm gây bệnh là *Paracoccidioides brasiliensis*, một loại nấm lưỡng hình, thể mốc của nấm được cho là có trong đất.

Dịch tễ học

Bệnh nấm *Paracoccidioides* mắc phải do hít phải các bào tử từ môi trường trong các vùng giới hạn của Trung và Nam Mỹ. Hầu hết các nhiễm khuẩn là không có triệu chứng. Việc tái hoạt hoá của một nhiễm khuẩn tiềm tàng xảy ra, và một số người có thể phát sinh bệnh hoạt động nhiều năm sau khi ra khỏi vùng bệnh dịch địa phương. Đáng chú ý là nam giới mắc các nhiễm khuẩn không triệu chứng 15 lần phổ biến hơn ở phụ nữ, có lẽ do ảnh hưởng của hormon trong chuyển đổi nấm thành pha nấm men.



Giải phẫu bệnh

Bệnh nấm *Paracoccidioides* có thể chỉ gây tổn thương phổi hoặc nhiều vị trí ngoài phổi, phổ biến nhất là da, các bề mặt niêm mạc và các hạch bạch huyết. *P. brasiliensis* kích thích một phản ứng hỗn hợp mưng mủ và u hạt, tạo nên những tổn thương giống như trong bệnh nấm *blastomyces* hoặc *coccidioides*.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm *paracoccidioides* thường là một bệnh cấp tự giới hạn và triệu chứng tối thiểu. Các tổn thương của tổn thương phổi tiến triển nặng dần giống các triệu chứng của bệnh lao. Các loét da niêm mạc mạn tính là biểu hiện thường gặp nhất của bệnh ngoài phổi.

4.9. Bệnh nấm *Sporotrichum*

Bệnh nấm *Sporotrichum* là một nhiễm khuẩn mạn tính của da, các mô dưới da và các hạch bạch huyết vùng gây nên do *Sporothrix schenckii*. Loại nấm lưỡng hình này phát triển như mốc trong đất và các vật liệu thực vật đang mục nát và trong cơ thể như những nấm men.

Dịch tễ học

Bệnh nấm *Sporotrichum* là bệnh dịch địa phương trong những vùng của châu Mỹ và Nam Phi. Hầu hết các trường hợp là bệnh da do hậu quả của việc cấy truyền nấm do tai nạn từ các gai hoặc các mảnh vỡ hoặc vận chuyển cây lau hoặc cỏ. Bệnh nấm *Sporotrichum* da đặc biệt phổ biến ở những người làm vườn, (đặc biệt là những người trồng hoa hồng), những công nhân của vườn ươm cây, và những người khác bị các vết trầy xước trong khi làm việc với đất, rêu, cỏ khô, gỗ. Tuy nhiên, các động vật nhiễm khuẩn, đặc biệt là mèo cũng có thể truyền bệnh.

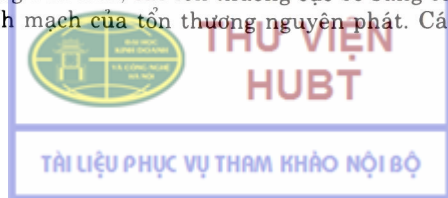
Giải phẫu bệnh

Khi cấy truyền vào da, *S. schenckii* tăng sinh tại chỗ kích thích một phản ứng viêm gây ra một tổn thương loét nốt. Nhiễm khuẩn thường lan dọc theo các kênh bạch mạch dưới da gây nên một chuỗi các tổn thương da dạng cục tương tự. Các bệnh ngoài da ít phổ biến hơn tổn thương da. Tổn thương khớp và xương là thể phổ biến nhất của không phải da và các nhiễm khuẩn của cổ tay, khuỷu tay, mắt cá chân hoặc khớp gối chiếm hầu hết (80%) các trường hợp.

Các tổn thương của bệnh nấm *Sporotrichum* của da thường tập trung ở trung bì hoặc mô dưới da. Vùng chu vi của các nốt là các u hạt và vùng trung tâm là mưng mủ. Da xung quanh biểu hiện quá sản giả ung thư biểu mô mạnh. Một số nấm men được vây quanh bởi một vùng ưa toan và được gọi là thể sao. Các chất vây quanh các nấm men (chất Splendore- Hoeppli) có lẽ bao gồm các phức hợp kháng nguyên kháng thể.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm *Sporotrichum* của da bắt đầu như một tổn thương cục duy nhất ở vị trí cấy truyền, điển hình ở bàn tay, cánh tay hoặc chân. Nhiều tuần lễ sau khi xuất hiện tổn thương đầu tiên, các tổn thương cục bổ sung có thể xuất hiện dọc theo đường dẫn lưu bạch mạch của tổn thương nguyên phát. Các cục thường bị loét và



chảy dịch máu thanh dịch. Tổn thương khớp biểu hiện đau và sưng của khớp bị bệnh, không có tổn thương của da phủ trên. Nếu không điều trị, bệnh nấm Sporotrichum của da tiếp tục lan tràn dọc theo da. Tổn thương da đáp ứng với điều trị iod hệ thống, nhưng bệnh nấm Sporotrichum không ở da đòi hỏi điều trị chống nấm hệ thống.

4.10. Bệnh nấm Chromomyces

Bệnh nấm Chromomyces là một nhiễm khuẩn mạn tính của da gây nên do nhiều loại nấm sống như những thực vật hoại sinh trong đất và những vật liệu thực vật đang mục nát. Nấm có màu nâu, tròn, vách dày, chiều ngang 8µm và giống như “đồng xu bằng đồng”. Nhiễm khuẩn phổ biến nhất ở những công nhân nông nghiệp đi chân đất ở các vùng nhiệt đới. Ở những người này, nấm được cấy truyền do chấn thương, thường ở dưới khớp gối. Các tổn thương bắt đầu như những mụn mủ và sau nhiều năm trở thành mụn cóc, đóng vảy và đôi khi loét. Nhiễm khuẩn lan tràn do phát triển liên tục và qua các bạch mạch và đôi khi có thể gây tổn thương toàn bộ chân.

4.11. Nấm da

Các nấm da là những nấm gây nhiễm khuẩn nông cư trú của các mô sừng hoá bao gồm da, lông và móng. Có khoảng 40 loài nấm da được chia làm ba hệ: Trichophyton, Microsporum và Epidermophyton. Mặc dù các nhiễm khuẩn nấm da là những bệnh không quan trọng nhưng chúng là những bệnh da phổ biến nhất làm người ta cần sự chăm sóc y tế. Các nấm da tồn tại trên đất, trên các động vật và trên người. Hầu hết các nhiễm khuẩn nấm da ở các nước ôn đới mắc phải do tiếp xúc với những người có tóc hoặc da bị nhiễm khuẩn.

Giải phẫu bệnh

Nấm da tăng sinh trên các mô sừng hoá bề mặt thường không thể sống sót dài hơn. Ở da, chúng lan tràn theo hướng ly tâm từ vị trí cấy truyền, tạo nên những tổn thương tròn, lan rộng với các bờ có giới hạn rõ rệt.

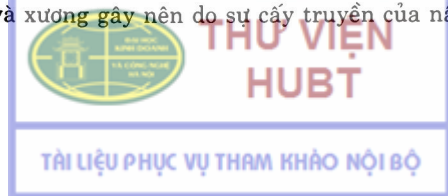
Nhiễm khuẩn nấm da gây dày biểu mô vảy, làm tăng số lượng các tế bào sừng hoá. Các tổn thương đủ nặng để được sinh thiết cho thấy một xâm nhập viêm lympho bào nhẹ trong trung bì. Các sợi nấm và các bào tử của nấm da gây nhiễm khuẩn được giới hạn ở phần không còn sống sót của da, tóc và móng.

Biểu hiện lâm sàng

Các nhiễm khuẩn nấm da được gọi theo vị trí của tổn thương (ví dụ da đầu, bệnh nấm da đầu; chân, bệnh nấm da chân; móng, bệnh nấm móng; các vùng hăm của háng, bệnh nấm da đùi). Các nhiễm khuẩn này thay đổi từ bệnh không triệu chứng đến phát ban, ngứa khó chịu. Các nhiễm khuẩn nấm da được điều trị bằng các tác nhân chống nấm mới.

4.12. U nấm

U nấm là một nhiễm khuẩn tiến triển chậm, khu trú, thường gây biến dạng của da, các mô mềm và xương gây nên do sự cấy truyền của nấm cư trú trong đất



khác nhau và các vi khuẩn sợi. Chân là vị trí nhiễm khuẩn phổ biến nhất và được biết là chân Madura. Các nấm gây bệnh bao gồm *Madurella Mycetomatis*, *Petridium boydii*, *Actinomadura Madura* và *Norcadia brasiliensis*.

Dịch tễ học

U nấm thường xảy ra trong các vùng nhiệt đới ở những người làm trang trại và những người lao động ngoài trời thường dễ bị chấn thương da. Chân là vị trí tổn thương phổ biến nhất ở những nơi người ta đi chân trần trên đất ướt sũng. Việc ngâm chân thường xuyên làm trợt da, tạo thuận lợi cho việc cấy truyền sâu của nấm trong đất.

Giải phẫu bệnh

Trong mô dưới da, nấm được cấy truyền vào tăng sinh, lan tràn tới các mô kế cận, kể cả xương. Nhiễm khuẩn kích thích một xâm nhập viêm hỗn hợp tạo mủ và u hạt, thường không loại trừ được nấm gây nhiễm khuẩn. Mô hạt vây quanh và sẹo hoá gây biến dạng tiến triển nặng dần của các vị trí bị tổn thương.

Một u nấm bắt đầu như một áp xe dưới da lan rộng chậm để tạo thành nhiều áp xe nối thông với nhau bởi các đường xoang. Các đường xoang thường dẫn lưu ra bề mặt da. Các áp xe chứa các cụm vi khuẩn hoặc nấm kết lại với nhau được vây quanh bởi các bạch cầu đa nhân trung tính và một lớp ngoài của viêm u hạt. Các cụm nấm được gọi là “các hạt” giống “các hạt sulfur” của bệnh nấm actinomycetes.

Biểu hiện lâm sàng

Một u nấm lúc đầu biểu hiện như một vùng sưng khu trú, không đau ở vị trí tổn thương xâm nhập. Tổn thương lan tràn chậm, thường gây nên những đường xoang, có xu hướng theo các bình diện cân, lan tràn bên và sâu qua mô liên kết, cơ và xương. Điều trị thường là cắt bỏ triệt căn của vùng bị tổn thương.

5. NHIỄM ĐỘNG VẬT ĐƠN BÀO

Động vật đơn bào là những tế bào nhân chuẩn thuộc ba lớp chung: amíp, trùng roi và thoa trùng. Amíp vận động bằng cách phóng ra những phần kéo dài của bào tương được gọi là chân giả. Các trùng roi vận động qua các cấu trúc giống sợi chỉ được biết là các roi, nó mọc ra từ các màng tế bào. Các thoa trùng không có các bào quan vận động và cũng khác với amíp và trùng roi về cách sinh sản.

Các động vật đơn bào gây bệnh ở người theo các cơ chế khác nhau. Một số, chẳng hạn như amíp *Entamoeba histolytica* là những ký sinh trùng ngoài tế bào có khả năng tiêu hoá và xâm nhập các mô ở người. Các loại khác, chẳng hạn như những ký sinh trùng sốt rét plasmodium là những ký sinh trùng nội tế bào bắt buộc, chúng nhân lên trong các tế bào của người, vì vậy giết. Các loại khác, chẳng hạn như trypanosoma gây tổn thương mô ở người chủ yếu qua các phản ứng viêm và miễn dịch do chúng gây ra. Một số động vật nguyên sinh (ví dụ, *Toxoplasma gondii*) có thể gây các nhiễm khuẩn tiềm tàng và gây nên bệnh tái hoạt hoá ở những túc chủ suy giảm miễn dịch.

5.1. Sốt rét

Sốt nhẹ là một bệnh sốt nhẹ, tiêu huyết do muỗi truyền bệnh. Ký sinh trùng sốt rét gây nhiễm khuẩn trên 200 triệu người và giết 1 triệu người hàng năm. Bốn loại Plasmodium gây sốt rét: *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.ovale* và *P.malariae*. Tất cả các loại plasmodium gây nhiễm khuẩn và phá hủy các hồng cầu ở người, gây rét run, sốt, thiếu máu và lách to. *P.falciparum* gây bệnh nặng hơn so với các loại plasmodium khác và gây ra hầu hết các tử vong do sốt rét.

Dịch tễ học

Sốt rét đã được điều trị triệt căn ở các nước phát triển nhưng còn tiếp tục là nỗi đau khổ ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, đặc biệt là châu Phi, các vùng Nam và Trung Mỹ, Ấn Độ, Đông Nam Á. Các trẻ em nghèo ở nông thôn, những người suy dinh dưỡng và những phụ nữ có thai đặc biệt nhạy cảm với nhiễm khuẩn.

Sốt rét được truyền từ người sang người do muỗi *Anopheles* cái đốt. *P.falciparum* và *P.vivax* là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất, nhưng có sự biến đổi địa lý lớn trong sự phân bố của các loài. *P.vivax* hiếm gặp ở châu Phi, ở đây nhiều nhóm dân cư da đen không có các thụ thể bề mặt của hồng cầu cần thiết cho nhiễm khuẩn. *P.falciparum* và *P.ovale* là những loài chiếm ưu thế ở châu Phi. *P.malariae* là thể ít phổ biến nhất và nhẹ nhất của sốt rét, mặc dù nó có phân bố địa lý rộng rãi.

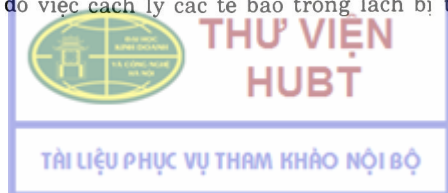
Bệnh sinh

Chu kỳ sống của các loài Plasmodium gây sốt rét ở người đòi hỏi cả người và các tíc chủ muỗi. Ở những người nhiễm khuẩn, các thể ký sinh trùng được gọi là giao tử bào (gametocytes) được sinh ra và muỗi nhiễm phải khi đốt người. Trong các côn trùng này, ký sinh trùng sinh sản có giới tính, sinh ra các thể plasmodium (các thoa trùng- sporozoites) được muỗi truyền sang người khi đốt.

Các muỗi anophele cắn truyền các thoa trùng sốt rét và dòng máu người, ở đây chúng sinh sản vô tính (sinh sản nứt ròi- schizogony). Các thoa trùng lưu thông xâm nhập nhanh chóng các tế bào gan và sinh sản trong gan, sinh ra nhiều ký sinh trùng con, được biết là các tiểu thể hoa cúc (merozoites- pha ngoài hồng cầu). Trong 2 đến 3 tuần của nhiễm khuẩn gan, các tiểu thể hoa cúc đi vào dòng máu bằng cách phá vỡ các tế bào gan của tíc chủ và xâm nhập các hồng cầu, tạo nên pha hồng cầu của nhiễm khuẩn.

Các tiểu thể hoa cúc sống nhờ vào hemoglobin, phát triển và sinh sản trong các hồng cầu. Trong 2 đến 4 ngày, thế hệ con cháu thuần thực của các thể hoa cúc được sinh ra. Sự bùng nổ từ những hồng cầu nhiễm khuẩn này và xâm nhập các hồng cầu trước đó chưa bị nhiễm khuẩn trước đó, khởi đầu cho một chu kỳ mới của hiện tượng ký sinh hồng cầu. Chu kỳ hồng cầu được nhắc lại nhiều lần. Cuối cùng, các tiểu quần thể của các tiểu thể hoa cúc biệt hoá thành các thể hữu tính, được biết là các giao tử bào. Muỗi khi hút máu một tíc chủ nhiễm khuẩn nuốt các giao tử bào, do đó hoàn thiện chu kỳ sống của ký sinh trùng sốt rét..

Việc vỡ các hồng cầu bị nhiễm khuẩn gây rét run và sốt của sốt rét do việc giải phóng các vật liệu gây sốt. Thiếu máu là hậu quả của việc vỡ các hồng cầu nhiễm khuẩn lưu thông và do việc cách ly các tế bào trong lách bị to ra. Gan lách to ra



phản ánh phản ứng của các thực bào đơn nhân cố định của gan và lách với sự ký sinh và phá hủy hồng cầu.

P.falciparum, nguyên nhân của sốt rét ác tính, gây bệnh xâm phạm hơn nhiều so với các ký sinh trùng sốt rét. Loại ký sinh trùng sốt rét này được phân biệt với các ký sinh trùng sốt rét khác bởi 4 đặc điểm:

- Nó không có giai đoạn ngoài hồng cầu (gan) thứ phát.
- Nó ký sinh trong các hồng cầu bất kỳ tuổi nào gây ký sinh truyền huyết rõ rệt và thiếu máu. Trong các typ khác của sốt rét, chỉ có các tiểu quần thể của hồng cầu (các thể non hoặc già) bị ký sinh và vì vậy ký sinh trùng huyết ở mức thấp và chỉ xảy ra thiếu máu nhẹ hơn.
- Có thể có nhiều ký sinh trùng trong một tế bào hồng cầu.
- *P.falciparum* làm thay đổi các đặc điểm của dòng chảy và đặc tính dính của các hồng cầu bị nhiễm khuẩn, vì vậy chúng dính vào các tế bào nội mô của các huyết quản nhỏ. Việc tắc các huyết quản nhỏ thường gây thiếu máu mô nặng, có lẽ nó là yếu tố quan trọng nhất trong độc tính của *P.falciparum*.

Giải phẫu bệnh

Trong tất cả các thể của sốt rét, lách và gan to ra do các hồng cầu bị thu giữ bởi hệ thống thực bào đơn nhân cố định. Các cơ quan của hệ thống này (gan, lách, các hạch bạch huyết) có màu sẫm (“màu xám đá”) do các đại thực bào chứa đầy hemosiderin và các sắc tố sốt rét, sản phẩm cuối cùng của việc tiêu hoá hemoglobin của ký sinh trùng.

Việc dính của các hồng cầu bị nhiễm khuẩn vào nội mô của các vi mạch trong sốt rét do *P.falciparum* có hai hậu quả. Thứ nhất, các hồng cầu đã nhiễm ký sinh trùng đã dính vào các tế bào nội mô không lưu thông, vì vậy các bệnh nhân với sốt rét *falciparum* nặng có ít ký sinh trùng lưu thông. Thứ hai, các mao mạch của các cơ quan ở sâu, đặc biệt là não trở nên bị tắc, dẫn đến thiếu máu của não, thận và phổi. Não của những người chết vì sốt rét có xung huyết và huyết khối, được vây quanh bởi phù và xuất huyết (“xuất huyết vòng”). Tắc của dòng máu trong thận gây suy thận cấp trong khi tiêu huyết nội mạch dẫn đến bệnh thận hư hemoglobin huyết (sốt nước đen). Ở phổi, tổn thương các mao mạch phổi gây phù phổi và viêm phế nang cấp tính.

Biểu hiện lâm sàng

Những cơn rét run lặp lại và sốt cao, được biết như những cơn kịch phát là đặc trưng của sốt rét. Các cơn kịch phát bắt đầu với rét run và đau đầu. “Pha lạnh” này của cơn kịch phát theo sau bởi “pha nóng” của sốt cao và mạch nhanh, thường kèm theo buồn nôn, nôn và đau bụng. Sốt cao gây giãn mạch rõ rệt và thường kết hợp với hạ huyết áp thể đứng. Khi sốt hạ sau nhiều giờ, bệnh nhân thường mệt mỏi và ướt sũng mồ hôi, “pha ướt” của cơn kịch phát.

Một giai đoạn 2 đến 3 ngày sau đó, bệnh nhân cảm thấy khoẻ rồi lại đến một cơn kịch phát mới. Các cơn kịch phát thường tái phát sau nhiều tuần, thường nhẹ hơn vì người nhiễm khuẩn có phản ứng miễn dịch. Mỗi cơn kịch phát tương ứng với việc vỡ các hồng cầu nhiễm khuẩn và giải phóng các tiểu thể hoại tử tế bào. Vì



hệ thống đại thực bào đơn nhân phản ứng với nhiễm khuẩn, bệnh nhân thường có gan lách to. Lách to có thể đạt tới kích thước rất lớn (một số lách to nhất được phát hiện là tác động của sốt rét. Cường lách có thể làm nặng thêm thiếu máu do nhiễm khuẩn sốt rét. Nhiễm khuẩn *P.falciparum* gây bệnh nặng hơn các thể khác của sốt rét. Khi mức ký sinh trùng huyết phát triển, sốt có thể trở nên thực sự liên tục. Tổn thương thiếu máu với não gây các triệu chứng thay đổi từ ngủ mơ màng đến các ảo giác và những thay đổi hành vi đến co giật và hôn mê. Bệnh của hệ thống thần kinh trung ương có tỷ lệ tử vong từ 20 đến 50%.

Sốt rét được chẩn đoán bằng việc phát hiện các ký sinh trùng trên các phiến đồ nhuộm Giemsa của máu ngoại vi và các loại khác nhau của *Plasmodia* được phân biệt bằng hình thái của chúng trong các hồng cầu bị nhiễm khuẩn. Bệnh sốt rét không phải do *P.falciparum* được điều trị bằng chloroquin đường miệng, đôi khi dùng thêm primaquin. Việc điều trị sốt rét do *P.falciparum* đã thay đổi, nhưng phương pháp điều trị mới đang được phát triển để đối phó với thách thức kháng thuốc chloroquin mở rộng.

5.2. Nhiễm Babesia

Nhiễm Babesia là một nhiễm khuẩn giống sốt rét gây nên do động vật nguyên sinh loại Babesia được truyền do ve thân cứng.

Dịch tễ học

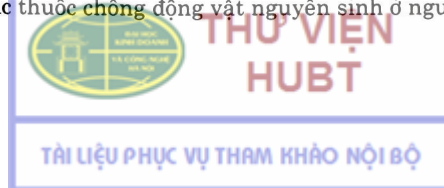
Nhiễm Babesia phổ biến ở động vật và ở một số địa phương là nguyên nhân của những mất mát về kinh tế quan trọng với công nghiệp chăn nuôi. Trái lại, nhiễm khuẩn ở người còn rất hiếm gặp, ký sinh trùng chỉ gây nhiễm khuẩn ở người khi chúng đi vào chu kỳ bệnh động vật truyền sang người giữa ve truyền bệnh và túc chủ động vật có xương sống. Bệnh nhiễm Babesia đã được báo cáo ở châu Âu và Bắc Mỹ.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Các tác nhân gây bệnh, giống sốt rét, xâm nhập và phá hủy hồng cầu. Tuy nhiên, chúng khác với ký sinh trùng sốt rét về nhiều đường: chúng (1) được truyền do ve, (2) không tạo sắc tố, (3) không sinh ra các thể giới tính và (4) không có giai đoạn ngoài hồng cầu. Babesia spp gây nhiễm khuẩn nhiều động vật bao gồm thú có sừng ngựa, chó. Các ký sinh trùng được ve nuốt vào khi chúng đốt các động vật bị nhiễm khuẩn, sau đó ký sinh trùng được truyền trong tuyến nước bọt khi ve lại đốt người. Babesia spp xâm nhập hồng cầu, ở đây, các ký sinh trùng có hình ảnh dạng amip, tròn, hình gậy hoặc không đều. Chúng có đường kính từ 1 đến 5 μm , với nhuộm Giemsa, chúng có bào tương xanh lơ và một khối chất nhiễm sắc màu đỏ.

Biểu hiện lâm sàng

Cắt lách và đại tháo đường là các yếu tố tạo khuynh hướng cho nhiễm Babesia. Sau một giai đoạn ủ bệnh từ 2 đến 6 tuần, bệnh nhân bị khởi phát đột ngột với rét run và sốt, đôi khi có đau âm ỷ và đau cơ, mệt mỏi, vàng da, nước tiểu sẫm và ỉa chảy. Xâm nhập tiến triển nặng dần và phá hủy hồng cầu gây hemoglobin huyết, hemoglobin niệu và suy thận. Bệnh là tự giới hạn, nhưng những trường hợp nhiễm khuẩn không được kiểm soát có thể gây tử vong. Babesia spp đề kháng với hầu hết các thuốc chống động vật nguyên sinh ở người.



5.3. Bệnh Toxoplasma

Bệnh Toxoplasma là một bệnh nhiễm khuẩn phân bố toàn cầu gây nên do động vật nguyên sinh Toxoplasma gondii. Hầu hết các nhiễm khuẩn không có triệu chứng, nhưng khi bệnh xảy ra ở thai nhi hoặc ở một người suy giảm miễn dịch, bệnh hoại tử tân phá có thể xảy ra.

Dịch tễ học và bệnh sinh

Ở một số vùng (ví dụ ở Pháp), tỷ lệ nhiễm khuẩn T.gondii vượt quá 80% những người trưởng thành; ở các vùng khác (ví dụ vùng Tây Nam của Mỹ) chỉ ít người bị nhiễm khuẩn. T.gondii gây nhiễm khuẩn một giới hạn rộng các động vật và chim như những tíc chủ trung gian. Tíc chủ cuối cùng là mèo. Mèo bị nhiễm khuẩn do nuốt phải những nang nằm trong các mô của một con chuột bị nhiễm khuẩn hoặc một tíc chủ trung gian khác. Trong biểu mô ruột non của mèo, năm giai đoạn nhân lên kết thúc với việc thải ra các tế bào phụ tạo noãn. Các tế bào phụ tạo noãn bào tử trong phân và đất và biệt hoá thành các kén bào tử có chứa các thoa trùng. Các kén bào tử được nuốt vào bởi những tíc chủ trung gian để hoàn thiện chu kỳ sống. T.gondii có hai giai đoạn trong mô, tachyzoit và bradyzoit, cả hai đều có hình liềm, kích thước 2x6µm. Trong các nhiễm khuẩn cấp tính, tachyzoit nhân lên nhanh chóng để tạo thành các nhóm trong các hốc nội bào của các tế bào bị nhiễm khuẩn. Một quá trình thường gây vỡ các tế bào. Các Tachyzoit lan tràn từ ruột qua các bạch mạch tới các hạch bạch huyết vùng và qua máu tới tim, phổi, gan, não và các tạng khác. Trong nhiễm khuẩn mạn tính, tác nhân gây bệnh, được gọi là bradyzoit nhân lên chậm. Các bradyzoit tàng trữ một vật liệu PAS dương tính và hàng trăm toxoplasma được đóng gói kín trong “những nang”. Các nang này có nguồn gốc từ các hốc nội bào, mở rộng vượt ra ngoài kích thước bình thường của một tế bào và đẩy nhân ra ngoài vi. Trừ các nhiễm khuẩn bẩm sinh, bệnh Toxoplasma là bệnh mắc phải do ăn phải những thể nhiễm khuẩn của Toxoplasma. Ở các vùng nhiễm khuẩn, ở đây nhiễm khuẩn thường mắc phải ở trẻ em, các tế bào phụ tạo noãn trong đất bị ô nhiễm là nguồn chính của nhiễm khuẩn. Ở các nước phát triển, việc ăn phải thịt không nấu chín hoàn toàn (thịt cừu non và thịt lợn) có chứa các nang mô Toxoplasma là cơ chế chính của nhiễm khuẩn. Các nguồn khác của nhiễm khuẩn là phân mèo. Các tế bào tạo noãn gây ô nhiễm tay và thức ăn của người sống gần gũi mật thiết với mèo. Nhiễm khuẩn bẩm sinh mắc phải do truyền qua rau thai của các thể nhiễm khuẩn từ người mẹ bị nhiễm khuẩn cấp tính (thường không có triệu chứng) tới thai nhi.

Nhiễm khuẩn hoạt động thường kết thúc bởi các phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào. Trong hầu hết các nhiễm khuẩn T.gondii, việc phá huỷ mô ít có ý nghĩa xảy ra trước khi phản ứng miễn dịch chuyển pha cấp của nhiễm khuẩn trở thành được kiểm soát và người bị nhiễm khuẩn chịu tác động lâm sàng ít. Tuy nhiên, T.gondii xác lập một nhiễm khuẩn tiềm tàng do việc tạo thành các nang mô của T.gondii ngủ trong những tế bào nhiễm khuẩn. Những T.gondii này sống sót qua hàng thập kỷ trong các tế bào tíc chủ. Nếu người bị nhiễm khuẩn mất miễn dịch do trung gian tế bào, tác nhân gây bệnh có thể nổi lên từ thể nang hoá của nó và thiết lập lại một nhiễm khuẩn phá huỷ.

5.3.1. Hội chứng bệnh hạch *Toxoplasma*

Giải phẫu bệnh

Biểu hiện thường gặp nhất của nhiễm *T.gondii* ở một túc chủ có miễn dịch là bệnh hạch. Thực ra, bất kỳ nhóm hạch nào cũng có thể bị tổn thương, nhưng những hạch cổ to là rõ ràng nhất. Hình ảnh mô học của các hạch bị nhiễm khuẩn là rõ rệt với nhiều các đại thực bào bán liên vây quanh và xâm lấn các trung tâm mầm phản ứng.

Biểu hiện lâm sàng

Trong các viêm hạch *Toxoplasma*, các bệnh nhân có các hạch bạch huyết vùng to, chắc, đôi khi kèm theo sốt, đau họng, gan lách to và các lympho bào không điển hình lưu thông. Viêm gan, viêm cơ tim và viêm cơ vừa được báo cáo. Bệnh hạch thường khỏi một cách tự phát sau nhiều tuần đến nhiều tháng, ít khi cần điều trị.

5.3.2. Nhiễm *Toxoplasma* bẩm sinh

Nhiễm khuẩn *T.gondii* chủ yếu gây tổn thương ở não thai nhi hơn nhiều so với ở trẻ em và người lớn.

Giải phẫu bệnh

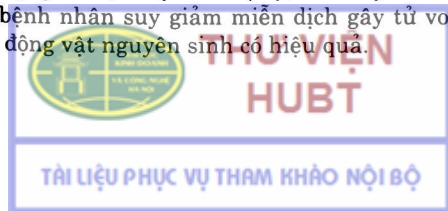
Não và mắt đang phát triển dễ bị nhiễm khuẩn và thai nhi không có phản ứng miễn dịch để ngăn cản nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn hệ thống thần kinh trung ương gây viêm não- màng não hoại tử. Trong những trường hợp nặng gây mất nhu mô não, vôi hoá não và tràn dịch não rõ rệt. Nhiễm khuẩn mắt gây viêm màng mạch- võng mạc (hoại tử và viêm của màng mạch và võng mạc).

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh của thai nhi nặng nhất xảy ra do nhiễm khuẩn vào giai đoạn đầu của thời kỳ có mang và thường kết thúc bằng sảy thai tự phát. Ở những trẻ em sinh ra với bệnh *Toxoplasma* bẩm sinh, những tác động của tổn thương não được xếp loại từ chậm phát triển tinh thần và những cơn động kinh đến những tật tâm thần- vận động nhẹ. Tổn thương mắt có thể gây suy kém thị lực bẩm sinh. Nhiễm khuẩn mắt tiềm tàng hình thành trong tử cung cũng có thể gây tái phát lại muộn hơn trong cuộc đời để gây nên mất thị lực. Một số trẻ em sơ sinh có viêm gan *Toxoplasma* với những vùng lớn hoại tử và tế bào khổng lồ. Hoại tử tuyến thượng thận đôi khi cũng gặp. Bệnh *Toxoplasma* bẩm sinh đòi hỏi điều trị bằng các thuốc chống động vật nguyên sinh.

5.3.3. Bệnh *Toxoplasma* gây viêm não ở người suy giảm miễn dịch

Các nhiễm khuẩn *T.gondii* tàn phá nặng xảy ra ở những người suy giảm miễn dịch trung gian tế bào (ví dụ, những bệnh nhân AIDS hoặc những người được điều trị ức chế miễn dịch trong ghép tạng). Trong nhiều trường hợp, bệnh là tái hoạt hoá của một nhiễm khuẩn tiềm tàng. Não là cơ quan bị tổn thương nặng nhất, ở đây, nhiễm khuẩn với *T.gondii* gây viêm não hoại tử nhiều ổ. Các bệnh nhân viêm não biểu hiện liệt nhẹ, động kinh, thay đổi thị lực và thay đổi về tâm thần. Viêm não *Toxoplasma* ở một bệnh nhân suy giảm miễn dịch gây tử vong nếu không điều trị với các thuốc chống động vật nguyên sinh có hiệu quả.



5.4. Viêm phổi do pneumocystis carinii

Pneumocystis carinii gây phế viêm tiến triển nặng dần, thường gây tử vong ở những người có miễn dịch do trung gian tế bào suy giảm nặng và là một trong những tác nhân gây bệnh cơ hội phổ biến nhất ở những bệnh nhân AIDS. Tác nhân gây bệnh này hiện nay được xếp loại thử nghiệm như nấm, mặc dù nó không có ergosterol đặc trưng của hầu hết các nấm.

Dịch tễ học

P. carinii được phân bố toàn cầu vì 75% dân số có các kháng thể thu được trong 5 năm đầu của đời sống và người ta cho rằng *P. carinii* được tất cả mọi người hít phải. Ở những người có miễn dịch trung gian tế bào nguyên vẹn, nhiễm khuẩn *P. carinii* nhanh chóng bị ngăn cản không gây các triệu chứng.

Vào những năm 1960 và 1970, 100 đến 200 trường hợp bệnh *Pneumocystis* hoạt động được báo cáo hàng năm ở Mỹ, trước hết ở những người mắc bệnh máu ác tính, những người nhận ghép hoặc những bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroid hoặc điều trị độc tế bào. Tình trạng đã thay đổi một cách bi đát trong những năm 1980 với đại dịch AIDS. Trước khi các chất ức chế protease mới trở nên có hiệu lực, 80% bệnh nhân AIDS phát sinh phế viêm *P. carinii* trong diễn biến của bệnh.

Bệnh sinh

P. carinii sinh sản kết hợp với các tế bào phủ phế nang typ I và bệnh hoạt động xảy ra ở phổi. Nhiễm khuẩn bắt đầu với sự dính của thể tư dưỡng của *Pneumocystis* vào tế bào phủ phế nang. Thể tư dưỡng ký sinh trên tế bào túc chủ, to ra và chuyển thành thể nang chứa các *Pneumocystis* thể hệ con cái. Nang vỡ, giải phóng các thể tư dưỡng, chúng dính vào các tế bào phủ phế nang phụ thêm. Nếu quá trình không được kiểm soát bởi hệ thống miễn dịch của túc chủ hoặc điều trị kháng sinh, các phế nang nhiễm khuẩn thường chứa đầy tác nhân gây bệnh và dịch protein. Việc lấp đầy phế nang tiến triển nặng dần ngăn cản việc trao đổi khí thích hợp và bệnh nhân bị ngạt thở dần.

Có thể nhưng không chắc chắn là hầu hết các trường hợp bệnh do *Pneumocystis* có nguồn gốc từ nhiễm khuẩn nội sinh tiềm tàng. Sự bùng nổ của phế viêm do *Pneumocystis* cũng xảy ra ở những trẻ em suy dinh dưỡng nặng (và vì vậy suy giảm miễn dịch) trong các nhà trẻ. Những trường hợp không phổ biến nhất này được cho là nhiễm khuẩn tiên phát.

Giải phẫu bệnh

P. carinii gây đông đặc phổi nặng dần. Về vi thể, các phế nang có chứa một chất ưa toan có bọt, bao gồm các đại thực bào phế nang, các nang và thể tư dưỡng của *P. carinii*. Có các màng trong và phế bào typ 2 nổi trội. Ở những trẻ sơ sinh, các vách phế nang dày do xâm nhập của các lympho bào và đại thực bào. Sự chiếm ưu thế của các tương bào dẫn đến việc sử dụng thuật ngữ phế viêm tương bào hiện nay không còn dùng nữa.

Các thể khác nhau của *P. carinii* được nhìn thấy rõ với nhuộm bạc methenamine. Thể nang có đường kính khoảng 60µm. Các thể tư dưỡng ngoài tế



bào và các thể trong nang của *P.carinii* xuất hiện như những tế bào hình dạng không đồng đều, chiều ngang từ 1 đến 3µm với nhân màu tím trên nhuộm Gremsa.

Biểu hiện lâm sàng

Phế viêm do *P.carinii* biểu hiện sốt, hơi thở ngắn dần, thường nặng lên do gắng sức, kèm theo bởi ho khan. Khó thở có thể kín đáo vào lúc khởi phát và tiến triển chậm sau nhiều tuần. Chụp Xquang phổi cho thấy một bệnh phổi lan toả. Chẩn đoán đòi hỏi phải lấy được bệnh phẩm phế nang (bằng soi phế quản, rửa nội phế quản hoặc lấy đờm) để nhuộm. Phế viêm do *P.carinii* gây tử vong nếu không điều trị. Điều trị bao gồm dùng trimethoprim- sulfamethoxazol hoặc pentamidine.

5.5. Bệnh amip

Bệnh amip là nhiễm khuẩn với *Entamoeba histolytica*, chủ yếu gây tổn thương ở đại tràng và đôi khi gây tổn thương gan. *E.histolytica* là tên để chỉ hoạt động phân huỷ của nó trên mô. Nhiễm khuẩn ruột thay đổi từ sự cư trú không triệu chứng đến nhiễm khuẩn xâm nhập nặng với ỉa chảy máu. Đôi khi ký sinh trùng lan tràn ra ngoài đại tràng gây tổn thương các cơ quan khác. Vị trí phổ biến nhất của bệnh ngoài đại tràng là gan. Ở đây, *E.histolytica* gây các áp xe hoại tử bành trướng chậm.

Dịch tễ học

Người là nguồn dự trữ duy nhất với *E.histolytica*. Nó sinh sản trong đại tràng và được thải ra trong phân. Mặc dù bệnh amip phân bố toàn cầu, nó thường phổ biến hơn và nặng hơn ở những vùng nhiệt đới và bán nhiệt đới, ở đây điều kiện vệ sinh kém là phổ biến. Bệnh amip mắc phải do ăn phải các thức ăn ô nhiễm phân người.

Bệnh sinh

E.histolytica có ba giai đoạn khác nhau: thể tự dưỡng, tiền kén và kén

Các thể tự dưỡng của amip có chiều ngang 15 đến 20µm, được tìm thấy trong phân của những bệnh nhân có triệu chứng cấp. Chúng có hình cầu hoặc hình trái xoan và có màng tế bào mỏng và một nhân duy nhất chất nhiễm sắc cô đặc nằm trong màng nhân và một thể nhân (hạt nhân giả) ở trung tâm. Các thể tự dưỡng đôi khi chứa các hồng cầu đã được thực bào. Phản ứng PAS nhuộm bào tương của các thể tự dưỡng và làm cho chúng nổi bật trên các lát cắt mô.

Các kén amip là giai đoạn đang gây nhiễm khuẩn và chỉ được tìm thấy trong phân, vì chúng không xâm nhập mô. Chúng có hình cầu, có vách dày, chiều ngang 5 đến 25µm, thường có 4 nhân. Từ phân, chúng gây ô nhiễm nước, thức ăn và ngón tay. Khi được nuốt vào, các kén đi qua dạ dày và thoát kén trong đoạn hồi tràng thấp. Một amip hậu kén có chứa 4 nhân phân chia để tạo thành bốn thể tự dưỡng không thuần thủ, nhỏ, sau đó nó phát triển để có kích thước đầy đủ. Các thể tự dưỡng phát triển mạnh trong đại tràng, lấy chất dinh dưỡng từ các vi khuẩn và các tế bào của người. Các thể tự dưỡng có thể cư trú ở bất kỳ phần nào của đại tràng, nhưng vùng bệnh tối đa thường là manh tràng. Các bệnh nhân với viêm đại tràng do amip có triệu chứng trải qua cả thể kén và thể tự dưỡng, nhưng thể tự dưỡng chỉ



sống rất ngắn bên ngoài cơ thể và cũng bị phá hủy bởi các chất tiết của dạ dày. Các yếu tố của tủy chủ như tình trạng dinh dưỡng, các hệ vi khuẩn của đại tràng cùng tồn tại và tình trạng miễn dịch cũng góp phần vào diễn biến của nhiễm khuẩn *E.histolytica*. Sự xâm nhập bắt đầu với việc dính của thể tư dưỡng vào tế bào biểu mô của đại tràng. Amip giết các tế bào đích bằng việc sản xuất ra các protein phân hủy phá vỡ màng tế bào. Việc chết của các tế bào niêm mạc tiến triển nặng dần gây lên một loét nông.

5.5.1. Bệnh amip ruột gây loét đại tràng

Giải phẫu bệnh

Các tổn thương do amip bắt đầu như những ổ hoại tử nhỏ. Việc đục khoét bên dưới của các bờ loét và sự hội tụ của các loét mở rộng dẫn đến bong của niêm mạc dưới các hình thái không đều, giống hình bản đồ. Đáy của loét có màu xám và hoại tử, bao gồm tơ huyết và các mảnh vụn tế bào. Xuất huyết làm nâng cao niêm mạc bị đục khoét bên dưới, gây nên các vết loét do amip. Hình thái của các loét này được mô tả giống như hình cổ chai.

Các thể tư dưỡng được tìm thấy trên bề mặt các loét, trong chất xuất tiết và trong hố loét sâu. Chúng cũng thường có mặt dưới niêm mạc, trong lớp cơ, thanh mạc và các tĩnh mạch nhỏ của hạ niêm mạc. Chỉ có phản ứng viêm nhẹ trong các loét amip sớm. Tuy nhiên, khi loét mở rộng, các tế bào viêm cấp và mạn tính tụ tập lại.

U amip là một biến chứng không phổ biến của bệnh amip, xảy ra khi amip xâm nhập khắp thành ruột. Tổn thương bao gồm một dày thành ruột giống ung thư đại tràng và có xu hướng một "co thắt vòng khăn ăn". Nó bao gồm mô hạt, xơ hoá và các cụm thể tư dưỡng.

Biểu hiện lâm sàng

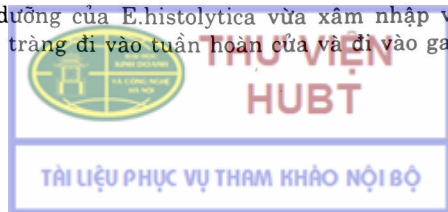
Bệnh amip ruột biểu hiện từ một nhiễm khuẩn hoàn toàn không có triệu chứng tới bệnh lý nặng. Thời kỳ ủ bệnh của viêm đại tràng do amip cấp tính là 8 đến 10 ngày. Khó chịu ở vùng bụng tăng dần, nhạy cảm đau và co cứng cơ được kèm theo bởi rét run và sốt. Buồn nôn, nôn, trung tiện nặng mùi và táo bón xen kẽ là những biểu hiện điển hình. Phân lỏng (đi tới 25 lần một ngày) có chứa chất nhầy máu, nhưng ỉa chảy hiếm khi kéo dài đủ để gây mất nước. Viêm đại tràng do amip thường tồn tại hàng tháng hoặc hàng năm và các bệnh nhân có thể bị gầy mòn và thiếu máu. Các biểu hiện lâm sàng đôi khi đa dạng và đôi khi phải được phân biệt với các biểu hiện của viêm ruột thừa, viêm túi mật, tắc ruột hoặc viêm túi thừa. Trong những viêm đại tràng do amip nặng, việc phá hủy rộng của niêm mạc đại tràng có thể dẫn đến xuất huyết gây tử vong, thủng ruột hoặc viêm phúc mạc đại tràng. Việc điều trị bệnh amip ruột bao gồm metronidazole, thuốc này có tác dụng chống các thể tư dưỡng và diloxanide, thuốc có hiệu quả chống kén amip.

5.5.2. Áp xe gan do amip

Áp xe gan do amip là biến chứng chính của bệnh amip ruột

Giải phẫu bệnh

Các thể tư dưỡng của *E.histolytica* vừa xâm nhập vào các tĩnh mạch dưới niêm mạc của đại tràng đi vào tuần hoàn của và đi vào gan. ở đây, ký sinh trùng



giết các tế bào gan và gây nên một hang hoại tử mở rộng chậm, chứa đầy một chất nửa đặc không mùi, màu nâu đen (mủ màu socola). Các bạch cầu đa nhân trung tính hiếm gặp trong các hang và các thể tư dưỡng được tìm thấy dọc theo các ổ cạnh các tế bào gan. Áp xe gan do amip có thể bành trướng và vỡ qua vỏ, lan tràn vào phúc mạc, cơ hoành, khoang màng phổi, phổi và màng tim. Hiếm hơn, một áp xe gan và thậm chí một tổn thương ở đại tràng có thể làm lan tràn amip vào não bằng đường huyết để tạo thành những tổn thương hoại tử lớn.

Biểu hiện lâm sàng

Các bệnh nhân áp xe gan biểu hiện đau một phần tư bụng trên phải nặng, sốt nhẹ, sút cân. Chỉ có một số nhỏ bệnh nhân có tiền sử bệnh ỉa chảy và *E.histolytica* được phát hiện ở trong phân ở dưới một phần ba bệnh nhân có bệnh ngoài ruột. Chẩn đoán thường được thực hiện dựa trên việc phát hiện áp xe trên X quang hay siêu âm, kết hợp với xét nghiệm huyết thanh học các kháng thể kháng *E.histolytica*. Các áp xe gan do amip được điều trị bằng dẫn lưu qua da hay phẫu thuật và các thuốc chống amip.

Bệnh *Cryptosporidium* là một nhiễm khuẩn ruột bởi một động vật nguyên sinh loại *Cryptosporidium*, gây bệnh ỉa chảy ở những người suy giảm miễn dịch. Nhiễm khuẩn thay đổi từ một nhiễm khuẩn dạ dày ruột tự giới hạn đến một bệnh ỉa chảy đe dọa đến đời sống mạnh. Bệnh do *Cryptosporidium* mắc phải do nuốt phải kén trứng động của *Cryptosporidium*, nó được thải vào phân của những người và động vật bị nhiễm khuẩn. Hầu hết các nhiễm khuẩn là hậu quả của việc truyền từ người sang người, nhưng nhiều động vật nuôi tại nhà chứa ký sinh trùng, là nguồn dự trữ lớn cho nhiễm khuẩn ở người.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

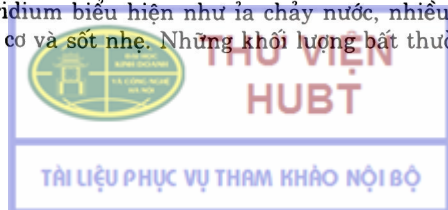
Kén trứng của *Cryptosporidium* sống sót khi đi qua dạ dày và giải phóng các thể dính vào bề mặt của vi nhung mao của ruột non. Không giống như *Toxoplasma* và các loài coccidia khác, *Cryptosporidium* còn là ký sinh trùng ngoài tế bào. Ký sinh trùng này sinh sản ở bề mặt lòng của đường tiêu hoá từ dạ dày đến trực tràng, tạo nên thể hệ con cháu cũng bám vào biểu mô.

Ở những người có tiềm năng miễn dịch, nhiễm khuẩn được kết thúc bởi những phản ứng miễn dịch không được biết rõ. Những bệnh nhân AIDS và mắc một số bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh không thể ngăn cản ký sinh trùng và phát sinh các nhiễm khuẩn mạn tính, đôi khi bệnh lan tràn từ ruột vào túi mật và các đường mật trong gan.

Bệnh *Cryptosporidium* không ra những biến đổi có thể nhìn thấy bằng mắt thường (trên đại thể). Các ký sinh trùng này có thể nhìn thấy được trên vi thể như những mụn nước tròn 2 đến 4µm, dính vào mặt lòng ruột của biểu mô. ở ruột non có thể có viêm mạn tính vừa đến nặng ở lớp đệm và teo của một số nhung mao liên quan một cách trực tiếp với mật độ của ký sinh trùng. Đại tràng thường biểu hiện là một viêm đại tràng hoạt động mạn tính với một biến đổi cấu trúc tối thiểu.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh *Cryptosporidium* biểu hiện như ỉa chảy nước, nhiều, đôi khi kèm theo một đau bụng cơ cứng cơ và sốt nhẹ. Những khối lượng bất thường của dịch có thể



bị mất do ỉa chảy và việc thay thế dịch tăng cường là cần thiết. Ở những người có tiềm năng miễn dịch, bệnh ỉa chảy mất đi một cách tự phát trong 1 đến 2 tuần lễ. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, ỉa chảy tồn tại mãi mãi và có thể góp phần gây tử vong.

5.5.3. Bệnh viêm não màng não do amip tiên phát

Bệnh viêm não màng não tiên phát do amip gây nên do *Naegleria fowleri* là một bệnh viêm sinh mủ, gây tử vong của não và màng não.

Dịch tễ học

N.fowleri là những amip của đất, sống tự do trong các hồ nhỏ và hồ lớn khắp các vùng nhiệt đới và bán nhiệt đới, nhưng đôi khi cũng gặp ở các vùng khí hậu ôn hoà. Bệnh viêm màng não- não tiên phát là một bệnh hiếm gặp (dưới 300 trường hợp đã được báo cáo) ở những người bơi hoặc tắm trong các nước này. Bệnh đã được nhận biết ở nhiều vùng trên thế giới, bao gồm Mỹ, châu Âu, Australia, New Zealand, Nam Mỹ và châu Phi.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

N.fowleri được cấy truyền vào niêm mạc mũi ở gần lá sàng khi một người bơi hoặc lặn trong nước có chứa mật độ cao của ký sinh trùng. Amip sau đó xâm nhập vào các thần kinh khứu giác và rồi tăng sinh trong não và màng não.

Trong các lát cắt mô, các thể tư dưỡng của *Naegleria* đo được từ 8- 15µm chiều ngang. Các nhân có giới hạn rõ và nhuộm sẫm với hematoxylin. Khi xét nghiệm đại thể, não sưng to và mềm, có xung huyết của mạch máu và xuất tiết mủ trên bề mặt màng não, rõ nhất ở các vùng bên và đáy. Có sự phá huỷ nặng của não bởi amip. Chúng xâm nhập não dọc theo các khoang Virchow- Robin. Huyết khối và sự phá huỷ các mạch máu kết hợp với xuất huyết lan rộng. Đường và các hành khứu giác bị bao bọc và phá huỷ và có xuất tiết giữa hành khứu giác và mặt dưới của thùy trán. Sự tăng sinh mạnh của *Naegleria* trong não thường dẫn đến sự hình thành các khối đặc của amip (u amip). Viêm màng não có thể lan rộng toàn bộ chiều dài của tủy sống.

Biểu hiện lâm sàng

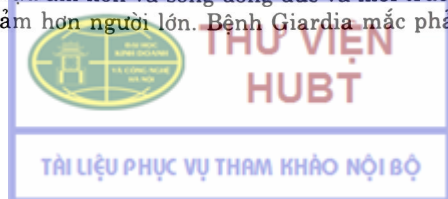
Bệnh viêm não- màng não do amip nguyên phát gây nên do *N.fowleri* bắt đầu đột ngột với sốt, buồn nôn, nôn và đau đầu. Bệnh tiến triển nhanh và sau ít giờ, bệnh nhân bị nhân hư hại nặng của tình trạng tâm thần. Dịch não tủy có chứa nhiều bạch cầu đa nhân trung tính, máu và amip. Bệnh gây tử vong nhanh.

5.6. Bệnh Giardia

Bệnh Giardia là một nhiễm khuẩn ruột non gây nên do một động vật nguyên sinh có lông roi *Giardia lamblia* và có đặc điểm là co cứng bụng và ỉa chảy.

Dịch tễ học

G.lamblia phân bố toàn cầu, với tỷ lệ nhiễm khuẩn từ dưới 1% đến trên 25% ở một số vùng với khí hậu ẩm hơn và sông đông đúc và môi trường không đảm bảo vệ sinh. Trẻ em nhạy cảm hơn người lớn. Bệnh Giardia mắc phải do ăn phải thể kén



nhiễm khuẩn của Giardia, nó được thải trong phân của những người và động vật bị nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn lan truyền từ người sang người và do nước hoặc thức ăn bị ô nhiễm. Giardia cũng có thể thu được từ những nguồn nước của những nơi khô cạn, ở đây các động vật bị nhiễm khuẩn, chẳng hạn như hải ly và gấu, là nguồn dự trữ của nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn có thể thành dịch và những vụ bùng phát đã xảy ra ở những nhà nuôi trẻ mồ côi và công sở.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

G.lamblia có hai giai đoạn: thể tự dưỡng và kén. Các thể tự dưỡng là những ký sinh trùng có hai nhân, hình quả lê, dẹt với bốn đôi lông roi. Chúng có nhiều nhất trong tá tràng và ruột non gần. Một “đĩa hút” giống hình đĩa, cong ở mặt bụng giúp dính vào niêm mạc. Các kén được nuốt vào có chứa hai hoặc bốn nhân và chuyển thành cá thể tự dưỡng khi đến ruột. Phân thường chỉ chứa các kén, nhưng các thể tự dưỡng cũng có thể có ở những bệnh nhân ỉa chảy.

Các kén Giardia sống sót qua độ acid của dạ dày và vỡ ra trong tá tràng và hồng tràng để giải phóng ra các thể tự dưỡng. Các thể tự dưỡng này bám vào các vi nhung mao của biểu mô ruột non và sinh sản. Bệnh do Giardia không gây những biến đổi có thể nhìn thấy được trên đại thể. Xét nghiệm vi thể cho thấy các thể tự dưỡng của Giardia trên bề mặt các vi nhung mao và trong các khe tuyến với những thay đổi tối thiểu của niêm mạc.

Biểu hiện lâm sàng

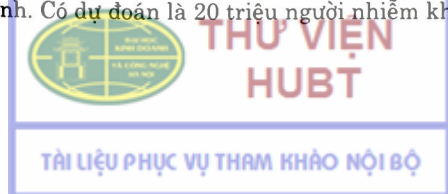
Mặc dù G.lamblia là sinh vật hội sinh không có hại ở hầu hết mọi người. Nó có thể gây các triệu chứng cấp hoặc mạn tính. Bệnh Giardia cấp tính biểu hiện với khởi phát đột ngột của cơn co cứng bụng và thường có phân mùi hôi hám. Diễn biến của nhiễm khuẩn thay đổi lớn. Ở một số bệnh nhân các triệu chứng hết tự phát trong 1 đến 4 tuần. Những bệnh nhân khác có co cứng bụng dai dẳng và phân khó hình thành trong nhiều tháng. Ở trẻ em, bệnh Giardia có thể gây suy dinh dưỡng, sút cân và phát triển chậm. Nhiễm khuẩn được điều trị có hiệu quả với các kháng sinh khác nhau, bao gồm metronidazol.

5.7. Bệnh Leishmania

Leishmaniae là những động vật nguyên sinh được truyền sang người do côn trùng đốt và gây nên một giới hạn rộng của các hội chứng lâm sàng được xếp loại từ các vết loét da tự khỏi đến bệnh phát tán gây tử vong. Có nhiều loài Leishmania, chúng khác nhau về nơi cư trú tự nhiên của chúng và các typ bệnh chúng gây ra.

Dịch tễ học

Bệnh Leishmania được truyền do ruồi cát Phlebotomus đốt, chúng bị nhiễm khuẩn khi ký sinh trên các động vật bị nhiễm khuẩn. Ở nhiều vùng nhiệt đới và bán nhiệt đới, nhiễm khuẩn Leishmania là bệnh dịch địa phương có ở các quần thể động vật, vì vậy chuột nhắt, chó, sóc đất, cáo, chó rừng là nguồn dự trữ và là nguồn truyền bệnh sang người có tiềm năng cao. Bệnh Leishmania trước hết là một bệnh của các nước kém phát triển. Ở đây, con người sống rất gần gũi với các tác chủ động vật và ruồi truyền bệnh. Có dự đoán là 20 triệu người nhiễm khuẩn toàn cầu.



Bệnh sinh

Nhiễm khuẩn bắt đầu khi vi sinh vật bị cấy truyền vào da người do ruồi cát đốt. Một khoảng thời gian ngắn sau đó, *Leishmania* được thực bào bởi các thực bào đơn nhân và được chuyển dạng thành các amastigole, chúng sinh sản trong các đại thực bào. Các amastigole con cái thường vỡ ra từ các tế bào và lan tràn sang các đại thực bào khác. Việc sinh sản tiếp tục theo phương thức này và thường một cụm các đại thực bào đã bị nhiễm khuẩn được tạo thành ở vị trí cấy truyền.

Từ một nhiễm khuẩn tại chỗ ban đầu này, bệnh có thể có diễn biến rất khác nhau phụ thuộc vào hai yếu tố: khả năng miễn dịch của túc chủ và loại *Leishmania* gây nhiễm khuẩn. Ba thể lâm sàng khác nhau được nhận biết: (1) bệnh *Leishmania* da khu trú, (2) bệnh *Leishmania* da- niêm mạc và (3) bệnh *Leishmania* tạng.

5.7.1. Bệnh *Leishmania* da khu trú

Nhiều loài *Leishmania* ở Trung Mỹ và Nam Mỹ, Bắc Phi, Trung Đông, Ấn Độ và Trung Quốc gây bệnh da khu trú, cũng được biết là “loét phượng đông” hoặc “loét nhiệt đới”.

Giải phẫu bệnh

Bệnh *Leishmania* da khu trú bắt đầu như một tụ tập các đại thực bào chứa đầy amastigole gây loét thượng bì nằm trên. Trên các lát cắt mô, các amastigole đo được 2µm và chứa hai cấu trúc bên trong, một nhân và một nhân động. Khi xét nghiệm dưới độ phóng đại nhỏ, các amastigole xuất hiện như nhiều chấm đều trong bào tương được biết là các thể Leishman- Donovan. Với sự phát triển ngày càng mạnh dần của miễn dịch trung gian tế bào với ký sinh trùng, các đại thực bào trở nên bị hoạt hoá và giết các ký sinh trùng trong tế bào. Tổn thương tạo nên một cách chậm chạp một hình ảnh u hạt thuần thực hơn với các đại thực bào dạng bán liên, các tế bào khổng lồ Langerhans, các tương bào, các lympho bào. Sau một diễn biến hàng tháng, loét da khỏi một cách tự phát.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh *Leishmania* bắt đầu như một vết sẩn đơn độc, ngứa. Vết sẩn bị ăn mòn để tạo thành một loét nông với bờ gồ cao, rõ. Loét này có thể phát triển đến 6 đến 8cm đường kính. Các tổn thương vệ tinh phát triển dọc theo các đường bạch mạch dẫn lưu. Loét bắt đầu đỡ dần vào 3 đến 6 tháng, nhưng khỏi bệnh phải mất hàng năm hoặc lâu hơn.

Bệnh *Leishmania* da lan toả phát triển ở một số bệnh nhân không có các phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào đặc hiệu với *Leishmaniae*. Bệnh bắt đầu như một nốt duy nhất, nhưng các nốt vệ tinh lân cận hình thành chậm, thường gây tổn thương da rộng hơn. Các tổn thương này giống phong u nên một số bệnh nhân đã được chữa trong các trại phong. Các nốt của bệnh *Leishmania* mất phản ứng được gây nên do những số lượng lớn các đại thực bào chứa đầy *Leishmania*.

5.7.2. Bệnh *Leishmania* da- niêm mạc

Bệnh *leishmania* da- niêm mạc gây nên do nhiễm khuẩn *L.braziliensis*, là biến chứng chậm của bệnh *leishmania* da. Hầu hết các trường hợp xảy ra ở Trung và Nam Mỹ. Ở đây, các loài gặm nhấm và những con culi là nguồn dự trữ của *leishmania*.



Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Diễn biến sớm và những thay đổi giải phẫu bệnh của bệnh leishmania da-niêm mạc tương tự như những thay đổi của bệnh leishmania da khu trú. Một loét đơn độc xuất hiện, mở rộng và rồi khỏi một cách tự phát. Nhiều năm sau khi tổn thương đầu tiên đã khỏi, một loét phát sinh ở vùng nổi da-niêm mạc, chẳng hạn như vách mũi, hậu môn, âm hộ. Tổn thương niêm mạc tiến triển chậm, phá hủy mạnh, gây biến dạng, ăn mòn bề mặt niêm mạc và sụn. Sự phá hủy vách mũi đôi khi gây biến dạng “mũi con cú”. Loét cũng có thể gây tử vong do làm tắc đường thở. Bệnh loét da-niêm mạc đòi hỏi điều trị bằng các thuốc chống động vật nguyên sinh hệ thống.

5.7.3. Bệnh leishmania tạng (Kala Azar)

Bệnh leishmania tạng (Kala Azar) là một nhiễm khuẩn gây tử vong cao của hệ thống bạch cầu đơn nhân/ đại thực bào.

Dịch tễ học

Bệnh Kala Azar gây nên do nhiều loài *L.donovani*. Nguồn dự trữ của tác nhân này và các nhóm tuổi nhạy cảm thay đổi theo các vùng khác nhau của thế giới. Người là nguồn dự trữ tác nhân này ở Ấn Độ và cáo ở miền Nam nước Pháp, miền Trung Ý và một số vùng ở nam Mỹ. Chó rừng là nguồn dự trữ của nhiễm khuẩn cho các trường hợp đơn phát ở Trung Đông và Trung Á. Chó mang nguồn bệnh này ở lưu vực Địa Trung Hải, Trung Quốc và một số vùng của nam Mỹ. Nguồn dự trữ bệnh ở châu Phi chưa được biết rõ hoàn toàn nhưng có thể bao gồm người, chó nuôi ở nhà, các loại thú giống chuột và các loài gặm nhấm khác.

Giải phẫu bệnh

Nhiễm khuẩn với *L.donovani* bắt đầu với một tụ tập khu trú của các đại thực bào đã bị nhiễm khuẩn ở vị trí ruồi cát đốt. Chúng reo rắc vi sinh vật này khắp hệ thống thực bào bạch cầu đơn nhân. Hầu hết những người bị nhiễm khuẩn phá hủy *L.donovani* bởi phản ứng miễn dịch trung gian tế bào, nhưng 5% số trường hợp không thể ngăn cản được vi khuẩn và phát sinh bệnh phát tán. Những trẻ em nhỏ tuổi và những người suy dinh dưỡng có khuynh hướng đặc biệt phát sinh bệnh leishmania tạng. Gan, lách và các hạch bạch huyết trở nên to ra nhiều vì các đại thực bào trong các cơ quan này chứa đầy các thể amastigote của leishmania đang tăng sinh. Cấu trúc bình thường của các cơ quan này và tuỷ xương bị thay thế dần bởi các đại thực bào nhiễm ký sinh trùng. Đôi khi các tế bào này tụ tập trong các cơ quan khác, bao gồm tim và thận.

Biểu hiện lâm sàng

Các bệnh nhân với bệnh leishmania tạng bị sốt kéo dài, sút cân nặng dần, gan lách to, thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Những người da sáng xuất hiện sự tối màu của da; tên Hin-di (Ấn Độ) cho bệnh leishmania, kala azar, có nghĩa là “bệnh đen”. Qua diễn biến trong nhiều tháng, bệnh nhân với bệnh leishmania tạng trở nên suy dinh dưỡng nặng, lách rất to. Nếu không điều trị, bệnh chắc chắn gây tử vong. Việc điều trị đòi hỏi một liệu pháp chống động vật nguyên sinh hệ thống.



5.8. Bệnh Chagas (bệnh Trypanosoma châu Mỹ)

Bệnh Chagas là một nhiễm khuẩn động vật truyền sang người, côn trùng đốt, do động vật nguyên sinh *Trypanosoma cruzi*, gây nên một nhiễm khuẩn hệ thống ở người. Những biểu hiện cấp và di chứng lâu dài xảy ra ở tim và đường tiêu hoá.

Dịch tễ học

Nhiễm khuẩn *T.cruzi* là bệnh dịch địa phương ở các động vật hoang dại và nuôi trong nhà (ví dụ các loài thú giống chuột, chó, dê, mèo, armadillos) ở Trung và Nam Mỹ. Ở đây, ký sinh trùng được truyền bởi rệp reduviid. Nhiễm khuẩn *T. Cruzi* gây nên do tiếp xúc giữa người và rệp bị nhiễm khuẩn, thường trong các nhà ở tối tăm và mái tranh của các vùng nghèo nông thôn và bán thành thị. Rệp ẩn nấp trong các khe hẹp trong những mái nhà rạ và trong vật liệu làm mái bằng cây cỏ, xuất hiện vào ban đêm và đốt những nạn nhân đang ngủ. Nhiễm khuẩn bẩm sinh xảy ra do ký sinh trùng từ mẹ được truyền qua thai nhi. Có ước tính là 20 triệu người ở châu Mỹ Latin bị nhiễm *T.cruzi*, hơn một nửa số người này sống ở Brazil. Hàng năm có khoảng 50.000 tử vong do bệnh Chagas.

Bệnh sinh

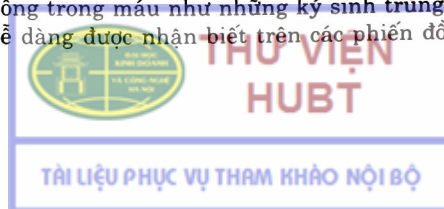
Các thể nhiễm khuẩn của *T.cruzi* được thải ra trong phân của rệp trong khi chúng hút máu. Ngứa và gãi tạo điều kiện cho sự ô nhiễm vết thương bởi phân côn trùng. Các trypomastigote xâm nhập qua vị trí đốt hoặc các vết trầy xước khác hoặc có thể xâm nhập niêm mạc mắt hoặc mũi. Khi đã ở trong cơ thể, chúng mất các lông roi, gây biến đổi hình lẫn sóng của màng, tròn lại để trở thành thể amastigote và đi vào các đại thực bào. Ở đây, chúng trải qua những lần phân chia lặp lại. Các amastigote cũng xâm nhập vào các vị trí khác, bao gồm các sợi cơ tim và não. Trong các tế bào túc chủ, các amastigote biệt hoá thành các trypomastigote, chúng vỡ ra và đi vào dòng máu. Được nuốt vào trong lần đốt tiếp theo của rệp reduviid, các trypomastigote sinh sản trong đường tiêu hoá của côn trùng và biệt hoá thành các trypomastigote hậu kỳ, chúng tụ tập trong trực tràng của rệp và được thải ra trong phân.

T.cruzi gây nhiễm khuẩn các tế bào ở vị trí cấy truyền, sinh sản trong chúng để tạo thành một tổn thương viêm cục bộ được gọi là u chagas. Ký sinh trùng sau đó phát tán trong dòng máu, gây nhiễm khuẩn các tế bào khắp cơ thể. Các chủng của *T.cruzi* khác nhau về các tế bào đích chiếm ưu thế; những nhiễm khuẩn của các tế bào cơ của tim, các tế bào hạch của dạ dày ruột và các màng não gây bệnh có ý nghĩa nhất. Ký sinh trùng huyết và nhiễm khuẩn tế bào lan rộng gây các triệu chứng hệ thống của bệnh Chagas cấp tính. Sự bắt đầu của miễn dịch do trung gian tế bào loại trừ những biểu hiện cấp tính, nhưng tổn thương mô mạn tính có thể tiếp tục. Sự phá huỷ nặng dần của các tế bào ở các vị trí nhiễm khuẩn *T.cruzi*, đặc biệt là tim, thực quản và đại tràng, gây rối loạn chức năng của các cơ quan này, biểu hiện hàng thập kỷ sau nhiễm khuẩn cấp.

5.8.1. Bệnh Chagas cấp tính

Giải phẫu bệnh

T.cruzi lưu thông trong máu như những ký sinh trùng có lông roi, hình cong, dài 20µm thường dễ dàng được nhận biết trên các phiến đồ máu. Trong những tế



bào bị nhiễm khuẩn, nó sinh sản như những amastigote (thể Leishman-Donovan) không có lông roi, đường kính 2 đến 4µm. Trong những trường hợp gây tử vong, tim to ra và giãn với tim nhạt màu, chảy máu từng ổ. Về vi thể, nhiều ký sinh trùng được phát hiện trong tim và các amastigote được thấy rõ trong giả kén trong các sợi cơ tim. Có viêm mạn tính lan rộng và thực tương với các ký sinh trùng là rõ rệt.

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng cấp phát sinh sau thời kỳ ủ bệnh từ 1 đến 2 tuần lễ sau cấy truyền của T.cruzi. Một nhân viêm dưới da, u Chagas phát sinh ở vị trí này. Ký sinh trùng máu xuất hiện 2 đến 3 tuần sau cấy truyền và thường kết hợp với một bệnh nhẹ có đặc điểm là sốt, khó chịu, bệnh hạch và gan lách to. Tuy nhiên, bệnh có thể gây tử vong, nếu có tổn thương cơ tim hoặc màng não lan rộng.

5.8.2. Bệnh Chagas mạn tính kết hợp với suy tim và bệnh dạ dày ruột

Các hậu quả phổ biến nhất và trầm trọng nhất phát sinh sau nhiều năm hay nhiều thập kỷ sau nhiễm khuẩn cấp. Có ước đoán là 10 đến 40% những người nhiễm khuẩn cấp thường phát sinh bệnh mạn tính. Trong giai đoạn này của bệnh. T.cruzi cũng không còn trong máu hoặc mô. Tuy nhiên, các cơ quan bị nhiễm khuẩn bị tổn thương do một quá trình viêm tiến triển mạn tính.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Viêm cơ tim mạn tính có đặc điểm là một tim giãn rộng, đường ra của thất phải giãn và giãn các vòng van. Vách liên thất thường bị lệch hướng sang phải và có thể gây cố định lá van ba lá kế cận. Về vi thể, có xơ hoá mô kẽ lan rộng, các sợi cơ phi đại và xâm nhập viêm của lympho bào thành ổ, thường làm tổn thương hệ thống dẫn truyền của tim. Xơ hoá tim tiến triển nặng dần thường gây loạn nhịp và suy tim xung huyết. Trong những vùng bệnh dịch địa phương, bệnh Chagas mạn tính là nguyên nhân chính của suy tim ở những người lớn trẻ.

Thực quản to là thực quản bị giãn do suy chức năng của cơ thắt thực quản thấp là một biến chứng phổ biến của bệnh Chagas mạn tính. Nó là hậu quả của việc phá huỷ các tế bào của hạch phó giao cảm trong thành của thực quản thấp và dẫn đến khó nuốt. Nó có thể nặng đến mức là bệnh nhân chỉ có thể ăn uống chất lỏng hoặc dịch.

Đại tràng to là giãn rất rộng của đại tràng, giống như thực quản to, là do các đám rối cơ ruột của đại tràng bị phá huỷ. Mất hạch tiến triển nặng dần của đại tràng gây táo bón nặng.

Bệnh Chagas bẩm sinh xảy ra ở một số phụ nữ có thai có ký sinh trùng trong máu. Nhiễm khuẩn rau thai và thai nhi dẫn đến sảy thai tự phát. Trong những trường hợp đẻ ra sống sót ít gặp, trẻ chết do viêm não trong ít ngày hoặc ít tuần.

Hoá liệu pháp chống nguyên sinh động vật có hiệu quả với bệnh Chagas cấp tính, nhưng không có giá trị với những di chứng mạn tính của bệnh. Ghép tim có hiệu quả ở một số bệnh nhân.



5.8.3. Bệnh Trypanosoma châu Phi

Bệnh Trypanosoma châu Phi, được gọi tên thông thường là bệnh ngủ, là một nhiễm khuẩn với Trypanosoma brucei gambiense hoặc T.brucei rhodesiense, các ký sinh trùng gây viêm màng não- não đe dọa đến đời sống. Bệnh trypanosoma gambiense là một nhiễm khuẩn mạn tính thường kéo dài trên một năm. Trái lại, bệnh trypanosoma Đông Phi (Rhodesia) là một nhiễm khuẩn tiến triển nặng dần nhanh thường gây tử vong trong 3 đến 6 tháng. Ký sinh trùng có lông roi, hình cong, chiều dài 15 đến 30µm. Mặc dù chúng có thể được phát hiện trong máu và dịch não tủy, chúng khó được tìm thấy trong các mô bị nhiễm khuẩn.

Dịch tễ học

T.brucei gambiense và T.brucei rhodesiense là những động vật nguyên sinh trùng roi máu, chúng được truyền bởi nhiều loại ruồi Glossina (ruồi tsetse). Sự phân bố từng vùng xen kẽ của bệnh trypanosoma châu Phi liên quan với nơi cư trú của ruồi tsetse. Trong bệnh trypanosoma Gambia, T.brucei gambiense được truyền bởi các ruồi của bụi rậm gần sông, chủ yếu trong các dịch địa phương ở Tây và Trung Phi. Chỉ có người là nguồn dự trữ quan trọng với trypanosoma.

Trong bệnh trypanosoma Đông Phi, T.brucei rhodesiense được truyền bởi ruồi tsetse của vùng đồng cỏ nhiệt đới thuộc vùng rừng gỗ của Đông Phi. Loài linh dương, các động vật thú săn khác và các thú có sừng nuôi trong nhà là nguồn dự trữ tự nhiên của T.brucei rhodesiense. Nhiễm khuẩn của người là tai nạn nghề nghiệp của những người quản lý thú săn, những người đánh cá và những người chăn giữ thú có sừng.

Bệnh sinh

Khi đốt một động vật hoặc người bị nhiễm khuẩn, ruồi tsetse nuốt các trypomastigote cùng với máu. Các thể này (1) mất vỏ của các kháng nguyên bề mặt, (2) nhân lên trong đoạn ruột giữa của ruồi, (3) di chuyển tới tuyến nước bọt, (4) phát triển trong thời gian trên 3 tuần lễ qua giai đoạn epimastigote, (5) sinh sản trong nước bọt của ruồi như những trypomastigote hậu kỳ nhiễm khuẩn. Trong một lần đốt khác, các trypomastigote hậu kỳ được truyền vào các bạch mạch và mạch máu của một túc chủ mới. Các ký sinh trùng được phát tán đến tủy xương và các dịch mô và một số thường xâm nhập vào hệ thống thần kinh trung ương. Sau khi sinh sản bằng cách phân chia tách đôi trong máu, bạch huyết và dịch não tủy, các trypomastigote được nuốt bởi một con ruồi khác để hoàn thiện chu kỳ của nó.

Bệnh sinh của bệnh trypanosoma châu Phi liên quan với sự hình thành các phức hợp miễn dịch bởi các kháng nguyên và các kháng thể của trypanosoma khác nhau. Hơn nữa, việc sản xuất ra các tự kháng thể với các thành phần kháng nguyên của hồng cầu, não và tim có thể tham gia vào việc gây bệnh. Các trypanosoma tránh khỏi phản ứng miễn dịch của các động vật có vú bằng cách thay đổi theo chu kỳ vỏ kháng nguyên lipoprotein. Những thay đổi này xảy ra dưới hình thái quyết định di truyền. Vì vậy, mỗi lần sống của các trypomastigote lưu thông bao gồm những biến thể kháng nguyên riêng biệt về miễn dịch học là một bước tiến của phản ứng miễn dịch.

Giải phẫu bệnh

T.brucei nhân lên ở vị trí cấy truyền, đôi khi gây nên tổn thương cục bộ khu trú được gọi là mụn nhiễm (săng) nguyên thủy. Vào giai đoạn sớm của diễn biến bệnh, có tổn thương toàn diện rõ rệt của hạch bạch huyết và lách. Những thay đổi vi thể trong các hạch và lách bị tổn thương bao gồm các ổ quá sản lympho bào và đại thực bào. Nhiễm khuẩn thường khu trú ở các huyết quản nhỏ của hệ thống thần kinh trung ương, ở đây các ký sinh trùng nhân lên, gây viêm mạch phá huỷ, làm giảm dần tri lực là đặc trưng của bệnh ngủ. Trong nhiễm khuẩn *T.brucei rhodesiense*, ký sinh trùng cũng khu trú ở các huyết quản trong tim, đôi khi gây viêm cơ tim bạo phát.

Các tổn thương trong các hạch bạch huyết, não, tim và các vị trí khác (bao gồm cả vị trí cấy truyền) cho thấy viêm mạch của các huyết quản nhỏ, quá sản của tế bào nội mô và xâm nhập viêm quanh mạch dày đặc của các lympho bào, đại thực bào và tương bào. Viêm mạch của màng não và não gây phá huỷ của các nơron, mất myelin và tăng sinh thần kinh đệm. Xâm nhập viêm quanh mạch làm dày màng não mềm và gây tổn thương khoang Virchow-Robin.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh *Trypanosoma* được chia ra thành ba giai đoạn lâm sàng:

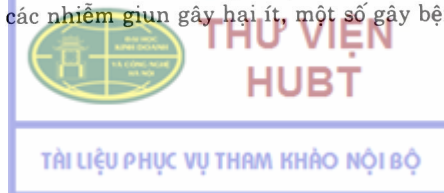
1. Mụn nhiễm nguyên thủy: sau thời kỳ ủ bệnh 5 đến 15 ngày, một sưng phồng dạng nhú từ 3 đến 4cm, ở đỉnh có một điểm đỏ trung tâm xuất hiện ở vị trí cấy truyền ở da. Mụn nhiễm rút đi một cách tự phát trong 3 tuần.

2. Nhiễm khuẩn hệ thống: rất ngắn sau khi xuất hiện mụn nhiễm và sau 3 tuần bị ký sinh trùng đốt, xâm nhập dòng máu được đánh dấu bởi sốt từng cơn, thường kéo dài tới một tuần và thường kèm theo bởi lách to và bệnh hạch tại chỗ và toàn diện. Dấu hiệu Winterbottom biểu hiện là to các hạch cổ sau và là đặc trưng của bệnh *Trypanosoma* *Gambia*. Bệnh tiến triển được đánh dấu bằng sốt không đều có cơn tăng giảm, đau đầu, đau khớp, ngủ lịm và suy nhược cơ. Viêm cơ tim có thể là một biến chứng và phổ biến hơn và nặng hơn trong bệnh *Trypanosoma* *Rhodesia*. Rối loạn chức năng của phổi, thận, gan và hệ thống nội tiết thường gặp trong cả hai thể của bệnh.

3. Xâm nhập não: sự khác biệt giữa các thể khác nhau của bệnh ngủ trước hết là phạm vi thời gian, đặc biệt đối với sự xâm nhập não. Xâm nhập não phát triển sớm (hàng tuần hoặc hàng tháng) trong bệnh *trypanosoma* *rhodensia* và muộn (hàng tháng hoặc hàng năm) trong thể *Gambia*. Xâm nhập não được đánh dấu bởi sự lãnh đạm, buồn ngủ thời gian ban ngày và đôi khi hôn mê. Viêm não màng não có đặc điểm là rung lưỡi và các ngón tay, co cứng cơ cục bộ của các cơ chân, mặt, môi và lưỡi, những vận động dao động của các tay, đầu, cổ và thân mình, lời nói không rõ ràng, mất điều hoà tiêu não, dẫn đến khó khăn trong đi lại.

6. BỆNH GIUN

Giun thuộc các tác nhân gây bệnh ở người phổ biến nhất. Vào bất kỳ thời điểm nào đã biết, 25 đến 50% dân số thế giới bị nhiễm ít nhất một trong các loại giun. Mặc dù hầu hết các nhiễm giun gây hại ít, một số gây bệnh có ý nghĩa. Ví dụ



bệnh sán máng (schistosomia) thuộc những nguyên nhân tổng thể chính của bệnh và tử vong.

Giun là những sinh vật lớn nhất và phức tạp nhất có khả năng sống trong cơ thể người. Các thể trưởng thành của chúng có kích thước từ 0,5mm đến trên 1m chiều dài và hầu hết có thể dễ dàng nhìn thấy bằng mắt thường. Giun là những động vật đa bào với các mô biệt hoá, bao gồm các mô thần kinh chuyên biệt, các mô tiêu hoá và các hệ thống sinh sản. Sự thuận thực của chúng từ các trứng và ấu trùng để trở thành các giun trưởng thành là phức tạp, thường liên quan với nhiều chuyển dạng hình thái học. Một số giun trải qua những thay hình này trong những túc chủ khác nhau trước khi đạt được thể trưởng thành. Túc chủ người có thể chỉ là một trong nhiều túc chủ hỗ trợ cho quá trình thuận thực này. Trong cơ thể người, giun thường di chuyển từ cửa vào qua nhiều cơ quan tới cửa vào tới vị trí nhiễm trùng cuối cùng.

Phần lớn các loại giun gây nhiễm bệnh ở người đáp ứng tốt với hiện tượng ký sinh ở người, gây tổn thương có giới hạn hoặc không gây tổn thương với mô túc chủ. Nhiễm trùng giun do nuốt phải, xâm nhập qua. Không giống như các virus, vi khuẩn và nấm, các loại giun (với hai trường hợp ngoại lệ) không thể sinh sản trong cơ thể người. Vì vậy, sự xâm nhập của một ký sinh trùng đơn thuần không thể khuếch đại thành một nhiễm trùng nặng. Những ngoại lệ *Strongyloides stercoraris* và *Capillaria philippinensis*, chúng có thể hoàn thiện chu kỳ sống của mình và nhân lên trong cơ thể người.

Giun gây bệnh theo các đường khác nhau. Một số cạnh tranh với túc chủ người của chúng về một số chất dinh dưỡng. Một số phát triển phong toả những cấu trúc sống, gây bệnh do tác động khối lượng. Tuy nhiên, hầu hết gây rối loạn chức năng qua những phản ứng viêm và miễn dịch gây phá huỷ do chúng kích thích gây nên. Ví dụ bệnh trong schistosomia một nhiễm trùng do giun phá huỷ nhiều nhất, là hậu quả của phản ứng u hạt với trứng schistosomia lắng đọng trong mô.

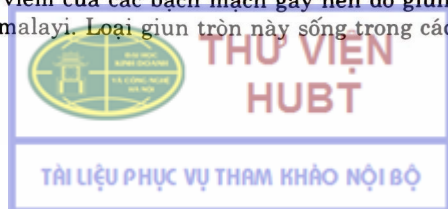
Các bạch cầu ái toan chứa các protein kiềm tính độc với một số giun và là thành phần chính của các phản ứng viêm với các ký sinh trùng này. Các giun ký sinh được chia ra thành ba loại lớn dựa trên hình thái và cấu trúc chung của các mô tiêu hoá.

- Giun tròn (nematodes) là loại giun hình trụ dài với ống tiêu hoá loại ống nhỏ.
- Giun dẹt (trematodes) là loại giun dẹt theo chiều lưng bụng với đường tiêu hoá tận cùng bằng một quai mũ.
- Sán dây (cestodes) là những ký sinh trùng chia đoạn với phần đầu và các phần cơ thể tách riêng, chúng không có đường tiêu hoá và hấp thu chất dinh dưỡng qua thành ngoài của chúng.

6.1. Giun chỉ

6.1.1. Bệnh giun chỉ bạch mạch (phù voi)

Bệnh giun chỉ bạch mạch (bệnh giun chỉ bancrofti và malayi) là một nhiễm trùng ký sinh trùng viêm của các bạch mạch gây nên do giun chỉ tròn *Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi*. Loại giun tròn này sống trong các bạch mạch, chủ yếu



trong các bạch mạch trong các hạch bạch huyết của ben, trên rờng rọc và nách, tinh hoàn và mào tinh hoàn. Ở đây, chúng gây nên viêm bạch mạch cấp tính và ở một số nhỏ những người nhiễm khuẩn, tắc bạch mạch, dẫn đến phù bạch mạch nặng. Các ký sinh trùng này và các ký sinh trùng tương tự được biết là giun chỉ vì hình ảnh giống sợi chỉ của chúng.

Dịch tễ học

Bệnh phù voi là đặc trưng của bệnh giun chỉ bạch mạch đã quen thuộc với các bác sĩ Hindi (Ấn Độ) và Persia (hiện nay là Iran) từ 600 năm trước công nguyên. Người là tác chủ cuối cùng của loại giun chỉ này, bị nhiễm trùng do việc đốt của ít nhất 80 loại muỗi thuộc các chủng Culex, Aedes, Anopheles và Mansonia. Nhiễm trùng W.bancrofti phân bố rộng rãi ở Nam Á. B.malayi khu trú ở vùng bờ biển Nam Á và các đảo Tây Thái Bình Dương. Trên thế giới khoảng 100 đến 200 triệu người được ước đoán là bị nhiễm khuẩn.

Bệnh sinh

Muỗi đốt truyền ấu trùng nhiễm khuẩn, nó di chuyển đến các bạch mạch và các hạch. Sau khi thâm nhập thành các thể trưởng thành sau nhiều tháng, giun đực và giun cái thả các ấu trùng giun chỉ vào các bạch mạch và dòng máu. Biểu hiện của bệnh giun chỉ là hậu quả của phản ứng viêm với giun trưởng thành đã bị thoái hoá trong các bạch mạch. Nhiễm trùng giun chỉ lặp lại là phổ biến trong các vùng bệnh dịch địa phương và gây nên nhiều đợt viêm bạch mạch (sốt giun chỉ), nó thường gây sẹo hoá lan rộng và tắc của các bạch mạch. Tắc bạch mạch gây phù phụ thuộc khu trú, phổ biến nhất ảnh hưởng đến chân, tay, cơ quan sinh dục và vú. Trong những thể nặng nhất của bệnh (dưới 5% số người bị nhiễm trùng), biến dạng phù này của những phần của cơ thể được biết là phù voi.

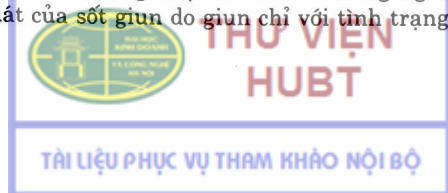
Giải phẫu bệnh

Giun tròn trưởng thành là giun giống sợi chỉ màu trắng cuộn lại trong các hạch bạch huyết. Giun cái có kích thước gấp hai lần giun đực và đo được từ 80mm đến 100mm chiều dài và 0,20 đến 0,30mm bề rộng. Trên các phiến đồ máu nhuộm Giemsa, các ấu trùng giun xuất hiện như những con giun tròn cong, đo được khoảng 300µm chiều dài.

Các bạch mạch chứa các giun trưởng thành giãn rộng và các tế bào nội mô dày lên. Ở mô kế cận, một xâm nhập viêm mạn tính, bao gồm các bạch cầu ái toan vây quanh giun. Một phản ứng u hạt có thể phát sinh, giun thoái hoá có thể gây viêm cấp. Các ấu trùng giun chỉ nằm trong các mạch máu và các bạch mạch và các ấu trùng giun thoái hoá cũng gây một phản ứng viêm mạn tính. Sau các đợt lặp lại của viêm bạch mạch, các hạch bạch huyết và các bạch mạch trở nên xơ hoá mạnh, thường chứa các phần sót lại của giun đã bị vôi hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Trong những vùng bệnh dịch địa phương, hầu hết những người nhiễm khuẩn có các kháng thể kháng giun chỉ, không phát hiện được nhiễm trùng hoặc ấu trùng giun chỉ huyết không triệu chứng. Một số ít hơn những người bị nhiễm khuẩn có những thời kỳ tái phát của sốt giun do giun chỉ với tình trạng khó chịu, bệnh hạch



và viêm bạch mạch, chúng tồn tại trong 1 đến 2 tuần rồi khỏi một cách tự phát. Ở một số nhỏ bệnh nhân, những biểu hiện muộn của bệnh xuất hiện sau hai đến ba thập kỷ của những đợt tái phát của sốt do giun chỉ. Tắc bạch mạch gây phù mạn tính của các mô phụ thuộc, da phía trên trở nên dày và nổi mụn cóc. Chẩn đoán dựa trên việc xác định ấu trùng giun trong các mẫu máu. Diethylcarbamazine và ivermectin là những thuốc chống bệnh giun chỉ bạch mạch có hiệu quả.

Bệnh giun chỉ tiềm ẩn, một bệnh có đặc điểm là có bằng chứng gián tiếp của nhiễm trùng giun chỉ (các kháng thể kháng giun chỉ lưu thông) là nguyên nhân của tăng bạch cầu ái toan của phổi nhiệt đới. Bệnh này thực ra chỉ gặp ở miền Nam Ấn Độ và một số đảo của Thái Bình Dương. Các bệnh nhân biểu hiện ho, thở khó khè, xâm nhập phổi lan toả và tăng bạch cầu ái toan. Mức độ trầm trọng của bệnh thay đổi từ hen nhẹ đến phế viêm toàn bộ.

6.1.2. Bệnh giun chỉ *Onchocerca*

Bệnh giun chỉ *Onchocerca* (“bệnh mù sông”) là một bệnh viêm mạn tính của da, mắt và bạch mạch gây nên do giun chỉ *Onchocerca volvulus*.

Dịch tễ học

Bệnh giun chỉ *Onchocerca* là một trong những bệnh dịch địa phương quan trọng của thế giới gây bệnh cho khoảng 40 triệu người, trong đó 2 triệu người bị mù. Người là tác chủ cuối cùng. Khi đốt người, ruồi đen *Simulium damnosum* truyền các ấu trùng nhiễm khuẩn tới người. Các côn trùng này đòi hỏi nước chảy nhanh để sinh đẻ, vì vậy bệnh giun chỉ *Onchocerca* thành dịch địa phương dọc theo các sông và suối (vì vậy có tên “bệnh mù sông”) trong những vùng của châu Phi nhiệt đới, Nam Mexico, Trung Mỹ và Nam Phi.

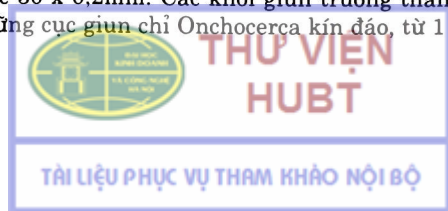
Bệnh sinh

Giun trưởng thành sống như những khối cuộn ngoằn ngoèo trong lớp cận sâu hoặc các mô dưới da. Chúng không gây tổn thương mô và không kích thích các phản ứng viêm, nhưng giun chỉ cái có mang thải ra hàng triệu ấu trùng giun chỉ, chúng di chuyển tới da, mắt, các hạch bạch huyết và các cơ quan ở sâu, vì vậy gây nên các tổn thương do *Onchocerca* tương ứng. Bệnh giun chỉ *Onchocerca* mắt là hậu quả của việc di chuyển của các ấu trùng giun chỉ vào tất cả các vùng của mắt, từ giác mạc tới đầu thần kinh thị.

Khi các ấu trùng giun chỉ chết, chúng kích thích một phản ứng viêm và miễn dịch mạnh. Tổn thương viêm của giác mạc, các màng mạch và võng mạc dẫn đến một phần hoặc toàn bộ của thị lực. Phản ứng viêm ở da dẫn đến việc hình thành các áp xe nhỏ và những thay đổi thoái hoá mạn tính trong thượng bì và trung bì. Trong các hạch bạch huyết và bạch mạch, phản ứng với các ấu trùng giun chỉ đang chết gây tắc bạch mạch mạn tính và phù phụ thuộc khu trú.

Giải phẫu bệnh

Onchocerca volvulus là loại giun tròn rất dài, mảnh, giun cái đo được 400 x 0,3mm và giun đực 30 x 0,2mm. Các khối giun trưởng thành được bao bọc bởi một sẹo xơ, tạo nên những cục giun chỉ *Onchocerca* kín đáo, từ 1 đến 3cm trong trung bì



sâu hoặc các mô dưới da. Các cục này được tạo thành trên các chỗ lõm lên của xương sọ, xương vai, xương sườn, mào chậu, mấu chuyển, xương cùi, khớp gối. Về vi thể, các cục dưới da có một lớp xơ ngoài và một xâm nhập viêm ở trung tâm. Nó thay đổi từ viêm tạo mủ tới u hạt. Các tổn thương hoạt động trong mắt và các bạch mạch đều có những ấu trùng giun chỉ đang thoái hoá được vây quanh bởi một viêm mạn tính, bao gồm các bạch cầu ái toan. Tổn thương mắt dẫn đến viêm giác mạc, viêm mống mắt, thể mi, viêm màng mạch- võng mạc và teo thần kinh thị. Các hạch bẹn to ra rồi bị xơ hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Các triệu chứng của bệnh giun chỉ *Onchocerca* là hậu quả của phản ứng viêm với các ấu trùng giun chỉ đang thoái hoá. Những biểu hiện da bắt đầu với ngứa toàn thân, có thể trở thành nặng và thường ảnh hưởng tới giấc ngủ. Tổn thương tiếp diễn gây ra các vùng mất sắc tố, phệ tai và teo của da. Sự phá huỷ nặng dần của giác mạc, màng mạch hoặc màng nhĩ dẫn đến mù mắt. Viêm hạch mạn tính gây nên phù khủ trú, nó có thể dẫn đến sưng phù mạn tính (phù voi) của chân, bừa và các phần phụ thuộc khác của cơ thể. Các liệu pháp chống giun hệ thống, đặc biệt ivermectin có hiệu quả trong việc điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca*.

6.1.3. Bệnh giun chỉ Loa

Bệnh giun chỉ Loa là nhiễm khuẩn do giun chỉ Loa, “giun mắt” châu Phi.

Dịch tễ học và bệnh sinh

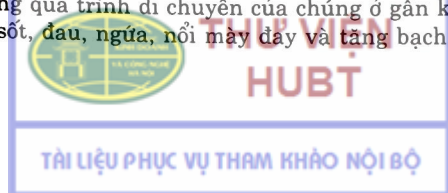
Nhiễm trùng có tỷ lệ cao trong các vùng rừng mưa của Trung và Tây Phi. Người và khỉ đầu chó là những chủ cuối cùng và nhiễm khuẩn được truyền bởi ruồi xoài. Giun trưởng thành (chiều dài 4 cm) di chuyển trong da và đôi khi đi qua vùng kết mạc gần mắt làm cho bệnh nhân ý thức được một cách nghiêm trọng của nhiễm khuẩn này. Giun cái thải ra các ấu trùng giun chỉ, chúng lưu thông trong dòng máu trong thời gian ban ngày nhưng dừng lại trong các mao mạch trong da, phổi và các cơ quan khác trong thời gian ban đêm.

Giải phẫu bệnh

Các giun đang di chuyển không gây viêm, nhưng giun ở trạng thái tĩnh được vây quanh bởi các bạch cầu ái toan, trong các tế bào viêm khác và phản ứng tế bào khổng lồ dị vật. Hiếm hơn, những người bị nhiễm khuẩn có thể phát sinh bệnh giun chỉ Loa toàn diện cấp tính. Khi khám nghiệm tử thi, các bệnh nhân này có các huyết khối tơ huyết gây tắc có chứa các ấu trùng giun chỉ trong các huyết quản nhỏ của hầu hết các cơ quan. Khi nào bị tổn thương, tắc các huyết quản do các huyết khối giun chỉ giết các bệnh nhân do thiếu máu đột ngột và lan toả.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các nhiễm khuẩn không có triệu chứng nhưng tồn tại trong nhiều năm. Một số bệnh nhân có sưng phồng “Calabar” dưới da, ngứa, đỏ, nó có thể là một phản ứng với các giun trưởng thành đang di chuyển hoặc với các ấu trùng giun chỉ trong da. Các triệu chứng khác bao gồm sưng của các mí mắt, ngứa và đau. Giun có thể được lấy ra trong quá trình di chuyển của chúng ở gần kết mạc. Các phản ứng hệ thống bao gồm sốt, đau, ngứa, nổi mẩn ngứa và tăng bạch cầu ái toan. Các giun



chết bên trong ở gần các dây thần kinh gây liệt nhẹ hoặc liệt. Việc điều trị bằng các thuốc diệt giun chỉ có thể gây chết một số lượng lớn ấu trùng giun chỉ và gây sốt, viêm não màng não và gây tử vong.

6.2. Các loại giun tròn của ruột

Các thể trưởng thành của nhiều loại giun tròn sống trong ruột của người nhưng hiếm khi gây bệnh có triệu chứng. Trong thực tế, các triệu chứng lâm sàng chỉ xảy ra ở những người bị nhiễm những số lượng lớn giun hoặc ở những người suy giảm miễn dịch. Người là tác chủ duy nhất hay đầu tiên với hầu hết các loại giun tròn của ruột và nhiễm trùng lan tràn từ người sang người qua trứng hoặc ấu trùng đi qua phân hoặc đọng lại ở vùng quanh hậu môn. Nhiễm giun thịnh hành nhất ở những nơi việc rửa tay và việc xử lý vệ sinh với phân người không được thực hiện (ví dụ, các nước kém phát triển, những trung tâm giữ trẻ). Khí hậu nóng, ẩm là điều kiện sống sót trong môi trường cần thiết của các thể nhiễm khuẩn của nhiều loại giun tròn của ruột và vì vậy những giun này thành bệnh dịch địa phương trong những môi trường nhiệt đới và bán nhiệt đới.

6.2.1. Bệnh giun đũa

Bệnh giun đũa là một nhiễm ký sinh trùng giun tròn *Ascaris lumbricoides*, không triệu chứng của ruột non. Đó là một nhiễm giun phổ biến nhất của người, ảnh hưởng ít nhất một tỷ người, thường không gây triệu chứng. Bệnh giun đũa là bệnh phổ biến toàn cầu, nhưng nhiễm ký sinh trùng này phổ biến nhất trong những vùng khí hậu ẩm và vệ sinh kém.

Bệnh sinh

Giun trưởng thành sống ở ruột non, ở đây giun cái có mang đẻ trứng đi qua phân. Những trứng này nở khi được nuốt vào và các ấu trùng giun đũa xuất hiện trong ruột non, xuyên qua thành ruột, đi tới phổi qua tuần hoàn tĩnh mạch. Từ các mao mạch phổi, chúng đi vào các khoang phế nang và di chuyển lên khí quản tới thanh môn. Ở đây, chúng được nuốt vào và lại đi vào ruột non. Chúng trưởng thành trong ruột non và sống như những giun trưởng thành trong lòng ruột từ 1 đến 2 năm.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Các giun trưởng thành (chiều dài 15- 35cm) thường không gây những thay đổi bệnh lý. Nhiễm ký sinh trùng nặng có thể gây nôn, suy dinh dưỡng và đôi khi tắc ruột. Trong những trường hợp ngẫu nhiên hiếm gặp, giun di chuyển vào bóng Vater, các ống tụy hoặc ống mật, ở đây chúng có thể tắc mật, viêm tụy cấp và viêm đường mật mưng mủ và các áp xe gan. Các trứng giun lắng đọng trong gan và các mô khác có thể gây hoại tử, viêm u hạt và xơ hoá. Viêm phổi do giun đũa có thể gây tử vong, phát sinh khi những số lượng lớn các ấu trùng di trong các khoang khí.

Chẩn đoán bệnh giun đũa được tiến hành bằng việc xác định trứng giun trong phân. Những trường hợp ngẫu nhiên, các giun trưởng thành có thể đi qua phân, hoặc thậm chí đi ra từ mũi hoặc miệng. Các thuốc chống giun đũa có hiệu quả:

6.2.2. Bệnh giun kim

Bệnh giun kim gây nên do giun tròn *Trichuris trichiura*, xâm nhập nông của đại tràng.

Dịch tễ học

Nhiễm ký sinh trùng giun tóc được tìm thấy trên toàn cầu, với trên 800 triệu người bị nhiễm giun này. Mặc dù nhiễm ký sinh trùng phổ biến nhất trong những vùng khí hậu nóng, ẩm và điều kiện vệ sinh kém, có ước đoán là khoảng 2 triệu người Mỹ bị nhiễm bệnh. Trẻ em đặc biệt nhạy cảm với loại ký sinh trùng này. Các giun tròn trưởng thành sống trong manh tràng và đại tràng lên, ở đây giun cái sản xuất ra trứng đi qua trong phân. Các trứng trở thành phôi trong đất ẩm và trở nên gây nhiễm bệnh trong vòng 3 tuần lễ. Người bị nhiễm ký sinh trùng do nuốt phải trứng trong đất, thức ăn và nước uống.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Ấu trùng xuất hiện từ các trứng được nuốt vào trong ruột non và sự di chuyển tới manh tràng và đại tràng, ở đây các giun trưởng thành cắm phần trước của chúng vào niêm mạc nông. Sự xâm nhập này gây các vết xước nhỏ, viêm hoạt động ổ và mất liên tục những lượng máu nhỏ. *T.trichiura* đo được 3 đến 5 cm chiều dài với phần trước mảnh dài và phần sau tù ngắn.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết các nhiễm ký sinh trùng *T.trichiura* là không có triệu chứng. Nhiễm giun nặng có thể gây đau bụng co thắt, đại tiện có máu, sút cân và thiếu máu. Chẩn đoán được xác định bằng việc tìm trứng giun đặc trưng trong phân. Mebendazole là thuốc điều trị có hiệu quả.

6.2.3. Giun móc

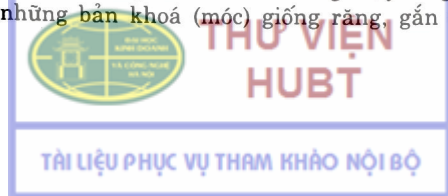
Necator americanus và *Ancylostoma duodenale* (“giun móc”) là giun tròn đường ruột gây bệnh ở ruột non người. Loại giun tròn này xé rách niêm mạc ruột gây mất máu ở ruột, nó có thể gây nên bệnh có triệu chứng trong những nhiễm giun nặng.

Dịch tễ học

Nhiễm giun móc gặp ở những vùng ẩm, nóng, nhiệt độ ôn hoà hay nhiệt đới và gây nên những vấn đề sức khoẻ công cộng nghiêm trọng trong những vùng rộng lớn của thế giới. Thực ra cả *A.duodenale* (giun móc của “Thế giới cũ”) và *N.Americanus* (giun móc của châu Mỹ) thịnh hành ở hầu hết các lục địa và không có giới hạn rõ về dịch tễ học. Trên thế giới có trên 700 triệu người nhiễm giun móc và có ước đoán là nửa triệu người Mỹ có ký sinh trùng này.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Khi tiếp xúc với da người, các ấu trùng dạng chỉ xâm nhập trực tiếp thượng bì và đi vào tuần hoàn tĩnh mạch. Chúng di chuyển tới phổi, ở đây chúng khu trú trong các mao mạch phế nang. Sau khi vỡ vào các phế nang, các ấu trùng di chuyển đến khí quản và thanh môn và được nuốt vào. Chúng thay lông ở tá tràng gắn vào thành niêm mạc với những bản khoá (móc) giống răng, gắn chặt vào một đoạn



nhưng mao và tiêu hoá nó. Với nhiễm giun lan rộng, đặc biệt là với *A. duodenale*, mất máu có thể lớn và gây thiếu máu. Loại giun này nhìn thấy được trên đại thể, đo được khoảng 1cm chiều dài, dính vào bề mặt niêm mạc ruột non sát cạnh những vũng chảy máu thành điểm. Không có viêm kết hợp.

Biểu hiện lâm sàng

Mặc dù hầu hết những người nhiễm giun móc không có triệu chứng, nhiễm loại ký sinh trùng này là nguyên nhân quan trọng nhất của thiếu máu mạn tính trên toàn cầu. Ở những người có nhiễm giun nặng (đặc biệt những phụ nữ có chế độ ăn có lượng sắt thấp) và ở những người ăn một lượng sắt không đầy đủ, việc mất máu ruột mạn tính có thể gây thiếu máu thiếu sắt nặng. Xâm nhập da đôi khi kết hợp với phát ban ngứa (“ngứa đất”) và pha di chuyển của ấu trùng qua phổi đôi khi gây các triệu chứng hen.

6.2.4. Bệnh giun lươn

Bệnh giun lươn là một nhiễm giun tròn của ruột non *Strongyloides stercoralis* (giun chỉ). Mặc dù hầu hết những trường hợp bệnh giun lươn là không triệu chứng, nhiễm giun này có thể tiến triển thành bệnh phát tán gây tử vong ở những người suy giảm miễn dịch. Nhiễm giun này phổ biến nhất ở những vùng khí hậu nóng ẩm và điều kiện vệ sinh kém.

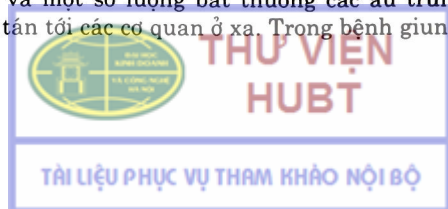
Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

S. stercoralis là loại nhỏ nhất trong các giun tròn đường ruột, đo được 0,2 đến 0,3cm chiều dài. Giun cái trưởng thành sống trong các khe tuyến của tá tràng hoặc hồng tràng và không gây ra những tổn thương có thể nhìn thấy được. Xét nghiệm vi thể phát hiện thấy những giun cái ngoằn ngoèo cùng với trứng và các ấu trùng đang phát triển trong niêm mạc, thường không kết hợp với viêm.

Những giun cái ký sinh sống trong niêm mạc của ruột non, ở đây chúng rải trứng, trứng này nở nhanh chóng và giải phóng những ấu trùng hình gậy. Các ấu trùng này được thải ra qua phân và trong đất chúng trở thành dạng sợi, giai đoạn gây nhiễm khuẩn có thể xâm nhập qua da người. Khi đã vào trong da, các ấu trùng *S. stercoralis* xâm nhập dòng máu để tới phổi và rồi tới ruột non bằng cách tương tự như cách của giun móc. Những giun này trưởng thành trong ruột non. Khác với những giun tròn khác ở ruột, *S. stercoralis* có thể sinh sản trong túc chủ người theo một cơ chế là tự nhiễm khuẩn. Quá trình này xảy ra khi các ấu trùng hình gậy trở nên gây nhiễm khuẩn (dạng sợi) trong ruột non của túc chủ và xâm nhập lại hoặc thành ruột non hoặc da quanh hậu môn và vì vậy bắt đầu một chu kỳ ký sinh mới trong một túc chủ duy nhất.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết những người bị nhiễm giun hoàn toàn không có triệu chứng, nhưng tăng bạch cầu ái toan là phổ biến. Bệnh giun lươn phát tán hoặc hội chứng tăng nhiễm khuẩn xảy ra ở những bệnh nhân có miễn dịch bị ức chế, đặc biệt những người được điều trị bằng corticosteroid. Ở những bệnh nhân này, tỷ lệ tự nhiễm khuẩn tăng nhanh và một số lượng bất thường các ấu trùng dạng sợi xâm nhập thành ruột và phát tán tới các cơ quan ở xa. Trong bệnh giun lươn phát tán, ruột có



thể biểu hiện loét, phù và viêm nặng. Nhiễm khuẩn huyết, thường với các vi khuẩn Gram âm và nhiễm khuẩn của các cơ quan nhu mô bao giờ cũng gặp. Nếu không điều trị, bệnh giun lươn phát tán là bệnh gây tử vong, ngay cả với điều trị đúng bằng thiabendazon và ivermectin, chỉ một phần ba số bệnh nhân sống sót.

6.2.5. Bệnh giun kim

Enterobius vermicularis (giun kim) là loại giun tròn đường ruột, gặp trên toàn cầu, nhưng phổ biến hơn ở những vùng khí hậu ôn hoà. Mặc dù nhiễm giun này có thể gặp ở mọi lứa tuổi, bệnh phổ biến nhất ở những trẻ em nhỏ tuổi, gây ngứa quanh hậu môn. Người ta ước đoán có trên 200 triệu người bị nhiễm *E.vermicularis* trên toàn cầu.

Giun cái trưởng thành sống trong manh tràng và ruột thừa nhưng di chuyển xuống quanh hậu môn và da quanh hậu môn để đẻ trứng. Những trứng giun này dính vào ngón tay, khăn trải giường, khăn tắm và quần áo và sẵn sàng được truyền từ người sang người. Những trứng đã được nuốt vào nở trứng trong ruột non thành các ấu trùng rồi thâm thực thành những giun trưởng thành. Một số người bị nhiễm giun không có triệu chứng, nhưng hầu hết có ngứa quanh hậu môn gây nên do sự di chuyển của giun để đẻ trứng. Nhiều thuốc, trong đó có mebendazol có hiệu quả chống giun kim.

6.3. Giun tròn của mô

6.3.1. Bệnh giun xoắn

Bệnh giun xoắn gây nên do giun tròn *Trichinella spiralis*, gây viêm cơ mắc phải do ăn thịt lợn chưa nấu chín.

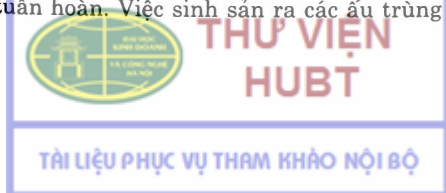
Dịch tễ học

Nhiễm giun *T.spiralis* là bệnh toàn thế giới nhưng phổ biến nhất ở Trung Âu và Đông Âu, Bắc Mỹ và Nam Mỹ. Người mắc bệnh giun xoắn do ăn phải thịt nấu không kỹ có chứa ấu trùng *T.spiralis* kén hoá. Các ấu trùng được tìm thấy trong cơ xương ở các động vật hoang dại hoặc nuôi trong nhà, ăn thịt hoặc ăn tạp, bao gồm lợn, các loài thú giống chuột, gấu, con moóc. Lợn là vật chủ phổ biến nhất của bệnh giun xoắn ở người.

Các động vật nhiễm giun xoắn do ăn phải thịt của các động vật khác nhiễm giun. Nhiễm giun này phổ biến ở một số loài động vật hoang dại có thể dễ dàng được đưa vào thành những động vật nuôi trong nhà, chẳng hạn như lợn khi chúng ăn thức ăn thừa hoặc thịt không nấu chín. Những chương trình kiểm soát thịt và sự giới hạn những nơi hành nghề chăn nuôi đã loại trừ phần lớn giun xoắn khỏi những lợn nuôi trong nhà ở nhiều nước phát triển.

Bệnh sinh

Ở trong ruột non các ấu trùng của *T.spiralis* xuất hiện từ những kén trong mô đã được ăn vào và đào hang vào niêm mạc ruột, ở đây chúng phát triển thành những giun trưởng thành. Giun cái giải phóng các ấu trùng xâm nhập vào thành ruột và đi vào dòng tuần hoàn. Việc sinh sản ra các ấu trùng có thể tiếp tục trong



1 đến 4 tháng cho đến khi cuối cùng giun bị đẩy ra khỏi ruột. Ấu trùng có thể xâm nhập bất cứ mô nào nhưng chỉ có thể sống sót trong các cơ xương, ở đây chúng có thể tạo kén và còn sống sót trong nhiều năm. Những viêm cơ là hậu quả đặc biệt rõ trong cơ hoành, các cơ mắt ngoài, lưỡi, các cơ liên sườn và các cơ delta. Đôi khi hệ thống thần kinh trung ương và tim cũng bị tổn thương trong phản ứng viêm, gây nên một viêm não- màng não hoặc viêm cơ tim.

Giải phẫu bệnh

Các cơ xương là vị trí chính của tổn thương mô trong bệnh giun xoắn. Khi các ấu trùng gây nhiễm bệnh ở một tế bào cơ, tế bào bị thoái hoá kiềm và sưng phồng. Một nhiễm ký sinh trùng của tế bào cơ giai đoạn sớm kích thích một xâm nhập viêm mạnh giàu bạch cầu ái toan và đại thực bào. Ấu trùng phát triển lớn gấp 10 lần kích thước ban đầu, tự gấp nếp và phát triển một vỏ bọc. Với việc tạo vỏ bọc, xâm nhập viêm giảm. Sau nhiều năm, ấu trùng chết và kén bị vôi hoá. Trong nhiễm giun xoắn, ruột non không có những thay đổi trên đại thể có thể nhìn thấy được. Trong những nhiễm ký sinh trùng nặng, các giun trưởng thành có thể được tìm thấy khi xét nghiệm vi thể ở đáy các nhung mao và có thể kết hợp với một xâm nhập viêm.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết những nhiễm *T. spiralis* ở người là do những số lượng nhỏ các kén và hoàn toàn không có triệu chứng. Bệnh giun xoắn có triệu chứng thường là một bệnh tự giới hạn, từ đó, các bệnh nhân hồi phục trong một số tháng. Khi những số lượng lớn kén được ăn vào, đau bụng và ỉa chảy có thể là hậu quả của xâm nhập ruột non bởi giun. Những biểu hiện lâm sàng chính phát triển sau nhiều ngày với sự khởi phát của xâm nhập cơ xương. Bệnh nhân bị đau nặng và nhạy cảm đau ở các cơ bị tổn thương cùng với sốt và yếu mệt. Tăng bạch cầu ái toan có thể rất cao (trên 50% tất cả các bạch cầu). Tổn thương các cơ ngoài mắt gây phù quanh mắt. Nhiễm giun xoắn của não và cơ tim có thể gây tử vong. Những trường hợp bệnh giun xoắn nặng được điều trị bằng corticosteroid làm giảm phản ứng viêm. Các thuốc chống giun cần thiết để loại trừ giun khỏi ruột.

6.3.2. Bệnh giun *Toxocara* (di trú ấu trùng phủ tạng)

Bệnh giun *Toxocara* là một nhiễm giun của các cơ sâu bởi các ấu trùng giun di cư trong các túc chủ khác thường được truyền bởi mèo và chó.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Bệnh nhiễm ký sinh trùng này là một bệnh đơn phát, trước hết của trẻ em nhỏ tuổi, nó xảy ra một cách đặc trưng ở những vùng có những nhà ở quá đông đúc, chó và mèo. Những nguyên nhân phổ biến nhất của di cư ấu trùng phủ tạng là các loài *Toxocara* đặc biệt là *T. canis* và *T. cati*. Những giun tròn này sống trong ruột non của chó và mèo và nhiễm trùng được truyền sang người do ăn phải trứng đã phơi hoá. Các trứng đã được nuốt vào nở trứng và ấu trùng xâm nhập thành ruột. Chúng được vận chuyển tới gan, từ đây, một số xuất hiện để đi vào tuần hoàn hệ thống và có thể được mang đến bất kỳ phần nào của cơ thể. Trong các mô, các ấu trùng chết và kích thích tạo thành những u hạt nhỏ, nó thường khỏi do sẹo hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Nhiều trường hợp di cư ấu trùng phủ tạng là không có triệu chứng, nhưng bất kỳ một nhiễm khuẩn nào đều có thể gây bệnh nặng. Những bệnh nhân có triệu chứng điển hình là một trẻ em với tăng bạch cầu ái toan, phế viêm và tăng gammaglobulin huyết. Ở những bệnh nhân này, những biểu hiện mắt là phổ biến và triệu chứng chính thường là mất thị lực của một mắt. Trên thực tế những mất với viêm nội nhãn do *Toxocara* được lấy bỏ nhân mắt do nghi ngờ tổn thương là một u nguyên bào võng mạc. Nhiễm ký sinh trùng thường tự giới hạn và các triệu chứng biến mất trong vòng một năm. Bệnh được điều trị bằng diethylcarbamazin và thiabendazol.

6.3.3. Di cư ấu trùng da là một phát ban ngứa

Di cư ấu trùng da gây nên do sự di cư của nhiều loại ấu trùng giun tròn qua da. Những giun di cư gây một viêm nặng, xuất hiện như những đường mày đay ngoằn ngoèo. Những tên áp dụng cho sự di cư ấu trùng da thay đổi theo những ký sinh trùng gây ra nó và bao gồm cả những phát ban đang bò đi, giun cát, ngứa của thợ máy nước, ngứa của người săn vịt và di cư đường vạch thượng bì. Những giun tròn ấu trùng phổ biến hơn bao gồm *S.stercoralis*, *Ancylostoma braziliensis* và *Necator americanus*. Chỗ và mèo nhiễm các giun móc là nguồn chính của bệnh. Những đợt bùng phát của di cư ấu trùng da xảy ra ở những bãi biển nhiệt đới và bán nhiệt đới. Những người thợ nước bò dưới những ngôi nhà và những người chăn nuôi động vật thường bị nhiễm ký sinh trùng. Thiabendazol là điều trị chọn lọc.

6.3.4. Bệnh giun rỗng

Bệnh giun rỗng là một nhiễm ký sinh trùng của mô liên kết và mô dưới da với giun guinea, *Dracunculus medinensis*.

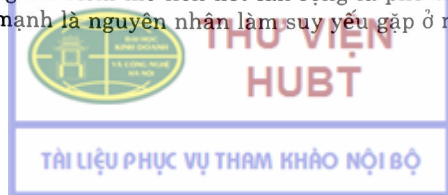
Dịch tễ học

Bệnh giun rỗng phổ biến ở những vùng nông thôn của châu Phi dưới Sahara, Trung Đông, Ấn Độ, Pakistan. Ở đây, người ta ước đoán có 10 triệu người bị nhiễm giun này. Bệnh được truyền trong nước uống bị ô nhiễm bởi một túc chủ trung gian, một giáp xác vì thế sống ở dưới nước thuộc chủng Cyclops.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Giun cái trưởng thành sống ở mô dưới da giải phóng ra nhiều ấu trùng qua các mụn nước bị loét. Khi bộ phận nhiễm ký sinh trùng nhúng trong nước, các ấu trùng được nuốt bởi các giáp xác Cyclops, nó lại được người nuốt vào.

Khoảng một năm sau khi nuốt phải những giáp xác đã nhiễm giun, các triệu chứng dị ứng hệ thống bao gồm cả ban mày đay ngứa xuất hiện. Một mụn sần màu đỏ nhạt phát triển và thành bọt nước, thường xung quanh các cổ chân. Ở dưới bọt nước vô trùng này là đầu trước của ấu trùng cái. Mụn nước vỡ khi nó tiếp xúc với nước và giun cái lúc này đo được tới 120cm chiều dài và chứa tới 3 triệu ấu trùng. Sau đó, giun giải phóng ra vô số ấu trùng vào nước. Nhiễm khuẩn thứ phát của bọt nước thường với viêm mô liên kết lan rộng là phổ biến. Những giun chết gây phản ứng viêm mạnh là nguyên nhân làm suy yếu gặp ở nhiều bệnh nhân mắc



bệnh giun rỗng. Giun thường được rút ra bởi các bác sĩ thực hành tại chỗ bằng cách quấn quanh dần thân giun trên một que nhỏ. Điều trị cũng bao gồm các thuốc chống giun.

7. BỆNH SÁN

7.1. Các loại sán lá

7.1.1. Bệnh sán máng

Bệnh Schistosoma (bệnh sán máng) là bệnh giun sán quan trọng nhất ở người, trong đó những phản ứng viêm và miễn dịch mạnh làm tổn thương gan, ruột non và bàng quang.

Dịch tễ học

Bệnh sán máng gây bệnh và tử vong lớn hơn tất cả các nhiễm giun khác. Bệnh ảnh hưởng tới khoảng 10% dân số thế giới và đứng thứ hai chỉ sau sốt rét như là nguyên nhân của bệnh gây mất năng lực. Ba loại tác nhân gây bệnh Schistosoma sống trong những vùng địa lý khác nhau được cất nghĩa bởi các loài ốc sên túc chủ đặc hiệu. S.mansoni được tìm thấy trong nhiều vùng châu Phi nhiệt đới, những vùng của Đông Nam Á, Nam Mỹ, các đảo của vùng biển Carible. S.haematobium là bệnh dịch địa phương trong các vùng rộng lớn của Châu Phi nhiệt đới và những vùng của Trung Đông. S.japonicum trong những vùng của Trung Quốc, Philippin, Đông Nam Á và Ấn Độ.

Bệnh sinh

Schistosoma có các chu kỳ sống phức tạp, thay đổi giữa các thể hệ vô tính trong một túc chủ không có các xương sống (ốc sên) và các thể hệ có giới tính trong một túc chủ có xương sống. Trứng của Schistosoma nở trong nước ngọt, giải phóng ra thể vận động (ấu trùng có lông) xâm nhập vào ốc sên. Ở đây, nó phát triển thành giai đoạn cuối cùng của ấu trùng, ấu trùng có đuôi. Ấu trùng có đuôi thoát khỏi ốc sên vào nước và xâm nhập da của túc chủ người. Trong quá trình này, nó mất đuôi đã phân nhánh và trở thành sán lá schistosomula. Những Schistosomula di chuyển qua mô, xâm nhập các mạch máu và được vận chuyển tới phổi và tới gan. Trong các tiểu tĩnh mạch của đường dẫn lưu vào, các schistosomula trưởng thành tạo thành những cặp các giun cái và đực. Các giun cái S.mansoni và S.japonicum đẻ trứng trong các tiểu tĩnh mạch của ruột non, trong khi S.haematobium thả trứng trong bàng quang. Các phôi phát triển trong khi trứng đi qua các mô và các ấu trùng thuần thực khi trứng đi qua thành ruột non và bàng quang và được thải ra trong phân hoặc nước tiểu. Những trứng này nở ra trong nước, giải phóng các ấu trùng có lông và hoàn thành chu kỳ của nó.

Giải phẫu bệnh

Tổn thương cơ bản là một u hạt giới hạn hoặc một xâm nhập tế bào của các bạch cầu ái toan và bạch cầu đa nhân trung tính vây quanh một trứng. Những Schistosoma trưởng thành không gây phản ứng viêm khi sống trong các tĩnh mạch. Các u hạt được hình thành xung quanh các trứng cũng gây tắc các tuần hoàn máu



vì mạch và gây tổn thương thiếu máu với các mô phụ cận. Hậu quả là sẹo hoá nặng dần và mất chức năng của các cơ quan bị tổn thương.

Giun cái đẻ trứng hàng trăm hoặc hàng ngàn trứng mỗi ngày trong 5 đến 35 năm. Hầu hết những người nhiễm khuẩn có ít hơn 10 giun cái trưởng thành. Tuy nhiên, khi số lượng giun lớn, phản ứng u hạt với một số lượng giun quá lớn đặt ra những vấn đề có ý nghĩa. Vị trí của tổn thương được quyết định bởi hướng tính của các loài schistosoma đặc hiệu.

- S.masoni sống trong các nhánh của tĩnh mạch mạc treo ruột dưới, vì vậy ảnh hưởng đến đại tràng xa và gan.
- S.haematobium lượn vòng trong những tĩnh mạch của trực tràng, bàng quang và các cơ quan của khung chậu.
- S.japonicum đẻ trứng chủ yếu trong các nhánh của tĩnh mạch mạc treo tràng trên, vì vậy gây tổn thương ruột non, đại tràng lên và gan.

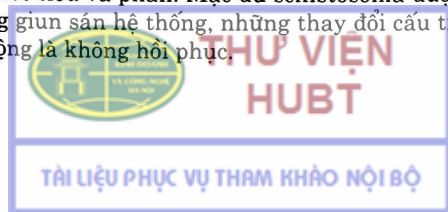
Bệnh gan do S.mansoni và S.japonicum bắt đầu như những viêm u hạt quanh tĩnh mạch cửa và tiến triển thành những xơ hoá quanh tĩnh mạch cửa dày đặc. Trong những trường hợp nặng bệnh schistosoma của gan, tác động này gây tắc dòng máu của tĩnh mạch cửa và cao huyết áp tĩnh mạch cửa. S.mansoni và S.japonicum cũng gây tổn thương ruột non, ở đây phản ứng u hạt gây những polyp viêm và những ổ xơ hoá niêm mạc và hạ niêm mạc.

Bệnh schistosoma tiết niệu sinh dục gây nên do S.haematobium có đặc điểm là những trứng ký sinh trùng có rất nhiều trong bàng quang, niệu đạo và các túi tinh, mặc dù chúng cũng có thể tới phổi, đại tràng và ruột thừa. Những trứng trong bàng quang và niệu đạo dẫn đến các phản ứng u hạt, những chỗ lồi do viêm và những mảng xơ hoá của niêm mạc và của thành bàng quang. Các tổn thương này có thể làm tắc dòng chảy nước tiểu, gây tổn thương viêm của bàng quang thứ phát, niệu đạo và thận. Bệnh bàng quang gây nên do S.haematobium liên quan với sự phát triển của ung thư biểu mô vảy của bàng quang.

Các u hạt trong bệnh schistosoma vây quanh các trứng của ký sinh trùng này. Các bạch cầu ái toan thường chiếm ưu thế trong các u hạt sớm. Trong những u hạt cũ, các đại thực bào dạng bán liên và các tế bào khổng lồ là nổi bật và những u hạt cũ nhất xơ hoá dày đặc. Các trứng của các loài khác nhau của schistosoma được xác định trên cơ sở kích thước và hình dạng của chúng.

Biểu hiện lâm sàng

Xâm nhập da do các ấu trùng schistosoma đôi khi kết hợp với ban ngứa nặng, tự giới hạn. Hầu hết các trường hợp có biểu hiện trội của tổn thương mô u hạt mạn tính. Tổn thương gan dẫn đến tăng huyết áp tĩnh mạch cửa với lách to, cổ trướng, giãn tĩnh mạch thực quản gây chảy máu. Mặc dù bệnh ruột thường chỉ có triệu chứng tối thiểu, một số bệnh nhân biểu hiện đau bụng và có máu trong phân. Bệnh schistosoma của bàng quang gây huyết niệu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu tái phát và đôi khi tắc nặng dần dần đến suy thận. Chẩn đoán được xác định bằng tìm trứng schistosoma trong nước tiểu và phân. Mặc dù schistosoma được điều trị có hiệu quả bằng các thuốc chống giun sán hệ thống, những thay đổi cấu trúc là hậu quả của xơ hoá và sẹo hoá lan rộng là không hồi phục.



7.1.2. Bệnh sán lá gan nhỏ

Bệnh sán lá gan nhỏ (sán hạt hồng, sán Trung Quốc) là nhiễm sán của hệ thống đường mật của gan do sán lá gan Trung quốc, *chonorchis sinensis*. Mặc dù sự có mặt của sán lá thường chỉ gây những triệu chứng tối thiểu, bệnh đôi khi kết hợp với sỏi đường mật, viêm đường mật và ung thư ống mật.

Dịch tễ học

Bệnh sán lá gan nhỏ là bệnh dịch địa phương ở Đông Á, từ Việt Nam đến Triều Tiên. Ở đây, cá nước ngọt không nấu là thức ăn phổ biến. Ở một số vùng của Việt Nam, Trung Quốc và Nhật Bản, trên 50% người lớn bị nhiễm bệnh. Nhiễm sán ở người do ăn phải cá nước ngọt không nấu chín đầy đủ có chứa ấu trùng *C.sinensis*.

Những sán trưởng thành dẹt và trong suốt, sống ở các đường mật của người và thải trứng vào ruột non và phân. Sau được ăn bởi loài ốc đặc hiệu, các trứng nở thành các ấu trùng có lông. Các ấu trùng có đuôi thoát khỏi ốc tìm cho bằng được một số cá, xâm nhập vào cá và tạo kén. Khi người ăn cá, các ấu trùng có đuôi xuất hiện ở tá tràng, đi vào ống mật chung qua bóng Vater và thuận thực trong các ống mật xa để trở thành sán trưởng thành.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Sự có mặt của sán lá gan nhỏ trong các ống mật kích thích một phản ứng viêm. Phản ứng viêm này không loại trừ được sán lá mà gây giãn và xơ hoá của đường mật. Đôi khi sán gây hình thành sỏi trong các ống mật, dẫn tới tắc ống mật. Sán lá gan nhỏ tồn tại trong các ống mật qua hàng thập kỷ và nhiễm ký sinh trùng kéo dài kết hợp với tỷ lệ môi mắc tăng của ung thư biểu mô của biểu mô đường mật.

Trong nhiễm sán lá gan nhỏ nặng, gan có thể tăng tới ba lần kích thước bình thường. Các ống mật giãn được quan sát thấy qua vỏ gan và mặt cắt điểm những ống mật giãn vách dày. Sán lá (dài tới 2,5cm) đôi khi tới hàng nghìn có thể được bóc lộ khỏi các ống mật. Về vi thể, biểu mô phủ của ống mật lúc đầu tăng sản rồi trở thành dị sản. Mô đệm vây quanh xơ hoá. Nhiễm khuẩn thứ phát là phổ biến và có thể kết hợp với viêm đường mật sinh mủ. Những trứng sán lắng đọng trong nhu mô gan được vây quanh bởi một phản ứng xơ và u hạt. Các khối trứng có thể khu trú trong các ống mật và gây viêm ống mật. Các ống tụy cũng có thể bị xâm nhập và trở nên giãn, dày lên, được phủ bởi biểu mô dị sản và thường vây quanh bởi một mô sẹo.

Biểu hiện lâm sàng

Sự di cư của *C.sinensis* vào các ống mật gây sốt thoáng qua và rét run, mặc dù hầu hết những người bị nhiễm sán còn hoàn toàn không có triệu chứng. Những bệnh nhân mắc bệnh sán lá gan nhỏ có thể chết vì nhiều biến chứng, bao gồm tắc đường mật, viêm đường mật nhiễm khuẩn, viêm tụy, ung thư biểu mô đường mật. Chẩn đoán bệnh sán lá gan nhỏ dựa trên việc xác định trứng của *C.sinensis* trong phân và dịch hút tá tràng. Nhiễm sán lá gan nhỏ được điều trị có hiệu quả với các tác nhân chống giun có hệ thống.

7.1.3. Bệnh sán Paragonimus

Bệnh sán Paragonimus là một nhiễm sán phổi do nhiều loài của chủng Paragonimus, sán phổi phương đông. Tác nhân gây bệnh ở người phổ biến nhất là P.westermani. Nhiễm sán này phổ biến ở các nước châu Á (Triều tiên, Philippin, Đài Loan và Trung Quốc), ở đây cua tươi không nấu, ướp muối nhẹ hoặc ngâm rượu được coi là thức ăn ngon. Việc sử dụng nước của sông như những đồ uống để chữa bệnh hoặc gia vị cũng kết hợp với nhiễm sán.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sán Paragonimus phổi thường bị chẩn đoán nhầm như bệnh lao. Bệnh biểu hiện như sốt, cảm giác khó chịu, ra mồ hôi ban đêm, đau ngực và ho. Tuy nhiên không giống bệnh lao, tăng bạch cầu ái toan ngoại vi là phổ biến. Đờm đôi khi có màu máu và chụp phim X quang lồng ngực phát hiện xâm nhập phổi lan toả. Tiên lượng của bệnh sán Paragonimus phổi là tốt, nhưng những tổn thương lạc chỗ của não có thể gây tử vong. Trứng sán trong đờm và phân giúp chẩn đoán xác định.

7.1.4. Bệnh sán lá

Bệnh sán lá là một nhiễm sán lá gan cừu, Fasciola hepatica. Người có thể mắc nhiễm sán ở bất kỳ nơi nào có nuôi cừu. Chúng trở nên bị nhiễm sán do ăn phải rau, chẳng hạn như cải xoong bị ô nhiễm với các kén sán từ cừu.

Bệnh sinh

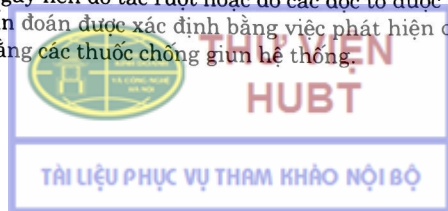
Sau khi vào tới tá tràng, các kén giải phóng ra các ấu trùng nang. Các ấu trùng này xâm nhập vào khoang phúc mạc rồi xâm nhập vào gan và di chuyển qua nhu mô gan vào các ống mật. Các ấu trùng phát triển thành những sán trưởng thành và sống trong cả các đường mật trong gan và ngoài gan. Muộn hơn, những sán trưởng thành xâm nhập thành của các ống mật và quay trở lại nhu mô gan, ở đây chúng sống ký sinh trên các tế bào gan và thải ra trứng ở đây.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Trứng của F.hepatica dẫn đến các áp xe gan và các u hạt. Sán gây tăng sinh của biểu mô phủ của ống mật, xơ hoá khoảng cửa và quanh ống mật, tăng sinh của các ống mật nhỏ và tắc ống mật ở mức độ khác nhau. Tăng bạch cầu ái toan, nôn và viêm dạ dày cấp là những hình ảnh đặc trưng. Những nhiễm sán nặng không điều trị có thể gây tử vong. Chẩn đoán được xác định dựa trên việc phát hiện trứng trong phân và trong đường mật.

7.1.5. Sán lá Fasciolopsis

Tình trạng nhiễm sán lá Fasciolopsis gây nên do sán lá của ruột non khổng lồ, Fasciolopsis buski. Bệnh thịnh hành ở hầu hết các nước phương Đông. Người bị nhiễm sán do ăn phải các rau mọc ở các nước bị ô nhiễm các ấu trùng có đuôi nang hoá. Sán có kích thước lớn (3x7cm) và dính vào thành tá tràng hoặc hồng tràng. Diêm dính có thể bị loét và trở nên bị nhiễm khuẩn gây đau giống như đau của loét dạ dày. Các triệu chứng cấp cũng có thể gây nên do tắc ruột hoặc do các độc tố được giải phóng bởi những số lượng lớn giun. Chẩn đoán được xác định bằng việc phát hiện các trứng của F.buski trong phân. Điều trị bằng các thuốc chống giun hệ thống.



7.2. Sán dây ruột

Taenia saginata, *Taenia solium* và *Diphyllobothrium latum* là những sán dây gây nhiễm bệnh ở người, phát triển thành các thể trưởng thành của chúng trong ruột non. Sự có mặt của những sán dây trưởng thành này hiếm khi gây tổn thương tức chủ người. Nhiễm sán dây ruột gây nên do ăn phải thịt bò (*T.saginata*), thịt lợn (*T.solium*) hoặc cá (*D.latum*) không nấu chín có chứa các thể ấu trùng của các sán này. Chu kỳ sống của các sán dây này bao gồm giai đoạn ấu trùng nang hoá trong các động vật và giai đoạn sán ở người. Các chu kỳ sống của sán dây bò và lợn đòi hỏi các động vật nuốt phải những thức ăn ô nhiễm phân người nhiễm sán. Các thể ấu trùng nang hoá của sán phát triển trong cơ của các động vật. Việc xây dựng trang trại của thú có rừng lớn và lợn hiện đại và việc thanh tra thịt đã loại trừ phần lớn sán bò và lợn ở các nước đã công nghiệp hoá, nhưng nhiễm sán dây còn phổ biến ở thể giới kém phát triển. Nhiễm sán dây cá còn phổ biến ở những vùng cá nước ngọt sống, dầm dẫm hay nấu chín một phần còn là thức ăn phổ biến. Nhiễm sán dây thường không có triệu chứng. Thường điều lo lắng có ý nghĩa nhất là những người nhiễm sán thải ra những đoạn sán trong phân. Sán dây cá (*D.latum*) cạnh tranh vitamin B12 và một số lượng nhỏ (dưới 2%) những người nhiễm sán phát sinh thêm thiếu hụt chất dinh dưỡng này.

7.2.1. Bệnh ấu trùng sán dây (bệnh gạo sán)

Bệnh ấu trùng sán dây là một nhiễm trùng hệ thống ấu trùng sán lợn. *T.solium* trưởng thành bị mắc phải do ăn thịt lợn nhiễm ấu trùng sán lợn.

Bệnh sinh

Lợn nhiễm các ấu trùng sán lợn do ăn phải trứng của *T.solium* rơi ra trong phân người. Chu kỳ này, mặc dù là một vấn đề sức khỏe cộng đồng, chủ yếu là lành tính với cả người và lợn. Tuy nhiên khi người ngẫu nhiên nuốt phải các trứng sán từ phân người và trở thành nhiễm ấu trùng sán, hậu quả có thể là nặng nề. Các trứng giải phóng ra các ấu trùng sáu móc, chúng xâm nhập vào thành ruột, đi vào dòng máu, khu trú trong mô, nang hoá và biệt hoá thành ấu trùng sán.

Giải phẫu bệnh

Các nang ấu trùng sán dây là các nang hình cầu, màu trắng sữa khoảng 1cm đường kính có chứa dịch và một đầu sán vùi vào với những móc nhỏ chiết quang kép. Các kén còn sống có thể bị lột vỏ từ các mô bị nhiễm sán. Các ấu trùng sán dây còn sống sót trong một thời gian nhất định và không gây viêm, tuy nhiên vì chúng phát triển, chúng đè ép các mô kế cận. Các nang đang thoái hoá là các nang gây ra triệu chứng, thường dính vào các mô và bị xâm nhập viêm dày đặc với các bạch cầu ái toan, bạch cầu đa nhân trung tính, lympho bào và các tương bào. Nhiều ấu trùng sán dây trong não đôi khi gây nên hình ảnh “pho mát Thụy sĩ” của mô.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh ấu trùng sán dây của não biểu hiện là đau đầu hoặc những cơn động kinh và những triệu chứng thay đổi theo vị trí bị nhiễm sán. Bệnh ấu trùng sán dây của não gây co giật và tử vong. Nhiễm ấu trùng sán dây vòng mạc gây mù. Ở tim, nhiễm ấu trùng sán có thể gây loạn nhịp tim và tử vong đột ngột. Phụ thuộc vào vị trí tổn thương, bệnh ấu trùng sán dây được điều trị bằng phẫu thuật hay liệu pháp chống giun sán.

7.2.2. Bệnh ấu trùng sán *Echinococcus*

Bệnh ấu trùng sán *Echinococcus* (bệnh nang sán) là một nhiễm trùng do động vật truyền gây nên do sán dây ấu trùng giống *Echinococcus*. Tác nhân gây bệnh phổ biến nhất là *E.granulosus*, nó gây nên bệnh nang sán ở gan và phổi. Hiếm hơn, *E.multilocularis* và *E.vogeli* gây nhiễm bệnh người.

Dịch tễ học

Nhiễm trùng sán dây *E.granulosus* là bệnh dịch địa phương ở cừu, dê, thú có sừng lớn và chó chăn cừu. Chó gây ô nhiễm nơi ở của chúng (và những người trông nom gia súc) với những trứng gây nhiễm khuẩn. Người bị nhiễm sán khi họ nuốt phải một cách vô ý những trứng sán dây. Bệnh nang sán hậu quả có trên toàn cầu trong những người chăn giữ động vật sống gần gũi với chó và các động vật được chăn nuôi, đặc biệt ở Australia, New Zealand, Argentina, Hy Lạp và các nước chăn nuôi ở châu Phi và Trung Đông.

E.multilocularis gây bệnh nang sán ở người. Chó và mèo là những tác chủ cuối cùng nuôi trong nhà và tác chủ nuôi trong nhà trung gian là chuột nhà. Những nhiễm sán *E.multilocularis* đã được báo cáo ở Đức, Thụy Sĩ, Trung Quốc và các nước cộng hòa của Liên bang Xô Viết trước đây.

Chó là tác chủ cuối cùng của *E.vogeli*. Người có thể là những tác chủ trung gian ngẫu nhiên với *E.vogeli* do nuốt phải trứng do chó nuôi trong nhà reo rắc. Bệnh nang sán nhiều nang gây nên do *E.vogeli* đã được báo cáo ở Trung và Nam Phi.

Bệnh sinh

Những sán dây trưởng thành (chiều dài 2- 6mm) sống ở ruột non của tác chủ ăn thịt, chẳng hạn như chó sói, cáo, sói đồng cỏ (ở Bắc Mỹ), chó rừng. *E.granulosus* có một đầu với những giác hút và nhiều móc nhỏ để dính vào niêm mạc ruột. Một cổ ngắn theo sau là ba đoạn (các đốt sán). Đốt sán có mang tận cùng tách ra và giải phóng các trứng, nó được loại ra trong phân của các tác chủ ăn thịt. Cỏ bị ô nhiễm được ăn bởi các tác chủ trung gian ăn cỏ bao gồm hươu, nai, nai rừng ở Bắc Mỹ, loài linh dương, thú lớn có sừng và cừu. Người cũng bị nhiễm sán do ăn phải vật liệu thực vật bị ô nhiễm bởi các trứng của sán dây. Các ấu trùng được giải phóng từ các trứng này xâm nhập vào thành ruột, đi vào dòng máu và phát tán tới các cơ quan ở sâu. Ở đây, chúng phát triển để tạo thành các nang lớn chứa các vỏ và các đầu sán con. Khi thịt của các động vật ăn cỏ được ăn bởi các động vật ăn thịt, các đầu sán phát triển thành những sán trưởng thành có giới tính trong các động vật ăn thịt, vì vậy hoàn thành chu kỳ của nó.

Giải phẫu bệnh và biểu hiện lâm sàng

Nang sán phát triển chậm được tìm thấy ngẫu nhiên hoặc trở thành rõ rệt khi kích thước và vị trí của nó cản trở các chức năng bình thường của cơ thể. Một nang sán của gan thường biểu hiện như một khối sờ thấy được ở một phần tư trên phải của bụng. Sự chèn ép các ống mật trong gan bởi nang sán có thể dẫn đến vàng da do tắc. Các nang của phổi thường không có triệu chứng và được phát hiện một cách ngẫu nhiên trên phim X quang lồng ngực.



Biến chứng quan trọng của vỡ nang là việc reo rắc vào các mô kế cận với các vỏ và đầu sán con. Khi những “hạt” này nảy mầm, mỗi nang có tiềm năng phát triển của nang ban đầu. Vỡ do chấn thương của một nang sán của gan hoặc của một cơ quan ổ bụng khác gây đau lan toả mạnh, giống đau của viêm phúc mạc. Vỡ của một nang ở phổi có thể gây tràn khí phế mạc và viêm màng phổi mủ. Hơn nữa, khi một nang sán vỡ vào một khoang của cơ thể, việc giải phóng các chất chứa của nang có thể gây những phản ứng dị ứng gây tử vong. Việc điều trị những nang sán echinococcus thường đòi hỏi cắt bỏ bằng phẫu thuật một cách thận trọng. Các nang cũng có thể được tiệt trùng bằng formalin trước khi dẫn lưu hoặc cắt bỏ để dự phòng choáng phản vệ trong phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baggiolini M:** Chemokines in pathology and Medicine. *J Inter Med* 250:91, 2001.
2. **Biedermann BC:** Vascular endothelium: checkpoint for inflammation and immunity. *News Physiol Sci* 16:84, 2001.
3. **Booth JW, Trimble WS, and Grinstein S:** Membrane dynamics in phagocytosis. *Semin Immunol* 13:357, 2001.
4. **Bornstein P, Sage EH: Matricellular Proteins:** extracellular modulator of cell function. *Curr Opin Cell Biol* 14:608, 2002.
5. **Mc Intyre TM, Prescott SM, Wergich AS, Zimmerman GA:** Cell-cell interactions: leucocyte-endothelial interactions. *Cur Opin Hematol* 10:150, 2003.
6. **Nussler AK, Wittel UA, Nussler NC, Berger HG:** leucocytes, the Janus cells in inflammatory disease. *Langenbecks Arch Surg* 384:222, 1999.
7. **Rossi D, and Zlotnik A:** The biology of chemokines and their receptors. *Ann Rev Immunol* 18:217, 2000.
8. **Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D.** Rubin's pathology, Clinicopathologic. Foundations of Medicine, 4th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2005. Steere AC: Lyme disease. *N Engl J Med* 321: 586-596, 1989.
9. **Walker DH, Barbour AG, Olivier JH, et al:** Emerging bacteriol zoonotic and vector-borne disease. Ecological and epidemiological factors. *JAMA* 275:463-469, 1996.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

**BỆNH HỌC VIÊM
VÀ CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN**

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

<i>Biên tập:</i>	BS. VŨ THỊ BÌNH
<i>Sửa bản in:</i>	VŨ THỊ BÌNH
<i>Trình bày bìa:</i>	CHU HÙNG
<i>Kt vi tính:</i>	TRẦN THANH TÚ

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.

Giấy phép xuất bản số: 25 - 2009/CXB/138- 168/YH

In xong và nộp lưu chiểu quý I năm 2009.





**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ